ESCUELA DE OSTEOPATIA DE MADRID

ANDRÓGENOS Y ESTRÓGENOS

Función endocrina de la placenta:

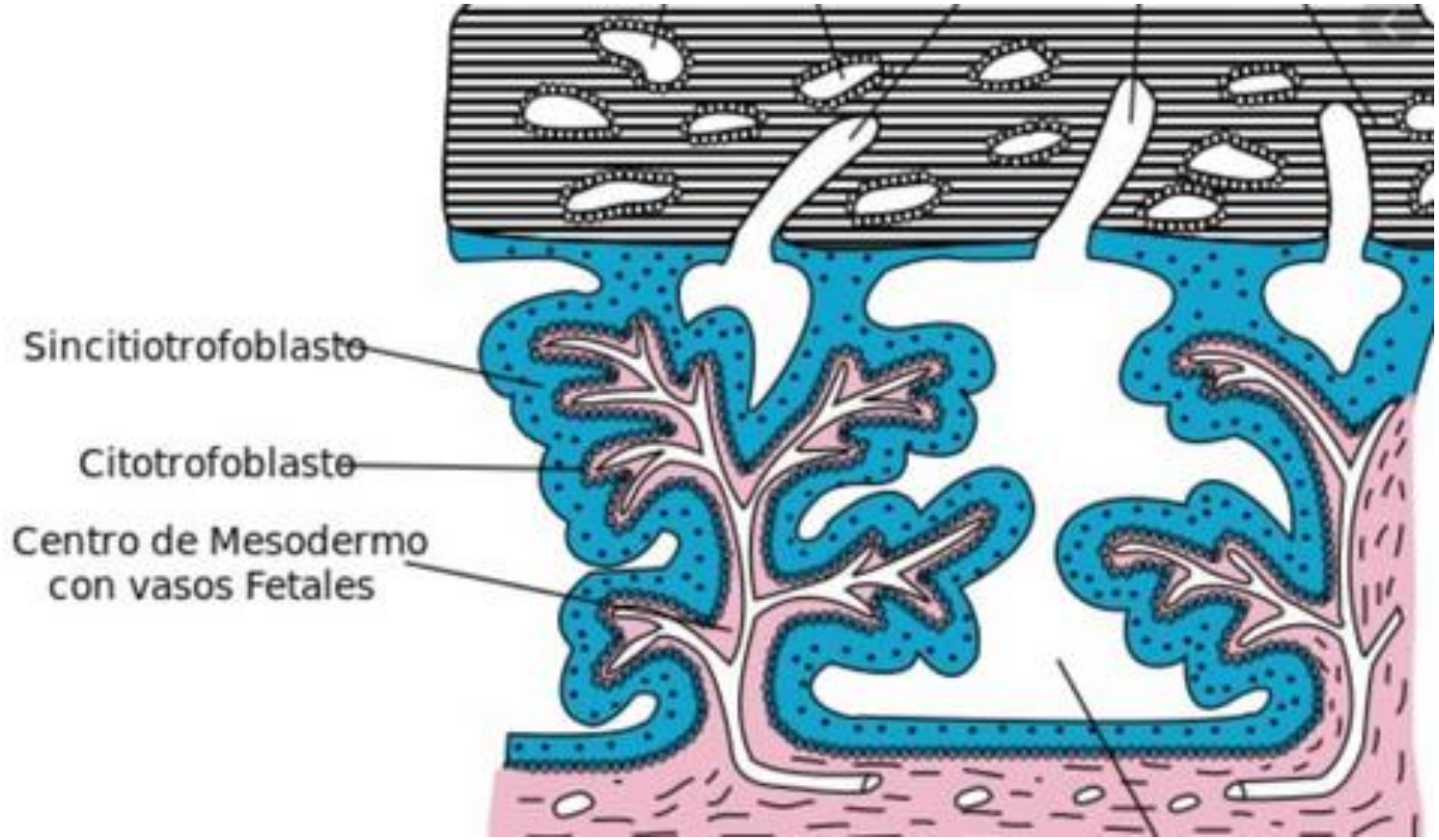
La placenta desarrolla 3 funciones básicas:

1.-Regulación del intercambio materno-fetal:

- Barrera placentaria
- Función nutricional
- Función respiratoria

2.-Función endocrina

3.-Función inmunológica



FUNCIÓN ENDOCRINA

- La placenta se comporta como un verdadero **órgano endocrino muy activo.**
- Es el único órgano con capacidad para sintetizar **tanto hormonas proteicas como hormonas esteroideas.**
- La función de síntesis endocrina tiene lugar exclusivamente en el **sincitiotrofoblasto** (capa más externa).

FUNCIÓN ENDOCRINA PLACENTA:

Gonadotropina coriónica humana (hCG)

Es la hormona placentaria que se sintetiza **más precozmente**:

- La encontramos en **Sangre materna** al 9º día postfecundación (ANTES de la falta menstrual).
- En **Orina** la encontramos desde la falta menstrual.

Se trata de una **hormona glicoproteica** constituida por 2 subunidades (α y ß).

- **Porción ß**: Origen exclusivamente coriónico (**empleada en el diagnóstico del embarazo**).
- **Subunidad α**: de origen común a otras hormonas hipofisiarias, como la LH.

Su función principal es el **mantenimiento del cuerpo lúteo** (como la LH)**,** que producirá progesterona hasta que la placenta sea capaz de sintetizarla por sí misma (semana 9).

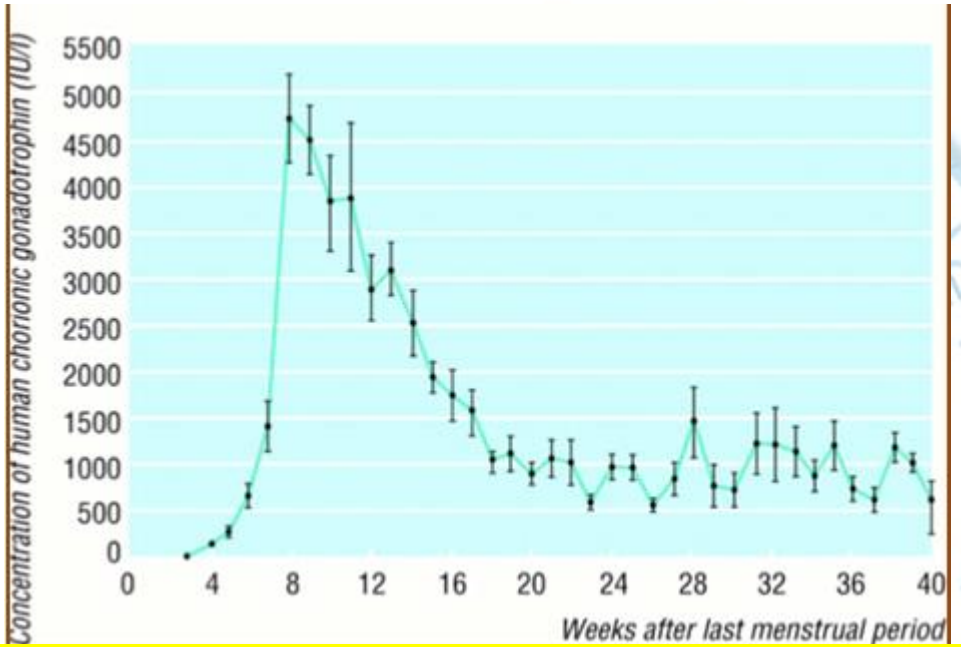
La **progesterona** se encargará de preparar el endometrio para la implantación (lo transforma en la **decidua**).

En definitiva, la hCG sirve para EVITAR EL ABORTO.

El **patrón de secreción** de la β-hCG es diferente al de cualquier otra hormona placentaria:

1.-Rápido ascenso inicial, alcanzando un **pico alrededor de la semana 9-10**.

2.-Se sigue de un rápido descenso, permaneciendo a niveles bajos durante el segundo y tercer trimestres



En **embarazos evolutivos normales** sus valores se duplican casi cada 48h durante la fase de ascenso inicial.

Esto permite que pueda utilizarse en la práctica para el **diagnóstico de embarazos iniciales no evolutivos**:

- En **embarazos ectópicos**, el ascenso de β-hCG produce a un ritmo **más enlentecido**.
- En **abortos precoces**, se estabilizan o incluso **disminuyen** los niveles de β-hCG.
- En **molas hidatidiformes** existe una **producción exagerada** de β-hCG.

Inmunotolerancia materna:

- La tolerancia materna frente a aloantígenos fetales es un proceso complejo, en el que concurren diversos mecanismos aún no bien conocidos, aunque conceptualmente se pueden considerar de dos categorías: los mecanismos de evasión fetal del sistema inmunitario de la madre y los mecanismos de inducción de hiporrespuesta en las células efectoras maternas .

Más allá del paradigma Th1-Th2 en la gestación.

Clásicamente se ha descrito que durante el embarazo normal prevalece la respuesta materna de tipo Th2 sobre la Th1, caracterizada por un patrón de producción de citocinas tipo Th2 (IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13), que favorecen el desarrollo e invasión del trofoblasto

- . El perfil de citocinas de Th1 proinflamatorias (IL-2, INF-γ, TNF-α, y β) se ha asociado con el rechazo del embrión.
- Sin embargo, las citocinas Th1 son importantes durante la implantación. Además, las citocinas tipo Th1, como el IFN-γ, pueden tener efectos inmunorreguladores, favorecen el desarrollo de las arterias espirales uterinas y la maduración de las células NKuterinas . En paralelo, durante la gestación se potencia la diferenciación de las células reguladoras, en concreto, de los linfocitos Treg naturales o inducidos, productores de citocinas inmunorreguladoras IL-10 y TGF-β, que se expanden en sangre periférica y se reclutan en la interfase maternofetal. Estas Treg estarían inhibiendo la diferenciación Th1, Th2 y Th17.

Mecanismos de evasión de la respuesta inmunológica materna:

- Otro de los mecanismos por el cual el feto se protege del rechazo materno es la expresión de FasL (CD95L, molécula proapoptótica) en los tejidos placentarios.
- Esta vía ha sido implicada en la inducción de procesos apoptóticos durante toda la gestación, necesarios para el recambio celular normal en tejidos que requieren gran crecimiento y proliferación celular como sucede en la placentación, pudiendo representar un mecanismo de protección del feto para evitar agresiones por parte del sistema inmunitario materno. En la especie humana, puede detectarse expresión de ARNm de FasL en la interfase maternofetal, a partir del día 12 tras la concepción.
- Tanto el sincitiotrofoblasto como el citotrofoblasto de las vellosidades placentarias y el trofoblasto extravelloso producen FasL, molécula que promueve la apoptosis y/o la deleción clonal de linfocitos maternos activados que reconocen antígenos paternos y que expresan la molécula Fas.

Mecanismos de evasión de la respuesta inmunológica materna:

- La falta de expresión de los antígenos HLA clásicos de clase I A y B se considera un mecanismo crítico para prevenir el reconocimiento inmunológico por los linfocitos T citotóxicos (CTL) maternos.

- Los **linfocitos** T CD8 o **citotóxicos** (LCT) son activados por células que han sido infectadas por virus.

- Como consecuencia de la infección, la célula activadora presenta en su membrana el Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC en inglés) de clase I unido a un péptido (10 aminoácidos), perteneciente al antígeno.

Mecanismos de evasión de la respuesta inmunológica materna:

- Depleción del triptófano fetal:El trofoblasto contiene una enzima, la indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), que degrada el aminoácido esencial triptófano, necesario para la activación linfocitaria.
- Las células del trofoblasto fetal sí expresan moléculas HLA no clásicas de clase I, como son el HLA-G, HLA-C y HLA-E, que parecen desempeñar un papel inmunoprotector
- Expresión de moléculas coestimuladoras inhibidoras:Los mecanismos que inducen una disminución en los niveles de triptófano están en íntima relación con la presencia de células T reguladoras (Treg) en la interfase maternofetal y con la expresión en estas células de una molécula coestimuladora inhibitoria denominada CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) o CD152. CTLA4 es una proteína que desempeña un papel importante como molécula inmunorreguladora

Mecanismos de hiporrespuesta del sistema inmunitario materno hacia el feto:

- La respuesta específica de linfocitos T maternos frente al feto se modifica durante el embarazo, con disminución de los linfocitos T CD4+ y CD8+ durante el embarazo y recuperación de los porcentajes de estas poblaciones cuatro meses tras el parto.
- La progesterona estimula la producción de galectina-1. En presencia de galectina-1, las CD pierden su capacidad de activar linfocitos T, transformándose en CD tolerogénicas, que a su vez inducen la diferenciación de linfocitos Treg, con funciones supresoras sobre la respuesta inmunitaria. El crecimiento placentario utilizaría este mecanismo para evadir la respuesta proinflamatoria materna

Mecanismos de hiporrespuesta del sistema inmunitario materno hacia el feto:

- Microquimerismo:se ha demostrado que las células hematopoyéticas fetales entran en la circulación materna y persisten varios años tras el nacimiento. La presencia de microquimerismo se observa desde las primeras etapas del embarazo y podría ser responsable de inducir un estado de tolerancia en la madre frente a los antígenos de origen paterno.
- Potenciación de las células inmunorreguladoras maternas:

1.-Células dendríticas.Las células dendríticas poseen la capacidad dual de presentar antígenos e inducir una respuesta inmunitaria primaria, o bien de inducir tolerancia frente al mismo, regulando la inmunidad mediada por los linfocitos T.

2.-NK: Se ha demostrado también la existencia de subpoblaciones de células NK con potentes propiedades inmunorreguladoras, implicadas en la tolerancia inmunológica. Las células NK reconocen alteraciones en las células diana, como la expresión de moléculas de estrés (a través del receptor activador NKG2D)

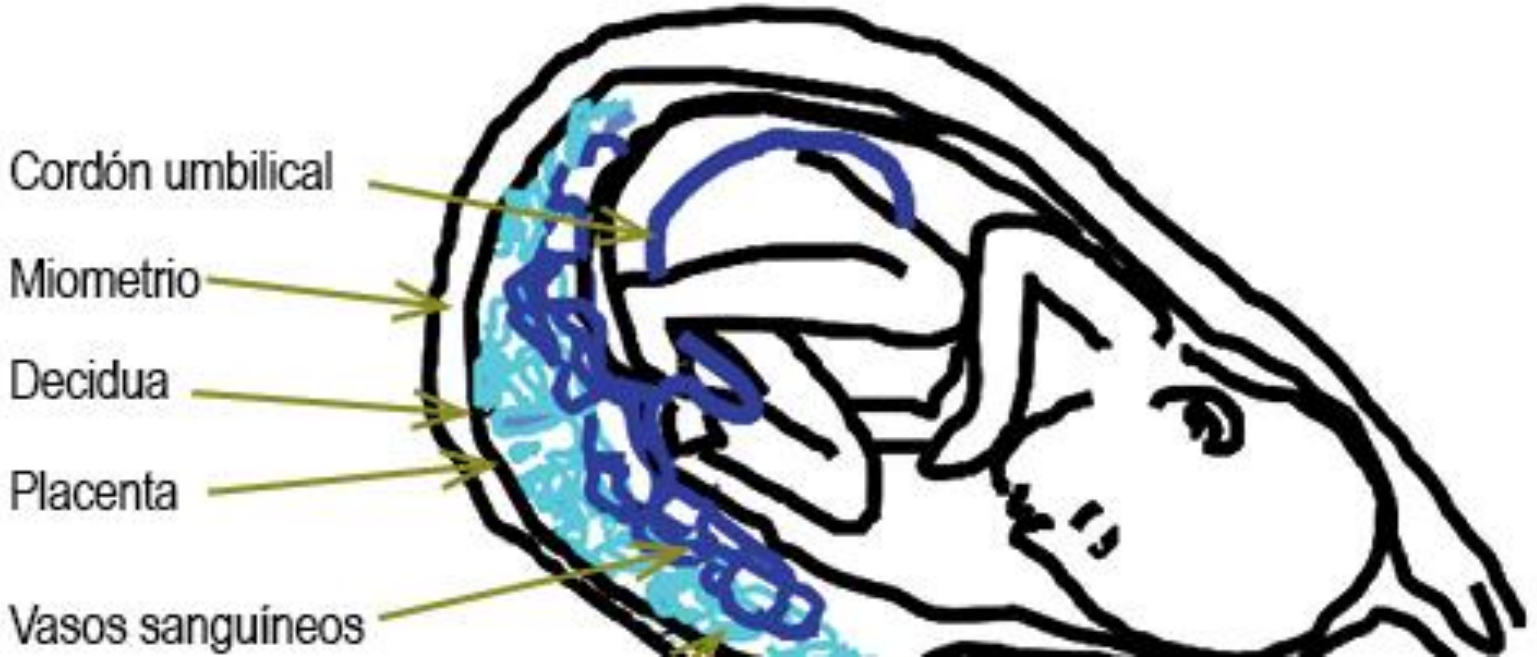
Las células NK circulantes son principalmente células citotóxicas. Por el contrario, las células NKu, representan en torno a un 70%-80% de las células linfoides de la decidua durante el embarazo, y se las reconoce una actividad inmunorreguladora, secretando IL-10 y TGF-β

Mecanismos de hiporrespuesta del sistema inmunitario materno hacia el feto:

- Células T reguladoras (Treg) las Treg maternas se reclutan en la decidua (en torno al 10% de los linfocitos maternos) y parecen desempeñar un papel fundamental en la tolerancia materna y en el mantenimiento de la gestación.
- Desde el inicio del embarazo normal se observa un aumento de Treg , con un pico en el segundo trimestre y disminución de esta población en el postparto.

Tomado de : biblioteca nacional de ciencias de la salud:

MECANISMOS DE INDUCCIÓN DE HIPORRESPUESTA MATERNA	MECANISMOS DE EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA MATERNA
• Expansión de Treg en la sangre materna • Tolerización de CDs por aloantígenos prioveninetes de restos apoptóticos	• Expansión de Fas-L por las células de la decidua materna. • Ausencia de antígenos de HLA clase I y II. • uNK deciduales. • Depleción del tritófano fetal. • Expresión de HLA-G por el trofoblasto • Expresión de moléculas coestimuladoras inhibidoras.



Lactógeno Placentario Humano (HPL)

Presenta un **patrón de secreción progresivo**, similar al del resto de las hormonas.

Se detecta en sangre a los **5-6 días post-implantación** (12 días post-fecundación), aumentando progresivamente sus niveles a lo largo de la gestación, hasta alcanzar una meseta a las 34-36 semanas.

Acciones: Similares a la GH.

Preparación de la glándula mamaria para la lactancia, aunque con menor importancia que la prolactina.

Asegurar el suministro de glucosa al feto:

Mayor paso de glucosa al feto (Sobre todo a partir de la 2ª mitad del embarazo).

- **Induce resistencia a la insulina en la madre:** Aumenta la glucemia materna
- Favorece la lipolisis materna.

¡Hay Riesgo diabetógeno durante el embarazo!, aunque la mayoría de las embarazadas no van a desarrollar diabetes.

Hormonas esteroideas:

Al contrario de lo que ocurre con las hormonas proteicas, la placenta es incapaz de producir por sí sola las hormonas esteroideas, y necesita la ayuda del compartimento materno y del compartimento fetal. Por esto, se forma un complejo denominado **Unidad feto-materno-placentaria**.

Unidad funcional endocrina feto – materno – placentaria: Es la encargada de la producción de estrógenos y progresterona durante el embarazo. Su funcionamiento es el siguiente:

- El **organismo materno** aporta los sustratos fundamentales para dicha biosíntesis (**colesterol**).

Hormonas esteroideas:

DE LA CECA A LA MECA:

La **placenta**:

- Transforma el colesterol en progesterona.
- Transforma 16-OH-S-DHEA en **Estriol** (E_2).

El **feto** colabora principalmente **aportando enzimas** de las que carece la placenta, para obtener **andrógenos**.

- La progesterona se transforma en andrógenos (S-DHEA) a nivel de las **suprarrenales fetales.**
- S-DHEA se hidroxila y transforma en 16-OH-S-DHEA en el **hígado fetal.**

El estrógeno principal en una mujer normal es el **Estradiol**, mientras que el estrógeno principal formado por la placenta, a partir de los andrógenos fetales, es el **Estriol.**

En una menopáusica sería la Estrona.

Hormonas esteroideas: el síntoma principal del embarazo es la AMENORREA.
DECIDUA= ENDOMETRIO GESTACIÓN QUE DA LUGAR A PLACENTA PORCIÓN MATERNA.

Los **niveles plasmáticos de estrógenos y progesterona** se incrementan a lo largo del embarazo.

- **Progesterona**: Interviene en la formación de la decidua y relaja la fibra muscular lisa uterina. Además se le atribuye también un **papel inmunosupresor**.
- **Estrógenos**: Potencian la excitabilidad de la fibra muscular lisa uterina y la eficacia de la contracción uterina.
- Ambas hormonas participan en el **aumento del volumen, crecimiento y vascularización uterinos**, así como en el **desarrollo de la mama durante el embarazo**.

- Concentraciones hormonales plasmáticas durante la gestación:
- Se observa como a excepción de la β-hCG (cuyos niveles son más altos durante el 1r trimestre y luego decrecen), el resto de hormonas presentan un **crecimiento progresivo a lo largo del embarazo**

Diabetes gestacional: causa más común de alteraciones médicas durante el embarazo y es el tipo más frecuente (90 % de diabetes en el embarazo).

Suele diagnosticarse a partir de la **semana 24** de la gestación y suele desaparecer tras el parto.

Ahora bien, estas pacientes tienen un **riesgo aumentado de padecer diabetes tipo 2** posteriormente (hasta un 50 % de los casos la desarrolla antes de los 5 años.

Factores de riesgo:

1.-Edad.

2.-Obesidad.

3.-Antecedentes personales (de diabetes gestacionales en embarazos previos) y familiares (de diabetes tipo 2)

Diabetes gestacional: causa más común de alteraciones médicas durante el embarazo y es el tipo más frecuente (90 % de diabetes en el embarazo).

Diagnóstico.

Cribado UNIVERSAL entre la **semana 24 y 28**. Además si hay alto riesgo de diabetes, se realiza un primer cribado en el primer trimestre del embarazo (el de la semana 24-28 también se realizará).

Consiste en el **TEST DE O'SULLIVAN**: se administra 50 g de glucosa y se determina la glucemia en plasma venoso a la hora.

- Se puede realizar el test a cualquier hora del día e independientemente de si hay ayuno o no.
- **Positivo** si la **glucemia es >140 mg/dl**. En este caso, se requiere la confirmación mediante una SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA.

Diabetes gestacional.

- La sobrecarga oral de glucosa NO es necesaria si el O'Sullivan > 200 mg/dl (confirma el diagnóstico de diabetes gestacional).
- La **sobrecarga oral de glucosa** consiste en la administración de 100 g de glucosa en ayunas y la determinación de la glucemia al inicio, a la 1ª, 2ª y 3ª hora. Los valores de referencia son:

105 mg/dl o más en el inicio.

190 mg/dl o más a la hora.

165 mg/dl o más a la 2ª.

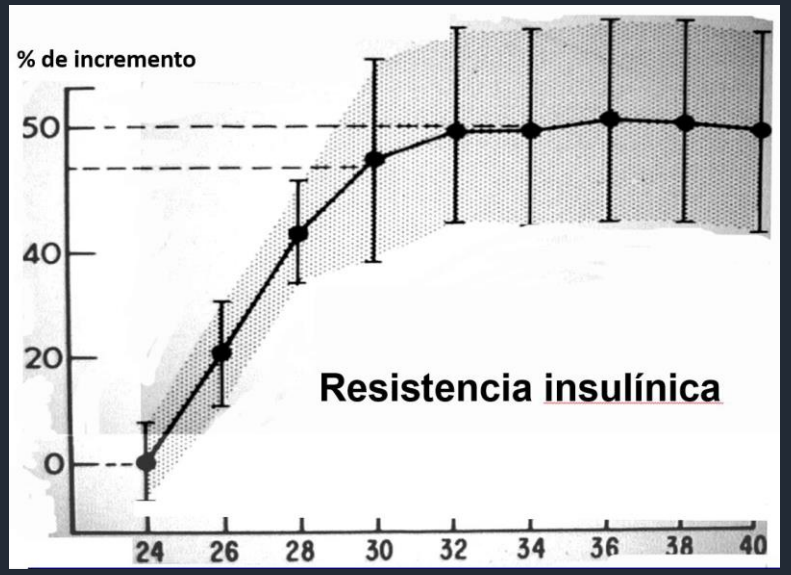
145 mg/dl o más a la 3ª hora.

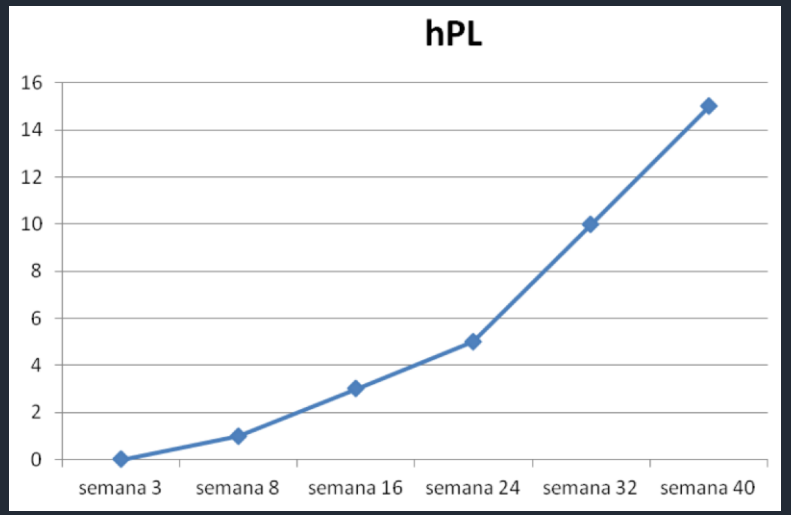
- Dependiendo de la cantidad de valores obtenidos iguales o superiores a los de referencia:

Normal: ningún valor aumentado.

Intolerancia a los hidratos de carbono: 1 valor aumentado. En este caso se repiten la prueba a las 3-4 semanas para ver si se ha desarrollado diabetes gestacional.

Diabetes gestacional: 2 o más valores aumentados.





DIABETES GESTACIONAL: PATOGENIA.

- La diabetes gestacional tiene un origen mixto: hay resistencia a la insulina y se secreta de forma inadecuada.
- El **embarazo** da lugar a una **insulinorresistencia fisiológica** (con el fin de disponer más glucosa para el feto), por la **acción del hPL** (lactógeno placentario humano). Aunque el hPL tiene una acción diabetógena, la mayoría de gestantes no desarrolla diabetes gestacional, porque el páncreas aumenta hasta 3 veces su producción de insulina para compensar y mantener una glucemia postprandial normal.
- En la **diabetes gestacional**, el páncreas es insuficiente para compensar la insulinorresistencia inducida por el hPL y se produce hiperglucemia postprandial

MANEJO CLÍNICO DE LA DIABETES EN LA GESTANTE.

Durante el embarazo.

1.-Control obstétrico como si fuera un embarazo de riesgo.

2.-Control metabólico materno:

- **Autocontrol** con **glucemias capilares** (*mejor que la glucosuria o la Hb glicosilada*), considerando normal: en ayunas < 105, a la hora <140 y 2 h <120.
- **Dieta** (2000 Kcal/día) y **ejercicio**: si no son suficientes se pasa al siguiente escalón.
- **Antidiabéticos orales**: en DM tipo 2 y gestacional si fueran necesarios. El antidiabético oral de elección es la **METFORMINA**.
- **Insulina**: en la DM tipo 1 y, si es necesario, en la tipo 2 y gestacional. Hay que aumentar las dosis en el tercer trimestre.
- Corticoides solo si fueran necesarios (para aumentar la maduración pulmonar en partos prematuros), ya que aumentan la glucemia, con lo que requieren ajustar la insulina.

Parto.

Programar la **finalización del embarazo antes de las 36-40 semanas**: se puede adelantar si hay complicaciones maternas o prolongar hasta un máximo de 40 semanas (nunca más de 40 semanas).

Ajustar la insulina durante el parto: el útero es un músculo que se va a contraer, con lo que la demanda de glucosa aumentará y no necesitará tanta insulina.

- *Se perfunde constantemente glucosa y se ajusta la insulina dependiendo de los valores glucémicos que se obtengan.*

Control fetal.

Puerperio.

- Reducción de insulina en diabetes mellitus.
- Diabetes gestacional:
  - Suspensión de la insulina.
  - Control anual mediante test de sobrecarga oral de glucosa durante los 5 años siguientes (porque aumenta el riesgo futuro de padecer DM tipo 2).

GESTACIÓN

hCG

Detectable 9 días en plasma y 14 días en orina

→ Pico a los 3 meses

Mantiene función lútea ↑ P y ↑ E

⊖ → FSH (no maduración otros folículos)

Acción TSH sobre madre

Progesterona

Evita descamación endometrial y estimula desarrollo mamario

↑ Tª y ↓ LH → evita ovulación

↓ contractilidad uterina

Impide rechazo autoinmune embrión

Estrógenos

A partir de andrógenos suprarrenales

Estriol

↑ PRL → ↑ tamaño genitales externos

↓ FSH

↑ crecimiento fetal

Desencadenan parto

CRH → ACTH → cortisol, andrógenos, aldosterona

hPL

Niveles ↑ 2º trimestre (↓hCG) y pico final embarazo

Crecimiento mamario

Resistencia insulina → diabetógena

Otros

Relaxina

↑ Ca → ↑ PTH

Placenta: GRH, TRH, CRH, E y P

→ Secreción hipofisaria GH, TSH, ACTH, GH

↑ T3 y T4

↑ Cortisol y aldosterona

↑ Metabolismo basal, frecuencia respiratoria, GC, edemas y varices

↑ Peso

Incontinencia, lumbalgia, reflujo gastroesofágico….

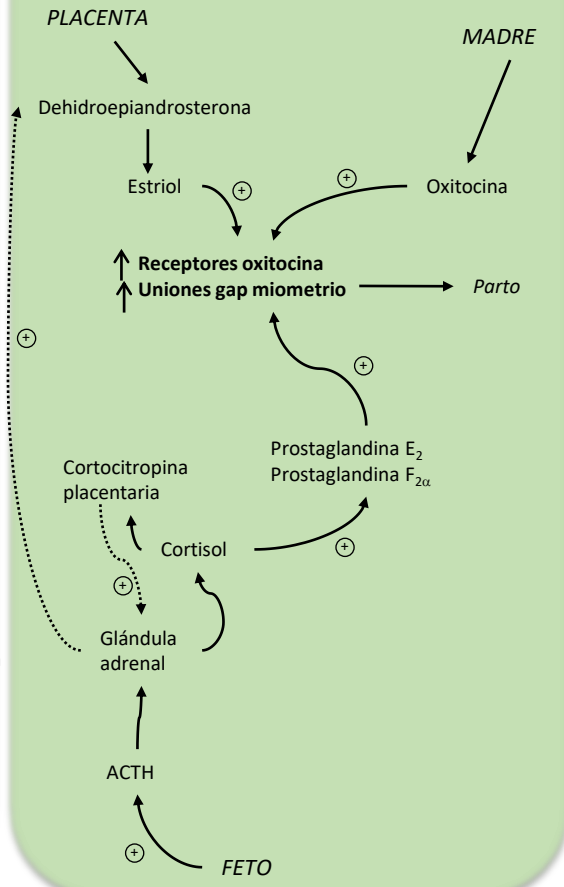
PARTO

Etapas

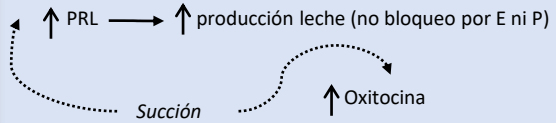
1. Dilatación cérvix → ↑ oxitocina y rotura aguas
2. Contracción fundus y mayor distensión cérvix

   → Expulsión feto
3. Expulsión placenta

Regulación hormonal



LACTANCIA



Etapas

1. *Calostro*: 1-4 días. Rico en vit., proteínas y anticuerpos
2. *Leche transición*: 3-7 días. Más blanca y espesa
3. *Leche madura*: 10-30 días. Todos nutrientes y anticuerpos

Composición

Proteínas: Bajo (comp. otros mamíferos)15% valor calórico

Lípidos: Factor saciedad. AAGG insaturados y esenciales

Carbohidratos: Lactosa y galactosa (cerebrósidos-SNC)

Otros: Vitaminas y minerales

Ventajas

Madre

- Leve efecto anticonceptivo
- Anticancerígeno
- Involución intrauterina
- Producción en función demanda
- Favorece relación madre-hijo

Bebé

- Proporciona calorías y nutrientes
- Se digiere y absorbe mejor
- Menos sales → menor trabajo riñones
- Tª adecuada
- Protector en niños con hipotiroidismo congénito
- Protector diabetes, HTA, arteriosclerosis, obesidad
- Evita deformaciones mandíbula (no se chupa dedo)
- Favorece relación madre-hijo

¿ QUÉ PUEDE HACER EL OSTEÓPATA PARA MEJORAR A LA PACIENTE?

SOBRE LOS CAMBIOS DE PESO, VOLÚMEN Y FORMA UTERINOS.

TRABAJO HIPOPRESIVO, FASCIAL Y LIBERACIÓN DE SACROILIACAS…

CORE, DIAFRAGMA…

SOBRE LA GANANCIA PONDERAL y sus tres consecuencias.:

1.-SOBRE EL : Desplazamiento del **centro de gravedad** de la mujer, influyendo en la columna→ TRABAJAR LÍNEAS DE GRAVEDAD, VÉRTEBRAS CLAVE DE BÓVEDA, PIVOTES… TRABAJAR CAPTORES Y REEDUCAR POSTURA

2.-SOBRE LA Compresión de la circulación de retorno y perfusión (cava-aorta) de las extremidades inferiores, produciendo varices en los miembros inferiores y en la vulva→ TRABAJO VISCERAL(MANIOBRA HEMODINÁMICA GLOBAL…, FASCIAL Y LINFÁTICO.

Sobre los cambios en sistema osteoarticular:

Hiperlordosis lumbar progresiva: Para compensar el peso uterino de modo que no se desplace el centro de gravedad. *Es lo que provoca que la mujer vaya erguida, y se produzca dolor de riñones* → *Trabajar vértebras clave , pivotes, sistema en tensión-compresión, fascia, potenciar, reeducar postura.*

La columna dorsal y los hombros se echan hacia atrás y la columna cervical compensa esa inclinación enderezándose (INVERSIÓN CURVA CERVICAL).

Aumento de la movilidad de las articulaciones pélvicas (HIPERMOVILIDAD): Por efecto de la progesterona y la relaxina para favorecer el parto-> control motor y osteopatía . Concepto de hipermovilidad-hipomovilidad y viga compuesta lumbo-pélvica.

Aumento de la laxitud de los ligamentos pélvicos: Por efecto de la progesterona y relaxina para favorecer el parto. HIPERMOV PUBIS Y SACROCIÁTICOS.

Sobre los cambios digestivos:

Cambios iniciales: Por influencia de la β-hCG pueden afectarse los centros reguladores del SNC haciendo que se alteren con frecuencia los sabores y olores, lo que se traduce en **cambios del apetito, náuseas** y **vómitos**, muy frecuentes al inicio del embarazo.

Trabajo sobre el vago y el SNV.

SOBRE OTRAS ALTERACIONES:

Caries dental

Edema e hiperemia gingival, angiogranulomas (épulis gravídico)

Alteraciones en la saliva: Disminuyen tanto su producción como actividad enzimática.

TRABAJO SNV Y DIETA ALCALINA.

SOBRE LOS CAMBIOS GASTROINTESTINALES: VER SEMINARIO ESTÓMAGO PARTE SUPLEMENTACIÓN.

Pirosis o acidez: En el 50% de las gestantes en el 5º mes.

Se produce por 2 motivos:

- **RGE** mediado por la acción de la progesterona que relaja la musculatura lisa del cardias.
- **Aumento de la presión intraabdominal** por crecimiento uterino.

Debemos recomendar a las embarazadas **medidas posturales**. Además se puede administrar un **IBP**.

- TRATAMIENTO DIAFRAGMA , CHARNELA , TRABAJO VISCERAL.

SOBRE EL ESTREÑIMIENTO:

La **progesterona** disminuye la motilidad gastrointestinal.

Se recomienda **dieta con mucha fibra**, pudiendo recurrir a la medicación como supositorios de glicerina, enemas o laxantes.

TRABAJO VISCERAL EN COMPRESIÓN, TRABAJO SNV PLÉXOS, TRABAJO REFLEJOS GASTROINTESTINALES.

SOBRE LAS ALTERACIONES HEPÁTICAS:

Los niveles de transaminasas no suelen cambiar, a diferencia de **las fosfatasas alcalinas que aumentan en el 3r trimestre**.

Hay un estasis biliar, que provoca frecentemente dispepsia, distensión abdominal y riesgo de cólicos.

TRABAJO HÍGADO, DUODENO, VESÍCULA, NIVELES METAMÉRICOS (VER ESQUEMA FACILITADO EN PRIMER POWER).

SOBRE LAS ALTERACIONES CARDIACAS:

Sobrecarga cardíaca:

Hace que aumente el tamaño cardiaco durante el embarazo.

Ocasiona frecuentemente síntomas como fatiga, sensación de disnea, baja capacidad para el esfuerzo y tendencia al síncope.

La **elevación del diafragma** por el crecimiento uterino ocasiona un cambio en la posición cardíaca materna, con una desviación superior e izquierda del ápex cardíaco.

Esto provoca ciertos cambios en la exploración:

Modifica la **auscultación** (en la que además se aprecia un *soplo sistólico funcional*)

ECG: Desviación izquierda del eje cardiaco unos 15º.

Modificaciones en el **gasto y la frecuencia cardiaca** (que se normalizan tras el parto)**:**

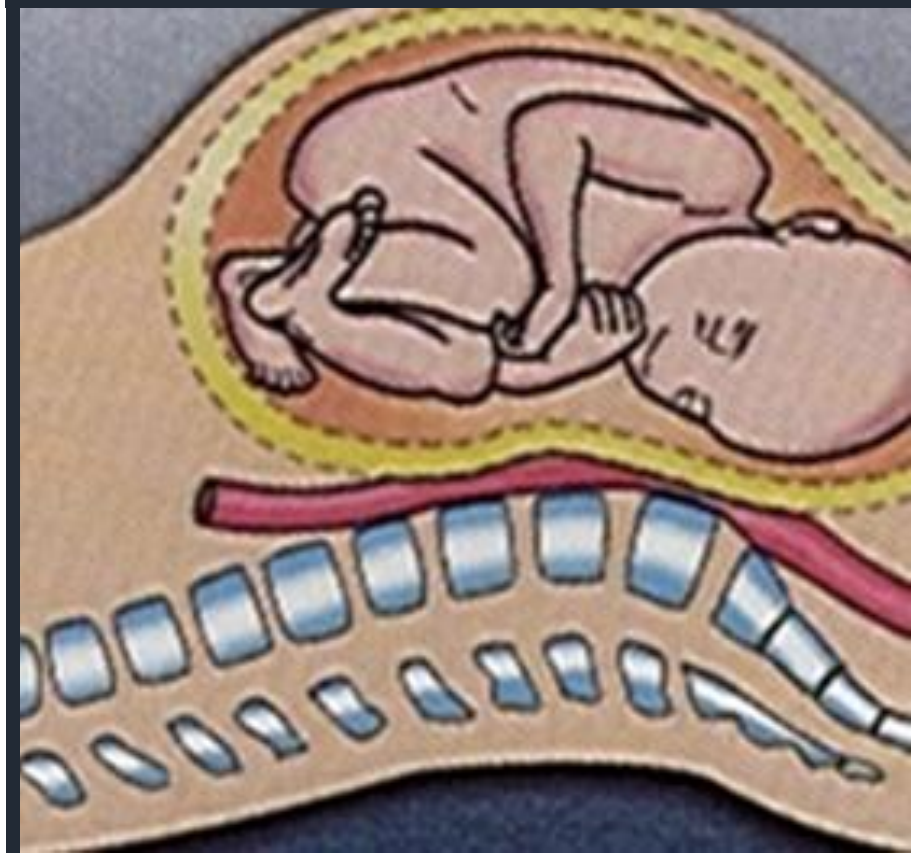
Al aumentar el tamaño cardiaco, se produce un **aumento del volumen sistólico y un 40% de aumento del gasto cardíaco** (alcanza sus valores máximos en el momento del parto).

Paralelamente se produce un **aumento de la frecuencia cardiaca** de 10-15 lpm**.**

TRATAMIENTO: TRABAJO MEDIASTINO (SEMINARIO CORAZÓN PULMÓN…),TRABAJAR CIRCULACIÓN PORTAL, VÍAS RESPIRATORIAS Y RIÑÓN+ TRABAJO METAMÉRICO.

SOBRE LAS ALTERACIONES CARDIOVASCULARES:

- **GC sensible a los cambios posturales maternos: <u>Síndrome de decúbito supino hipotensivo</u>**.
- Cuando la mujer se acuesta, el peso del útero presiona la vena cava inferior (y en algunas ocasiones incluso la aorta), comprometiendo el retorno venoso.
- Este cuadro se caracteriza por:
  - Aparecer en la <u>2ª mitad del embarazo</u>.
  - **Hipotensión brusca tras decúbito supino prolongado**, que se traduce en mareo, palidez facial, sudoración fría, visión borrosa, desvanecimiento y síncope.
- Se corrige simplemente modificando la postura materna al ponerse en **decúbito lateral**



Resumen de las adaptaciones CV:

↑ Volumen vascular

↓ de la PA en el 1r y 2º trimestre para luego ↑ en el 3r trimestre

↓ Resistencia vascular

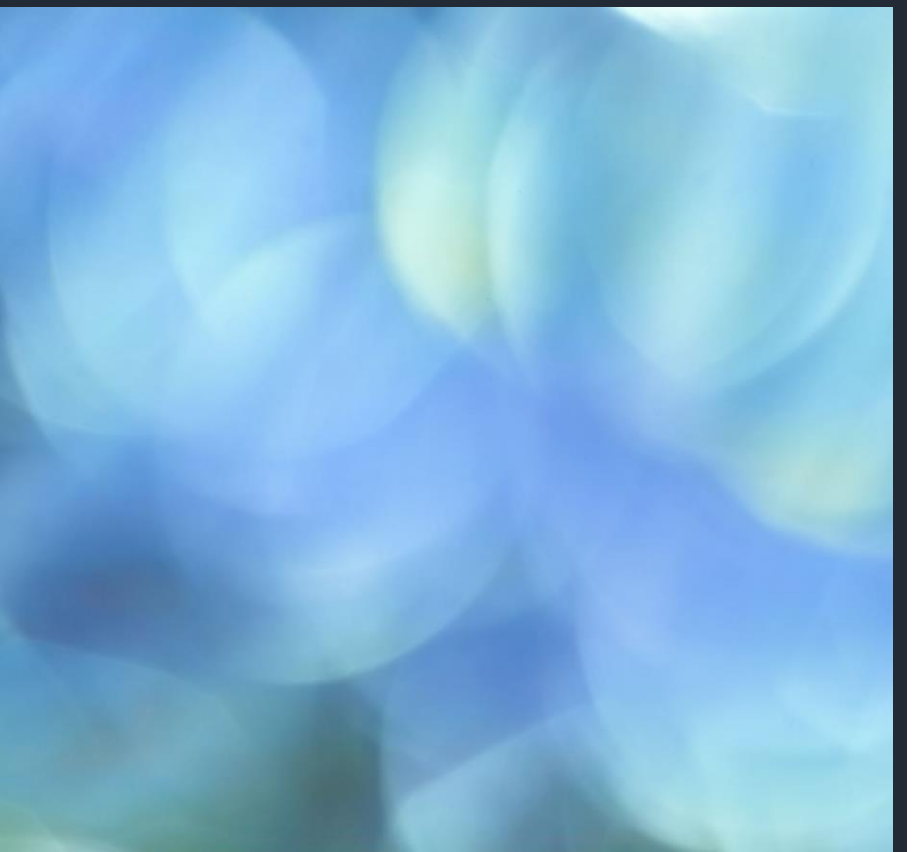
↑ Presión venosa en pelvis y piernas

Aparición de soplos sistólicos, ruidos de galope y desdoblamiento de ruidos cardíacos

Taquicardia

Desviación del eje cardíaco a la izquierda

SOBRE LOS CAMBIOS EN SISTEMA URINARIO:



Los cambios digestivos y renales se deben tanto por la compresión del útero como por la acción relajante sobre la fibra muscular lisa de la **progesterona**, que provoca un estasis en ambos aparatos.

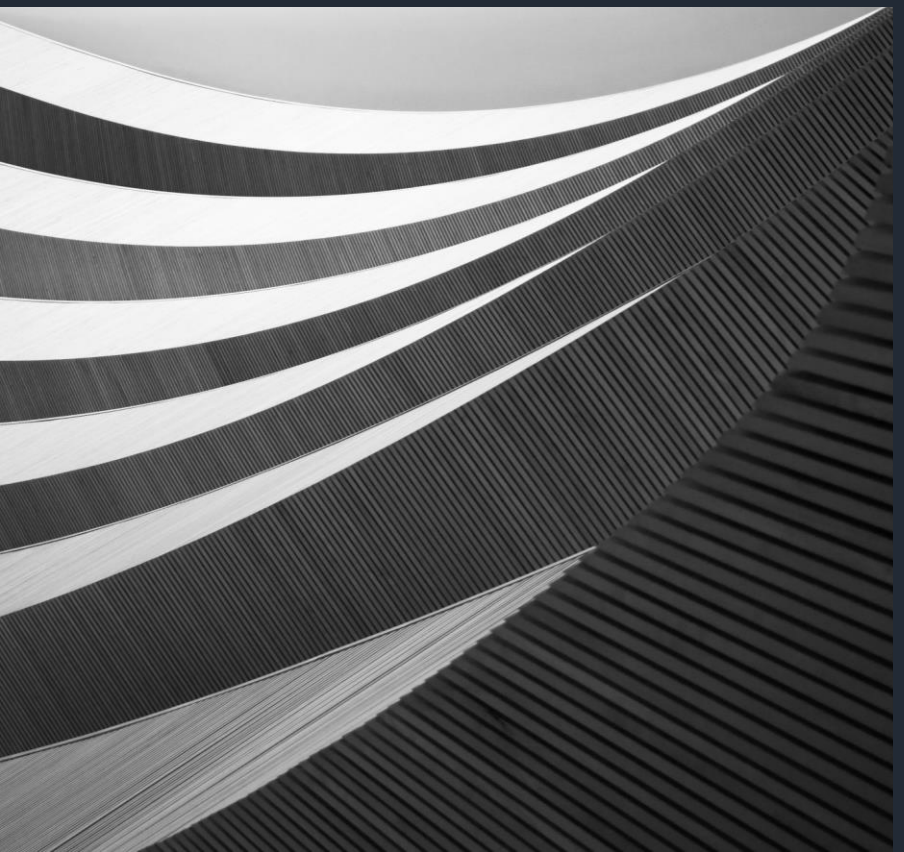
Aumento de tamaño de los riñones maternos debido a:

- Aumento de la vascularización renal.
- Dilatación de los uréteres, pelvis y cálices renales (más acentuada en el riñón derecho) provocada por acción de la **progesterona** y la **compresión** del útero gestante.

Ello condiciona un estasis en las vías urinarias que favorece las **infecciones urinarias** (así como las bacteriurias asintomáticas).

Aumento de la presión intravesical (por la compresión uterina) puede causar problemas de polaquiuria y de incontinencia urinaria al esfuerzo en el tercer trimestre.

SOBRE LOS CAMBIOS EN SISTEMA URINARIO:



CAMBIOS FUNCIONALES RENALES:

↑ **Flujo plasmático renal** un 25-45%, lo que provoca un ↑ **del 50% en el FG**

↑ **del Aclaramiento de la Creatinina** (↓ niveles séricos de creatinina, urea y ácido úrico).

↑ **Reabsorción tubular de sodio**: favorece la aparición de edemas.

Con frecuencia puede aparecer **glucosuria** o **proteinuria leves**.

TRATAMIENTO FASCIA PERIRRENAL, URÉTERES , PSOAS Y COLUMNA , TRABAJO METAMÉRICO.

TECNICA PARA UTERO (NOTA: LAS TÉCNICAS REALMENTE EFECTIVAS SON POR VÍA INTERNA , LAS EXTERNAS IMPACTO MENOR → VER SEMINARIO GINE)

- PACIENTE: Decúbito supino, a ser posible con los pies fuera de la camilla.
- TERAPEUTA: De pié o sentado a la altura de la pelvis del paciente, finta craneal. Pedimos al paciente que levante la pelvis, y el terapeuta toma contacto en “V” sobre el sacro, de manera que los dedos reposan sobre la base sacra y la eminencia tenar e hipotenar sobre los polos inferiores del mismo. Con el brazo libre tomamos contacto global a nivel suprapúbico, sobre la proyección del útero.
- TECNICA: Consiste en realizar una compresión progresiva como acercando nuestras manos, después aflojamos un poco y seguimos la liberación del movimiento. Entre cada liberación, permitir un movimiento de expansión/compresión completos.





TECNICA PARA OVARIO

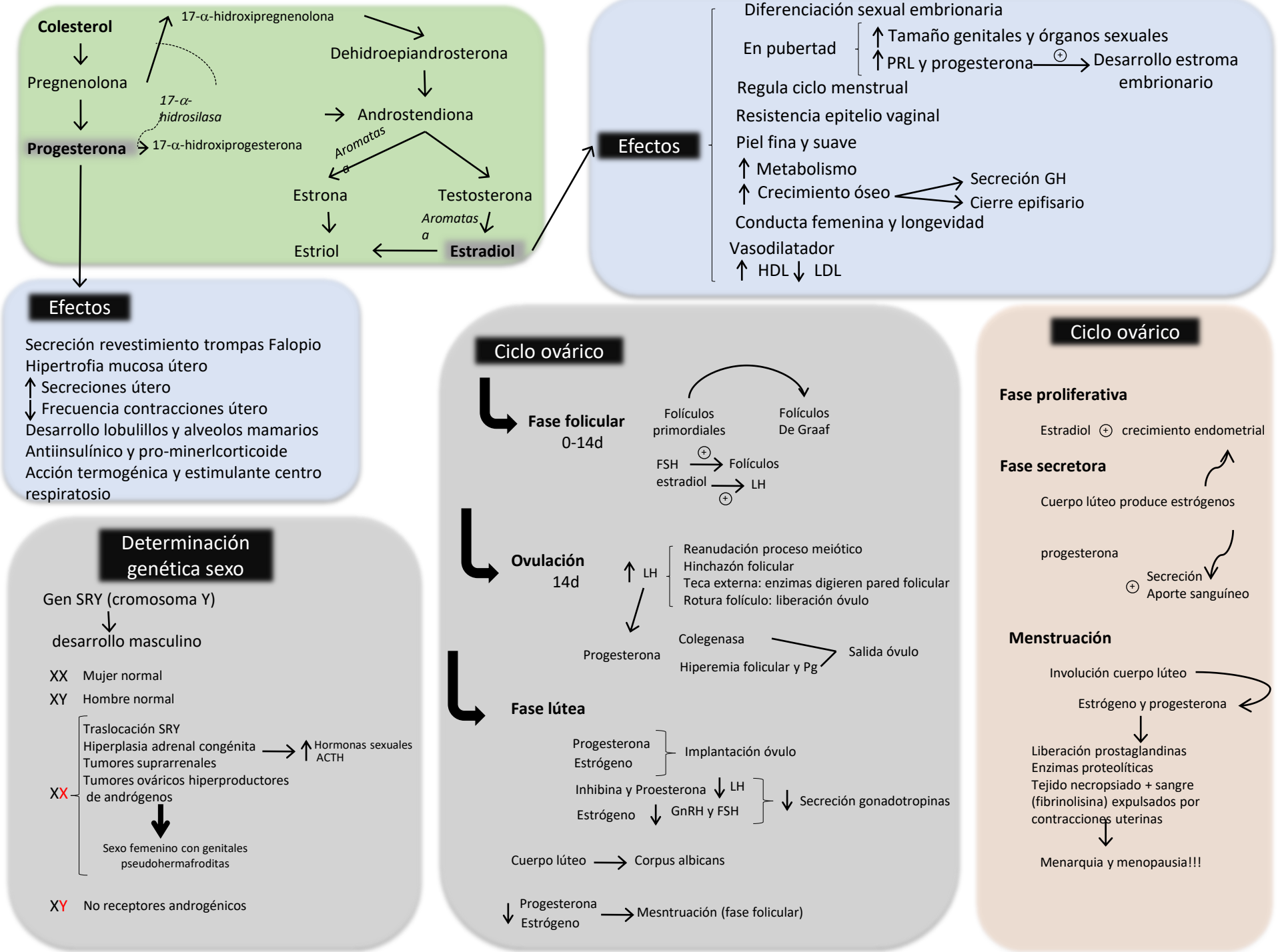
- PACIENTE: Decúbito supino, a ser posible con los pies fuera de la camilla.
- TERAPEUTA: De pié o sentado a la altura de la pelvis del paciente. Pedimos al paciente que levante la pelvis homolateral, de manera que tomamos contacto a nivel ilíaco. Con la mano libre tomamos contacto global a nivel de la fosa ilíaca, sobre la proyección del ovario.
- TECNICA: Consiste en realizar una compresión progresiva como acercando nuestras manos, después aflojamos un poco y seguimos la liberación del movimiento. Entre cada liberación, permitir un movimiento de expansión/compresión completos.

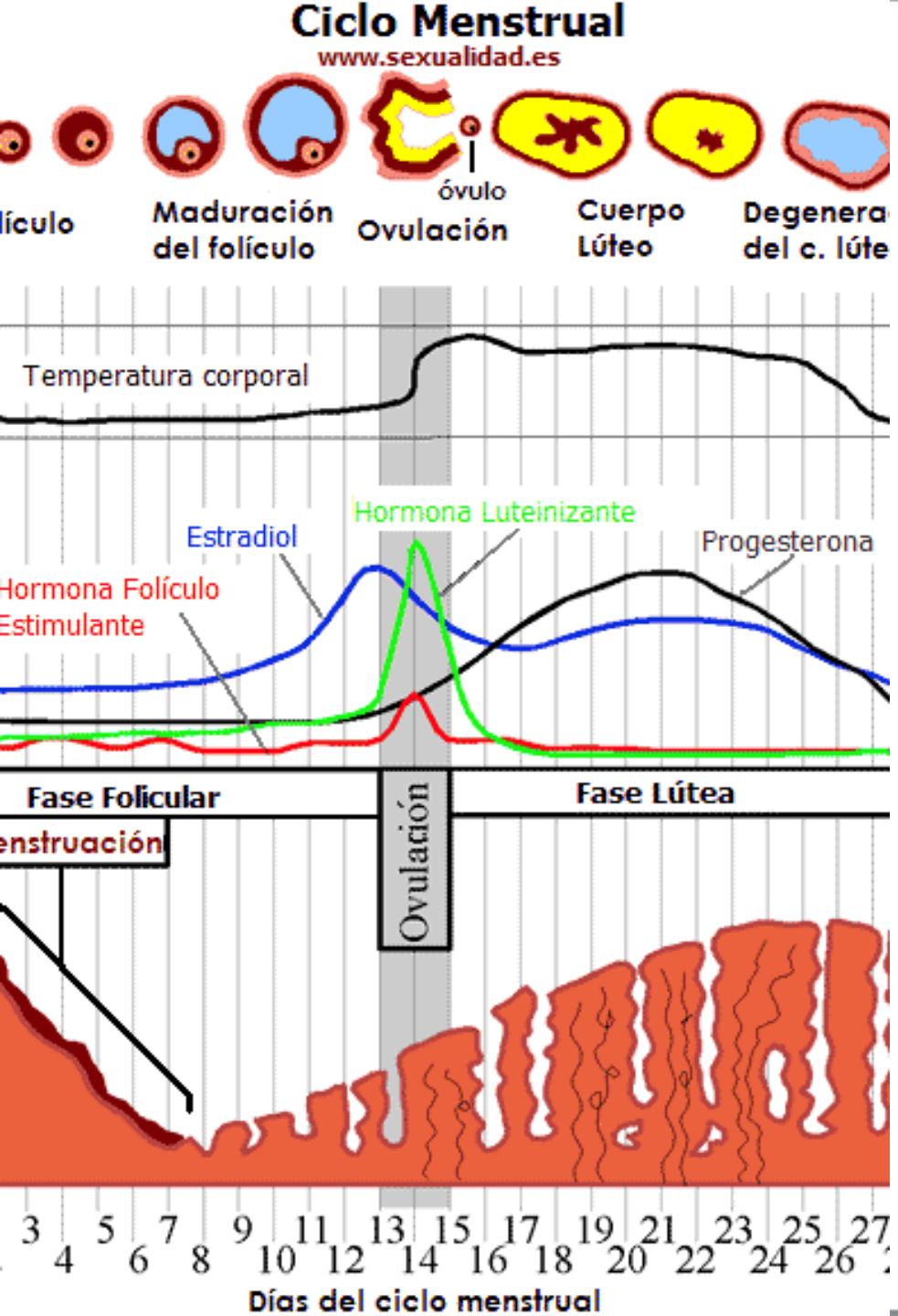


- POCO SE PUEDE HACER SOBRE LOS CAMBIOS EN LA FUNCIÓN PULMONAR→**hiperventilación pulmonar con disminución leve de la PCO_2** materna que da sensación de disnea. Hay un incremento del consumo de Oxígeno en el embarazo, lo cual contribuye a aumentar la sensación de disnea.Pese a la disnea, es destacable que la Capacidad Vital se mantiene estable.
- NADA EN RELACIÓN A LOS CAMBIOS HEMATOLÓGICOS.

Ciclo menstrual:




Colesterol
Pregnenolona
17-α-hidroxipregnenolona
17-α-hidrosilasa
Progesterona
17-α-hidroxiprogesterona
Dehidroepiandrosterona
Androstendiona
Aromatasa
Estrona
Testosterona
Aromatasa
Estriol
Estradiol
Efectos
Diferenciación sexual embrionaria
En pubertad
↑ Tamaño genitales y órganos sexuales
↑ PRL y progesterona ⊕ Desarrollo estroma embrionario
Regula ciclo menstrual
Resistencia epitelio vaginal
Piel fina y suave
↑ Metabolismo
↑ Crecimiento óseo
Secreción GH
Cierre epifisario
Conducta femenina y longevidad
Vasodilatador
↑ HDL ↓ LDL
Efectos
Secreción revestimiento trompas Falopio
Hipertrofia mucosa útero
↑ Secreciones útero
↓ Frecuencia contracciones útero
Desarrollo lobulillos y alveolos mamarios
Antiinsulínico y pro-minerlcorticoide
Acción termogénica y estimulante centro respiratosio
Determinación genética sexo
Gen SRY (cromosoma Y)
desarrollo masculino
XX Mujer normal
XY Hombre normal
XX
Traslocación SRY
Hiperplasia adrenal congénita → ↑ Hormonas sexuales ACTH
Tumores suprarrenales
Tumores ováricos hiperproductores de andrógenos
Sexo femenino con genitales pseudohermafroditas
XY No receptores androgénicos
Ciclo ovárico
Fase folicular
0-14d
Folículos primordiales
Folículos De Graaf
FSH ⊕ Folículos
estradiol ⊕ LH
Ovulación
14d
↑ LH
Reanudación proceso meiótico
Hinchazón folicular
Teca externa: enzimas digieren pared folicular
Rotura folículo: liberación óvulo
Progesterona
Colegenasa
Hiperemia folicular y Pg
Salida óvulo
Fase lútea
Progesterona
Estrógeno
Implantación óvulo
Inhibina y Proesterona ↓ LH
Estrógeno ↓ GnRH y FSH
↓ Secreción gonadotropinas
Cuerpo lúteo → Corpus albicans
↓ Progesterona
Estrógeno
Mesntruación (fase folicular)
Ciclo ovárico
Fase proliferativa
Estradiol ⊕ crecimiento endometrial
Fase secretora
Cuerpo lúteo produce estrógenos
progesterona
Secreción
Aporte sanguíneo
Menstruación
Involución cuerpo lúteo
Estrógeno y progesterona
Liberación prostaglandinas
Enzimas proteolíticas
Tejido necropsiado + sangre (fibrinolisina) expulsados por contracciones uterinas
Menarquia y menopausia!!!



CICLO OVÁRICO:

FSH: FOLITROPINA→ **Hombres** 1-14 mUI/ml . **Mujeres** (fase folicular 3-22 Mui/ml , pico ovulatorio 5-21 Mui /ml , fase luteínica 1-14 mui/ml, menopausia 3-151 mui/ml.

LH (LUTROPINA) → **Hombres** 1-9 mui/ml , **Mujeres :** fase folicular 2-13; pico ovulatorio 9-76, fase luteínica 0.5-17 ; menopausia 5-52 mui/ml.

ESTRADIOL-17-beta→ **Hombres** 11-44 pg/ml, **Mujeres**: fase folicular 21-151 pg/ml , pico ovulatorio 38-649 pg/ml, fase luteínica 21-312 pg/ml , menopausia 10-28 pg/ml .

PRL-PROLACTINA → **Hombres** 2.6-18.1ng/ml . **Mujeres :** fase folicular 4.5-33 ng/ml , pico ovulatorio 6.3-46 ng/ml , fase luteínica 4.9-40 ng/ml.

CICLO MENSTRUAL:

Fases fisiológicas del sistema reproductor femenino

La función reproductora de la mujer está regulada una la secreción hormonal del hipotálamo y la hipófisis, que ejercen su función sobre el ovario.

EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO.

- Las hormonas hipotalámicas que regulan en sistema reproductor se localizan a nivel del núcleo arcuato y **no tienen conexión neuronal con la hipófisis**, sino que la transmisión se realiza a través de un **sistema vascular**. Estas hormonas son:

- ***GnRH*** (hipotálamo). Se trata de un decapéptido producido en el núcleo paraventricular hipotalámico que ejerce una función estimuladora sobre la adenohipófisis, favoreciendo la liberación de gonadotrofinas que actuarán sobre el aparato reproductivo. La secreción de GnRH está mediada por diversos neurotransmisores:
- **Estimuladores→** NA y neuropéptido**. EXPLÍCALES QUE DURA 1 MES SI ESTÁS SOBREESTRESADO Y LUEGO TODO FALLA.**
- **Inhibidores→** dopamina (inhibe la síntesis de prolactina), melatonina y endorfinas.

CICLO MENSTRUAL:

FSH y LH (hipófisis). Son las gonadotrofinas que actuarán sobre el aparato reproductivo y darán lugar a la producción de hormonas esteroideas ováricas.

FSH → Actúa en el inicio del ciclo sobre el reclutamiento folicular, dando lugar a la producción y maduración de los ovocitos hasta la ovulación.

LH → Desencadena la maduración final (pico de LH), la rotura del folículo y la liberación del ovocito.

Hormonas esteroideas ováricas (estrógenos, progesterona y pocos andrógenos). Son las que finalmente impactarán sobre el endometrio preparándolo para recibir al embrión.

Las hormonas del eje tienen una **secreción pulsátil** que depende de cada momento del ciclo y se basa en un **feedback negativo**. **HAY UNA EXCEPCIÓN** a estos feedbacks negativos = Encontramos un **feedback positivo en *el pico de LH tras pico de estradiol* antes de la ovulación** (si el estradiol está aumentado no debería elevarse la LH por el feedback).

NOTA:

- PUEDEN AMPLIAR INFORMACIÓN EN EL WORD ADJUNTO SOBRE ENDOCRINO Y HEMORRAGIAS UTERINAS DISFUNCIONALES.

NO OBSTANTE ES **Anovulatoria en el (90%):**

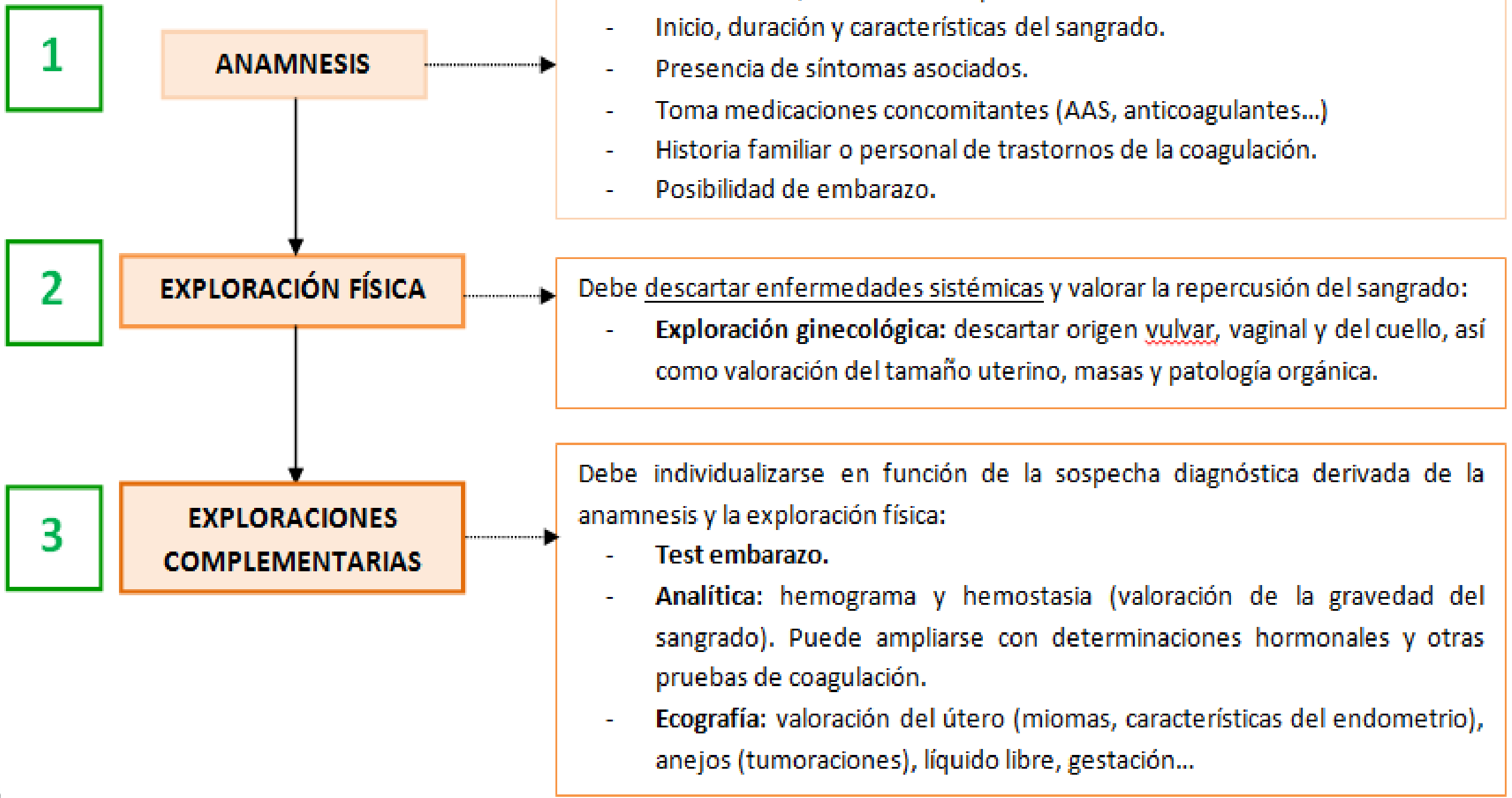
Es la forma más típica y aceptada de hemorragia uterina disfuncional (HUD).

Cualquier disrupción a la liberación cíclica de GnRH, FSH, LH puede ocasionar anovulación.

Aparece en

- inmadurez del eje HHO en postmenarquia
- **SOP** (lo + frecuente)

La mayoría de los sangrados disfuncionales anovulatorios son por supresión o saturación de **ESTRÓGENOS.**


1
ANAMNESIS
Debe ser cuidadosa, haciendo hincapié en:
- Inicio, duración y características del sangrado.
- Presencia de síntomas asociados.
- Toma medicaciones concomitantes (AAS, anticoagulantes…)
- Historia familiar o personal de trastornos de la coagulación.
- Posibilidad de embarazo.
2
EXPLORACIÓN FÍSICA
Debe descartar enfermedades sistémicas y valorar la repercusión del sangrado:
- Exploración ginecológica: descartar origen vulvar, vaginal y del cuello, así como valoración del tamaño uterino, masas y patología orgánica.
3
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS
Debe individualizarse en función de la sospecha diagnóstica derivada de la anamnesis y la exploración física:
- Test embarazo.
- Analítica: hemograma y hemostasia (valoración de la gravedad del sangrado). Puede ampliarse con determinaciones hormonales y otras pruebas de coagulación.
- Ecografía: valoración del útero (miomas, características del endometrio), anejos (tumoraciones), líquido libre, gestación…

En adolescentes, si las pruebas son normales, puede establecerse el diagnóstico de **hemorragia uterina disfuncional** (causa hormonal) e iniciarse el tratamiento.

En mujeres adultas deben realizarse, además, las siguientes pruebas (mayor riesgo y sospecha de neoplasia):

Citología cervical.

Biopsia endometrial. Valoración del endometrio (hiperplasia, adenocarcinoma…).

Histeroscopia. Valoración de las características del endometrio y diagnóstico de pólipos endometriales y miomas submucosos.

Excluyendo todas las causas orgánicas, obtendremos el dx de hemorragia uterina disfuncional (HUD/HUA).

Tratamiento Médico: en apuntes aula virtual.

En esquema en próxima diapo.

HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL

AGUDA

¿Estabilidad hemodinámica?

SI → ESTRÓGENOS-PROGESTÁGENOS VO

NO → CIRUGÍA

Si persistencia

- Legrado uterino.
- Embolización arterias uterinas.
- Histerectomía.

CRÓNICA

OVULATORIA

PROGESTÁGENOS EN 2ª FASE CICLO

- Progestágenos.
- Aco.
- DIU levonorgestrel.
- Antifibrinolíticos.
- AINE.
- Análogos de GnRh.

ANOVULATORIA

¿Deseo genésico?

SI → INDUCTORES OVULACIÓN

NO → TRATAMIENTO MÉDICO

Si persistencia → TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

- Legrado uterino.
- Ablación endometrial

Osteopatía y patología ginecológica:



EFECTIVIDAD DE LA OSTEOPATÍA EN OCLUSIÓN TROMPAS FALOPIO

Kwurn BF et al.Treating fallopian tube occlusion with manual pelvic therapy.Alt Ther Health Med. 2008;14(1):18-23.

- El tratamiento osteopático visceral en mujeres con infertilidad funcional ha mostrado poder aumentar la permeabilidad tubárica y menjorar el porcentaje de embarazos.

Altern Ther Health Med. 2008 Jan-Feb;14(1):18-23.

Treating fallopian tube occlusion with a manual pelvic physical therapy.

Wurn BF[1], Wurn LJ, King CR, Heuer MA, Roscow AS, Hornberger K, Scharf ES.

Author information

Abstract

OBJECTIVE: To determine the efficacy of a non-invasive, manual soft-tissue physical therapy in opening completely blocked fallopian tubes in infertile women with confirmed bilateral occlusion and a history indicative of abdominopelvic adhesions.

DESIGN: Retrospective analysis.

SETTING: Clear Passage Therapies, Inc, clinic, Gainesville, Florida.

PATIENTS: 28 infertile women (mean age = 35.2) with diagnosed complete tubal occlusion (proximal, midtubal, distal, or combination). The patients were being treated for various types of abdominopelvic pain and dysfunction (eg, intercourse and/or pelvic pain, menstrual cramps, endometriosis pain).

INTERVENTION: A 20-hour series of manual physical therapy treatments (mean duration = 1 week) designed to address pain and restricted soft tissue mobility due to adhesions and micro-adhesions. The therapists accessed some of the deeper structures (such as the fallopian tubes) indirectly by manipulating the peritoneum, uterine and ovarian ligaments, and neighboring structures.

MAIN OUTCOME MEASURES: (1) Unilateral or bilateral tubal patency confirmed by diagnostic test or natural intrauterine pregnancy; (2) natural intrauterine pregnancy rate achieved by patent patients within the 2-year follow-up period.

RESULTS: Of the 28 patients, 17 (61%, 95% exact CI 41%-78%) demonstrated post-treatment unilateral or bilateral patency, as measured by hysterosalpingography or natural intrauterine pregnancy. The median interval between the last treatment date and patency confirmation was 1 month. Nine of the 17 (53%) patent patients reported a subsequent natural intrauterine pregnancy.

CONCLUSION: Since truly occluded tubes are not known to reopen spontaneously, the results suggest this non-invasive therapy might be considered as an adjuvant to standard gynecological procedures in treating tubal occlusion.

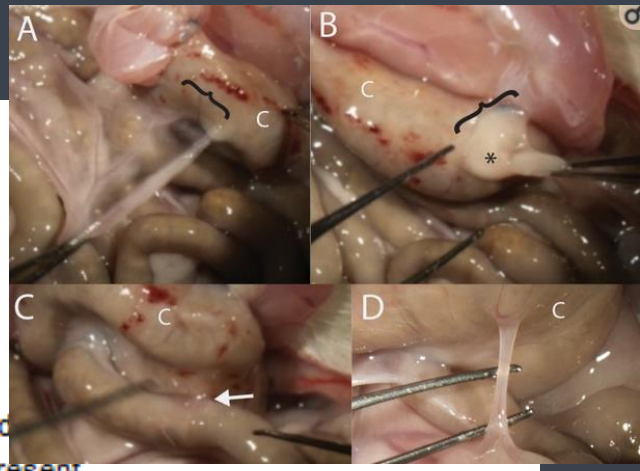
PMID: 18251317

PLoS One. 2017 Jun 2;12(6):e0178407. doi: 10.1371/journal.pone.0178407. eCollection 2017.

Attenuation of postoperative adhesions using a modeled manual therapy.

Bove GM[1], Chapelle SL[2], Hanlon KE[1], Diamond MP[3], Mokler DJ[1].

Author information



Abstract

Postoperative adhesions are pathological attachments that develop between abdominopelvic structures following surgery. Considered unavoidable and ubiquitous, postoperative adhesions lead to bowel obstructions, infertility, pain, and reoperations. As such, they represent a substantial health care challenge. Despite over a century of research, no preventive treatment exists. We hypothesized that postoperative adhesions develop from a lack of movement of the abdominopelvic organs in the immediate postoperative period while rendered immobile by surgery and opiates, and tested whether manual therapy would prevent their development. In a modified rat cecal abrasion model, rats were allocated to receive treatment with manual therapy or not, and their resulting adhesions were quantified. We also characterized macrophage phenotype. In separate experiments we tested the safety of the treatment on a strictureplasty model, and also the efficacy of the treatment following adhesiolysis. We show that the treatment led to reduced frequency and size of cohesive adhesions, but not other types of adhesions, such as those involving intraperitoneal fatty structures. This effect was associated with a delay in the appearance of trophic macrophages. The treatment did not inhibit healing or induce undesirable complications following strictureplasty. Our results support that that maintained movements of damaged structures in the immediate postoperative period has potential to act as an effective preventive for attenuating cohesive postoperative adhesion development. Our findings lay the groundwork for further research, including mechanical and pharmacologic approaches to maintain movements during healing.

PMID: 28574997 PMCID: PMC5456066 DOI: 10.1371/journal.pone.0178407

Las adherencias postoperatorias tras cirugía llevan a obstrucción intestinal, infertilidad , dolor y reoperaciones . Tras más de un sigo de investigación no existe tratamiento preventivo. La hipótesis es que las adherencias postoperativas se desarrollan desde la falta de movimiento de los órganos abdominopélvicos en el periodo posoperatorio inmediato tras la cirugía y los opiáceos. La terapia manual previene su desarrollo.

J Bodyw Mov Ther. 2017 Jul;21(3):569-573. doi: 10.1016/j.jbmt.2016.08.010. Epub 2016 Aug 29.

The effectiveness of osteopathic manipulative treatment in an abnormal uterine bleeding related pain and health related quality of life (HR-QoL) - A case report.

Goyal K[1], Goyal M[1], Narkeesh K[1], John Samuel A[2], Sharma S[3], Chatterjee S[4], Arumugam N[5].

Author information

El tratamiento osteopático puede mejorar el sangrado uterino en pacientes con endometriosis , el dolor y la salud en términos de calidad de vida.

Abstract

Abnormal uterine bleeding is characterized by painful and/or excessive menorrhea, chronic pelvic pain due to the endometriosis (Em). Osteopathic treatment is commonly used in the gynecological dysfunctions. The aim of the present case study was to explore the effect of osteopathic treatment (OT) for a woman with abnormal uterine bleeding related pain and quality of life (QoL). We reported a case of 29 year old female who presented with chief complaints of increased flow during periods, lower abdominal pain, leukorrhoea, lower back pain and with occasional constipation for the last 3 years. Patient is a mother of 6 years old male child born with normal delivery. On diagnostic ultrasonography the uterus was found bulky with insignificant endometriosis and no other abnormality was detected. She did not have any relevant past medical and surgical history. The pre and post osteopathic treatment measurements were measured using Visual Analog Scale (VAS) and the health related quality of life (HR-QoL) questionnaire called short form Endometriosis Health Profile Questionnaire (EHP) - 5. In the present case the pain due to the endometriosis was treated with the osteopathic treatment consists of all the major diaphragms' release (release of pelvic diaphragm, abdominal diaphragm, thoracic outlet release and hyoid diaphragm) during the first session and in the second session gastro-esophageal (GE) junction release, sigmoid colon release, cranial therapy to the occiput, sacral release and dural tube rocking. Following that improvement of pain from VAS 8.3/10 to 3.9/10 and QoL improvement from EHP-5, 72/100 to 26/100 was noted. Osteopathic manipulative approach (OMA) in the patient with Em might improve the abnormal uterine bleeding related pain and health related quality of life (HR-QoL).

Copyright © 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

KEYWORDS: Chronic pelvic pain; Endometriosis; Osteopathy; Rehabilitation; Somatization; Visceral osteopathy

PMID: 28750966 DOI: 10.1016/j.jbmt.2016.08.010

Biomed Res Int. 2016;2016:7610387. doi: 10.1155/2016/7610387. Epub 2016 Feb 18.

Treating Small Bowel Obstruction with a Manual Physical Therapy: A Prospective Efficacy Study.

Rice AD[1], Patterson K[1], Reed ED[1], Wurn BF[1], Klingenberg B[2], King CR 3rd[1], Wurn LJ[1].

Author information

Abstract

Small bowel obstructions (SBOs) caused by adhesions are a common, often life-threatening postsurgical complication with few treatment options available for patients. This study examines the efficacy of a manual physical therapy treatment regimen on the pain and quality of life of subjects with a history of bowel obstructions due to adhesions in a prospective, controlled survey based study. Changes in six domains of quality of life were measured via ratings reported before and after treatment using the validated Small Bowel Obstruction Questionnaire (SBO-Q). Improvements in the domains for pain ($p = 0.0087$), overall quality of life ($p = 0.0016$), and pain severity ($p = 0.0006$) were significant when average scores before treatment were compared with scores after treatment. The gastrointestinal symptoms ($p = 0.0258$) domain was marginally significant. There was no statistically significant improvement identified in the diet or medication domains in the SBO-Q for this population. Significant improvements in range of motion in the trunk ($p \leq 0.001$), often limited by adhesions, were also observed for all measures. This study demonstrates in a small number of subjects that this manual physical therapy protocol is an effective treatment option for patients with adhesive small bowel obstructions as measured by subject reported symptoms and quality of life.

PMID: 26989690 PMCID: PMC4775771 DOI: 10.1155/2016/7610387

IMPORTANCIA DEL TRABAJO SOBRE LA MOTILIDAD INTESTINAL SOBRE LOS ESTRÓGENOS.

- Uno de los principales reguladores de los estrógenos circundantes es la microbiota intestinal , mediante la secreción de beta glucuronidasa, una enima que desconjuga los estrógenos en su forma activa.
- Cuando este proceso es alterado debido a la disbiosis intestinal (que como hemos visto mejora con el tratamiento osteopático), la reducción de la desconjugación resulta en la reducción de los estrógenos circulantes. Esto favorece la obesidad , el síndrome metabólico, el cáncer, la hiperplasia endometrial, la endometriosis, el síndrome de ovario poliquístico, el cáncer, la hiperplasia endometrial, la enfermedad cardiovascular y la función cognitiva.

Maturitas. 2017 Sep;103:45-53. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025. Epub 2017 Jun 23.

Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications.

Baker JM[1], Al-Nakkash L[2], Herbst-Kralovetz MM[3].

Author information

Abstract

Low levels of gonadal circulating estrogen observed in post-menopausal women can adversely impact a diverse range of physiological factors, with clinical implications for brain cognition, gut health, the female reproductive tract and other aspects of women's health. One of the principal regulators of circulating estrogens is the gut microbiome. This review aims to shed light on the role of the gut microbiota in estrogen-modulated disease. The gut microbiota regulates estrogens through secretion of β-glucuronidase, an enzyme that deconjugates estrogens into their active forms. When this process is impaired through dysbiosis of gut microbiota, characterized by lower microbial diversity, the decrease in deconjugation results in a reduction of circulating estrogens. The alteration in circulating estrogens may contribute to the development of conditions discussed herein: obesity, metabolic syndrome, cancer, endometrial hyperplasia, endometriosis, polycystic ovary syndrome, fertility, cardiovascular disease (CVD) and cognitive function. The bi-directional relationship between the metabolic profile (including estrogen levels) and gut microbiota in estrogen-driven disease will also be discussed. Promising therapeutic interventions manipulating the gut microbiome and the metabolic profile of estrogen-driven disease, such as bariatric surgery and metformin, will be detailed. Modulation of the microbiome composition subsequently impacts the metabolic profile, and vice versa, and has been shown to alleviate many of the estrogen-modulated disease states. Last, we highlight promising research interventions in the field, such as dietary therapeutics, and discuss areas that provide exciting unexplored topics of study.

Copyright © 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

KEYWORDS: Cancer; Dysbiosis; Estrobolome; Fertility; Metabolic syndrome; Phytoestrogen

PMID: 28778332 DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025

Cells. 2019 Mar 29;8(4). pii: E293. doi: 10.3390/cells8040293.

Microbiome-Microbial Metabolome-Cancer Cell Interactions in Breast Cancer-Familiar, but Unexplored.

Mikó E[1,2], Kovács T[3], Sebő É[4], Tóth J[5], Csonka T[6], Ujlaki G[7], Sipos A[8], Szabó J[9], Méhes G[10], Bai P[11,12,13].

Author information

la disbiosis intestinal caracteriza al cáncer de pecho. La microbiota intestinal secreta metabolitos bioactivos como estrógenos reactivados , ácidos grasos de cadena corta , ácidos biliares secundarios y metabolitos de aminoácidos que modulan el cáncer de mama. Además la disbiosis interfiere con la quimioterapia.

Abstract

Breast cancer is a leading cause of death among women worldwide. Dysbiosis, an aberrant composition of the microbiome, characterizes breast cancer. In this review we discuss the changes to the metabolism of breast cancer cells, as well as the composition of the breast and gut microbiome in breast cancer. The role of the breast microbiome in breast cancer is unresolved, nevertheless it seems that the gut microbiome does have a role in the pathology of the disease. The gut microbiome secretes bioactive metabolites (reactivated estrogens, short chain fatty acids, amino acid metabolites, or secondary bile acids) that modulate breast cancer. We highlight the bacterial species or taxonomical units that generate these metabolites, we show their mode of action, and discuss how the metabolites affect mitochondrial metabolism and other molecular events in breast cancer. These metabolites resemble human hormones, as they are produced in a "gland" (in this case, the microbiome) and they are subsequently transferred to distant sites of action through the circulation. These metabolites appear to be important constituents of the tumor microenvironment. Finally, we discuss how bacterial dysbiosis interferes with breast cancer treatment through interfering with chemotherapeutic drug metabolism and availability.

KEYWORDS: FFAR; OXPHOS; TAAR; TGR5; breast cancer; cadaverine; estrogen deconjugation; lithocholic acid; microbiome; mitochondrial metabolism; secondary bile acids

PMID: 30934972 PMCID: PMC6523810 DOI: 10.3390/cells8040293

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 May;188:70-3. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.03.001. Epub 2015 Mar 9.

Impact of osteopathic manipulative therapy on quality of life of patients with deep infiltrating endometriosis with colorectal involvement: results of a pilot study.

Daraï C[1], Deboute O[2], Zacharopoulou C[3], Laas E[3], Canlorbe G[3], Belghiti J[3], Zilberman S[3], Ballester M[4], Daraï E[5].

Author information

Abstract

OBJECTIVE: A prospective pilot study to evaluate the potential role of osteopathic manipulative therapy (OMT) on quality of life (QOL) of patients with Deep Infiltrating Endometriosis (DIE) and colorectal involvement.

STUDY DESIGN: Twenty patients with DIE and colorectal infiltration completed the SF-36 QOL questionnaire before and after undergoing OMT.

RESULTS: The median age (range) of the patients was 30.4 years (22-39). Thirty-five percent of the patients had undergone previous surgery for endometriosis and 70% were on medical treatment. Fifteen of the 20 patients (75%) completed the protocol. There was no difference in the epidemiological characteristics or in the pre-OMT Physical Component Summary (PCS) and Mental Component Summary (MCS) of the SF-36 questionnaire between patients who completed the protocol or not. After a mean period of 24 days (15-53), a significant improvement in PCS (p=0.03) and MCS (p=0.0009) compared to pre-OMT values was observed giving a success rate of 80% and 60% in intention-to-treat, respectively.

CONCLUSION: Our results support that OMT can improve QOL of patients with DIE and colorectal involvement. Moreover, this pilot study can serve to determine power calculations for future randomized trials.

Copyright © 2015 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

KEYWORDS: Colorectal endometriosis; Deep infiltrating endometriosis; Endometriosis; Osteopathic manipulative therapy; Quality of life; SF-36

PMID: 25796057 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.03.001

TRATAMIENTO OSTEOPÁTICO Y ENDOMETRIOSIS

Our results support that OMT improve QOL and endometriosis symptoms of patients with colorectal endometriosis. Moreover, this symptom classification based on OMT gain can serve to design future randomized trial.

Copyright © 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Gynecol Obstet Fertil Senol. 2017 Sep;45(9):472-477. doi: 10.1016/j.gofs.2017.07.006. Epub 2017 Aug 30.

[Impact of osteopathic manipulative therapy in patient with deep with colorectal endometriosis: A classification based on symptoms and quality of life].

[Article in French]
Daraï C[1], Bendifallah S[2], Foulot H[3], Ballester M[4], Chabbert-Buffet N[4], Daraï E[4].

Author information

Abstract

OBJECTIVES: A prospective study to evaluate the clinical impact of osteopathic manipulative therapy (OMT) on symptoms and quality of life (QOL) of patients with colorectal endometriosis.

METHODS: Forty-six patients with colorectal endometriosis completed the SF-36 QOL and symptoms questionnaire before and after OMT. A comparison and clustering analysis was performed to identify subgroups of patient's profile and symptom classification.

RESULTS: The mean age of the patients was 32±6.2 years. Prior surgery for endometriosis was recorded in 73.9 % of cases but none for deep infiltrating endometriosis. About three-quarters of the patients were nulliparous. The time between pre- and post-OMT completion of questionnaires was 28 days (15-63), A significant improvement in SF-36 QOL physical component summary (P<0.001) and mental component summary (P<0.001) was observed after OMT. Similarly, a significant improvement in gynecological, digestive and general symptoms values was observed. A clustering analysis allowed to identify four profiles of patients with colorectal endometriosis based on symptoms and a respective OMT gain of 30 %, 60 %, 64 % et 45 %.

CONCLUSIONS: Our results support that OMT improve QOL and endometriosis symptoms of patients with colorectal endometriosis. Moreover, this symptom classification based on OMT gain can serve to design future randomized trial.

Copyright © 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

KEYWORDS: Analyse par cluster; Analysis by clustering; Colorectal endometriosis; Endométriose colorectale; Osteopathic manipulative therapy; Quality of life; Qualité de vie; Traitement ostéopathique

PMID: 28869181 DOI: 10.1016/j.gofs.2017.07.006

Osteopathy for Endometriosis and Chronic Pelvic Pain - a Pilot Study.

Sillem M[1], Juhasz-Böss I[2], Klausmeier I[3], Mechsner S[4], Siedentopf F[5], Solomayer E[2].

Author information

Abstract in **English**, German

Introduction: Pelvic pain is a common problem in gynaecological practice. It is often unclear whether definite causality exists between reported symptoms and objective clinical findings of the female genital tract, and medical or operative treatments do not always achieve long-term resolution of symptoms. **Methods:** This pilot study investigated 28 patients (age 20-65, median 36.5 years) from a gynaecology practice whose only clinical finding was painful pelvic floor muscle tightness. Following standardised gynaecological and physiotherapist examination, all patients received osteopathic treatment. Pain had been present for a median of 3 years (range 1 month to 20 years). 14 patients had previously confirmed endometriosis. Treatment success was evaluated on consultation with patients in person or in writing. **Results:** 22 of the 28 participants completed the treatment according to plan. Overall, 17 reported symptom improvement, while 10 of the 14 patients with endometriosis did. **Conclusion:** Osteopathy is well received by women with painful pelvic floor muscle tightness and appears to be an effective treatment option.

KEYWORDS: chronic pelvic pain; endometriosis; osteopathy

PMID: 27681520 PMCID: PMC5033650 DOI: 10.1055/s-0042-111010

J Am Osteopath Assoc. 2007 Nov;107(10 Suppl 6):ES17-20.

Using integrative therapies to treat women with chronic pelvic pain.

Tettambel MA[1].

Author information

Abstract

Chronic pelvic pain is a common gynecologic complaint, affecting about 5% of American women. The differential diagnosis is broad, including many medical diseases, surgical indications, musculoskeletal problems, and somatic dysfunctions. Women are more affected than men by pelvic pain because their bodies are subject to more changes. These changes include a cyclic hormonal milieu, major alterations in biomechanics during pregnancy, psychosocial stress, and other modifications during and after childrearing, and more adjustments during menopause. Both medical and surgical approaches to management exist, but integrative modes of therapy address the body-mind-spirit continuum. Osteopathic manipulative treatment is a valuable option for many affected women from childbirth to menopause.

PMID: 17986673

DIETA Y PATOLOGÍA GINECOLÓGICA:

Med Hypotheses. 2005;65(6):1028-37. Epub 2005 Aug 24.

The possible role of female sex hormones in milk from pregnant cows in the development of breast, ovarian and corpus uteri cancers.

Ganmaa D[1], Sato A.

Author information

Abstract

The continued increase in incidence of some hormone-related cancers worldwide is of great concern. Although estrogen-like substances in the environment were blamed for this increase, the possible role of endogenous estrogens from food has not been widely discussed. We are particularly concerned about cows' milk, which contains a considerable quantity of estrogens. When we name cows' milk as one of the important routes of human exposure to estrogens, the general response of Western people is that "man has been drinking cows' milk for around 2000 years without apparent harm." However, the milk that we are now consuming is quite different from that consumed 100 years ago. Unlike their pasture-fed counterparts of 100 years ago, modern dairy cows are usually pregnant and continue to lactate during the latter half of pregnancy, when the concentration of estrogens in blood, and hence in milk, increases. The correlation of incidence and mortality rates with environmental variables in worldwide countries provides useful clues to the etiology of cancer. In this study, we correlated incidence rates for breast, ovarian, and corpus uteri cancers (1993-97 from Cancer Incidence in Five Continents) with food intake (1961-97 from FAOSTAT) in 40 countries. Meat was most closely correlated with the breast cancer incidence (r=0.827), followed by milk (0.817) and cheese (0.751). Stepwise multiple-regression analysis (SMRA) identified meat as the factor contributing most greatly to the incidence of breast cancer ([R]=0.862). Milk was most closely correlated with the incidence of ovarian cancer (r=0.779), followed by animal fats (0.717) and cheese (0.697). SMRA revealed that milk plus cheese make the greatest contribution to the incidence of ovarian cancer ([R]=0.767). Milk was most closely correlated with corpus uteri cancer (r=0.814), followed by cheese (0.787). SMRA revealed that milk plus cheese make the most significant contribution to the incidence of corpus uteri cancer ([R]=0.861). In conclusion, increased consumption of animal-derived food may have adverse effects on the development of hormone-dependent cancers. Among dietary risk factors, we are most concerned with milk and dairy products, because the milk we drink today is produced from pregnant cows, in which estrogen and progesterone levels are markedly elevated.

PMID: 16125328 DOI: 10.1016/j.mehy.2005.06.026

Med Hypotheses. 2004;62(1):133-42.

Estrogen: one of the risk factors in milk for prostate cancer.

Qin LQ[1], Wang PY, Kaneko T, Hoshi K, Sato A.

Author information

Abstract

Studies to elucidate the cause of prostate cancer have met with little success to date. Epidemiological studies suggested that milk consumption is probably as one of the risk factors for prostate cancer. The studies thus focused on the fat and calcium in milk, but reached no definitive conclusion. According to the measurements of estrogen levels in milk by different studies, it was suggested that estrogen in milk was a possible risk to cause prostate cancer. One reason supporting this hypothesis is that Western diet (characterized by milk/dairy products and meat) causes a trend of increasing levels of estrogens, and Western males show a higher incidence rate of prostate cancer than Asia males. Estrogen levels in prostate fluid are also correlated very well with the prostate cancer. During several decades, estrogens, together with testosterone, was commonly used to induce the rodent model of prostate cancer. Our hypothesis also was supported by the presence of estrogen receptors in the prostate gland and the genotoxic role of estrogens on the prostate gland, as possible mechanisms. Therefore, if modern milk consumption does expose consumers to high levels of estrogen and plays an adverse role in prostate cancer, action should be taken to produce the noncontaminant milk.

Comment in

Estrogen in milk and plants. [Med Hypotheses. 2005]

Biochim Biophys Acta. 2006 Aug;1766(1):63-78. Epub 2006 Apr 19.

Catechol estrogen quinones as initiators of breast and other human cancers: implications for biomarkers of susceptibility and cancer prevention.

Cavalieri E[1], Chakravarti D, Guttenplan J, Hart E, Ingle J, Jankowiak R, Muti P, Rogan E, Russo J, Santen R, Sutter T.

Author information

Abstract

Exposure to estrogens is associated with increased risk of breast and other types of human cancer. Estrogens are converted to metabolites, particularly the catechol estrogen-3,4-quinones (CE-3,4-Q), that can react with DNA to form depurinating adducts. These adducts are released from DNA to generate apurinic sites. Error-prone base excision repair of this damage may lead to the mutations that can initiate breast, prostate and other types of cancer. The reaction of CE-3,4-Q with DNA forms the depurinating adducts 4-hydroxyestrone(estradiol) [4-OHE1(E2)-1-N3Ade and 4-OHE1(E2)-1-N7Gua. These two adducts constitute more than 99% of the total DNA adducts formed. Increased levels of these quinones and their reaction with DNA occur when estrogen metabolism is unbalanced. Such an imbalance is the result of overexpression of estrogen activating enzymes and/or deficient expression of the deactivating (protective) enzymes. This unbalanced metabolism has been observed in breast biopsy tissue from women with breast cancer, compared to control women. Recently, the depurinating adduct 4-OHE1(E2)-1-N3Ade has been detected in the urine of prostate cancer patients, but not in urine from healthy men. Mutagenesis by CE-3,4-Q has been approached from two different perspectives: one is mutagenic activity in the lacI reporter gene in Fisher 344 rats and the other is study of the reporter Harvey-ras gene in mouse skin and rat mammary gland. A-->G and G-->A mutations have been observed in the mammary tissue of rats implanted with the CE-3,4-Q precursor, 4-OHE2. Mutations have also been observed in the Harvey-ras gene in mouse skin and rat mammary gland within 6-12 h after treatment with E2-3,4-Q, suggesting that these mutations arise by error-prone base excision repair of the apurinic sites generated by the depurinating adducts. Treatment of MCF-10F cells, which are estrogen receptor-alpha-negative immortalized human breast epithelial cells, with E2, 4-OHE2 or 2-OHE2 induces their neoplastic transformation in vitro, even in the presence of the antiestrogen ICI-182,780. This suggests that transformation is independent of the estrogen receptor. The transformed cells exhibit specific mutations in several genes. Poorly differentiated adenocarcinomas develop when aggressively transformed MCF-10F cells are selected and injected into severe combined immune depressed (SCID) mice. These results represent the first in vitro/in vivo model of estrogen-induced carcinogenesis in human breast epithelial cells. In other studies, the development of mammary tumors in estrogen receptor-alpha knockout mice expressing the Wnt-1 oncogene (ERKO/Wnt-1) provides direct evidence that estrogens may cause breast cancer through a genotoxic, non-estrogen receptor-alpha-mediated mechanism. In summary, this evidence strongly indicates that estrogens can become endogenous tumor initiators when CE-3,4-Q react with DNA to form specific depurinating adducts. Initiated cells may be promoted by a number of processes, including hormone receptor stimulated proliferation. These results lay the groundwork for assessing risk and preventing disease.

PMID: 16675129 DOI: 10.1016/j.bbcan.2006.03.001

J Rare Dis Res Treat. 2017;2(3):22-29. doi: 10.29245/2572-9411/2017/3.1093. Epub 2017 May 2.

Etiology and prevention of prevalent types of cancer.

Cavalieri EL[1,2], Rogan EG[1,2].

Author information

Abstract

Endogenous estrogens become carcinogens when excessive catechol estrogen quinone metabolites are formed. Specifically, the catechol estrogen-3,4-quinones can react with DNA to produce a large amount of specific depurinating estrogen-DNA adducts, formed at the N-3 of Ade and N-7 of Gua. Loss of these adducts leaves apurinic sites in the DNA, which can generate subsequent cancer-initiating mutations. Unbalanced estrogen metabolism yields excessive catechol estrogen-3,4-quinones, increasing formation of the depurinating estrogen-DNA adducts and the risk of initiating cancer. Evidence for this mechanism of cancer initiation comes from studies in vitro, in cell culture, in animal models and in human subjects. High levels of estrogen-DNA adducts have been observed in women with breast, ovarian or thyroid cancer, and in men with prostate cancer or non-Hodgkin lymphoma. Observation of high levels of depurinating estrogen-DNA adducts in high risk women before the presence of breast cancer indicates that adduct formation is a critical factor in breast cancer initiation. Two dietary supplements, *N*-acetylcysteine and resveratrol, complement each other in reducing formation of catechol estrogen-3,4-quinones and inhibiting formation of estrogen-DNA adducts in cultured human and mouse breast epithelial cells. They also inhibit malignant transformation of these epithelial cells. In addition, formation of adducts was reduced in women who followed a Healthy Breast Protocol that includes *N*-acetylcysteine and resveratrol. Blocking initiation of cancer prevents promotion, progression and development of the disease. These results suggest that reducing formation of depurinating estrogen-DNA adducts can reduce the risk of developing a variety of types of human cancer.

KEYWORDS: Biomarkers of cancer risk; Cancer initiation; Cancer prevention; Catechol estrogen-3,4-quinones; Depurinating estrogen-DNA adducts; Estrogen metabolism

PMID: 30854528 PMCID: PMC6404759 DOI: 10.29245/2572-9411/2017/3.1093

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Jul;14(7):1660-5.

Serum concentrations of estrogens, sex hormone binding globulin, and androgens and risk of breast hyperplasia in postmenopausal women.

Schairer C[1], Hill D, Sturgeon SR, Fears T, Mies C, Ziegler RG, Hoover RN, Sherman ME.

Author information

Abstract

OBJECTIVE: We sought to determine whether serum concentrations of estrogens, androgens, and sex hormone binding globulin in postmenopausal women were related to the presence of mammary hyperplasia, an established breast cancer risk factor.

METHODS: Study participants provided serum before breast biopsy or mastectomy in three hospitals in Grand Rapids, Michigan, between 1977 and 1987. A total of 179 subjects with breast hyperplasia were compared with 152 subjects with nonproliferative breast changes that are not associated with increased breast cancer risk.

RESULTS: The odds ratios (OR) associated with the three upper quartiles of estradiol in comparison with the lowest quartile were 2.2 [95% confidence interval (95% CI) 1.1-4.6], 2.5 (95% CI, 1.1-5.3), and 4.1 (95% CI, 2.0-8.5; Ptrend = 0.007). The corresponding ORs for bioavailable estradiol, estrone, and estrone sulfate were of generally similar magnitude (Ptrend = 0.003 for bioavailable estradiol, 0.0004 for estrone, and 0.0009 for estrone sulfate). Relative to women concurrently in the lowest tertile for serum estradiol, estrone, and estrone sulfate, women concurrently in the highest tertile for all three hormones had an OR of 5.8 (95% CI, 2.2-15.2). Serum concentrations of sex hormone binding globulin, testosterone, dehydroepiandrosterone, androstenedione, and androstenediol were not associated with risk of hyperplasia.

CONCLUSIONS: Serum concentrations of estrogens, but not of androgens or sex hormone binding globulin, were strongly and significantly associated with risk of breast hyperplasia in postmenopausal women, suggesting that estrogens are important early in the pathologic process towards breast cancer.

PMID: 16030098 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0017

Dieta y patología ginecológica:

El estrógeno más prevalente en la leche de vaca es la estrona sulfato que se absorbe muy bien por via oral.

En la mujer afecta el epitelio del ovario, incrementa el riesgo de ´cancer de útero y de ovario.

Tratamiento dietético: artículo de referencia en siguiente diapo.

Indole-3-carbinol 375.
Brásicas (contienen quercetina, indole-3 –carbinol, sulforafano, diindolimetano).
Regaliz.
Ácido ursólico: indicado en mesoteliomas (se encuentra en romero, piel de manana, hoja de olivo,orégano).
Té verde (Epigallocatechin
Gallate)
Quercetina (presente en piel de manzana, uvas, albaricoque, coles de bruselas, fresas, cebolla…)
Genisteína: en alfalfa,semillas de soja.
Pterostilbeno: en almendras.
Capsaicina (en chilli peper)

Biomed Pharmacother. 2017 Oct;94:1197-1224. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.075. Epub 2017 Aug 23.

Regulation of microRNA using promising dietary phytochemicals: Possible preventive and treatment option of malignant mesothelioma.

Sayeed MA[1], Bracci M[2], Lucarini G[2], Lazzarini R[2], Di Primio R[2], Santarelli L[2].

Author information

Abstract

Malignant mesothelioma (MM) is a very aggressive, lethal cancer, and its incidence is increasing worldwide. Development of multi-drug resistance, therapy related side-effects, and disease recurrence after therapy are the major problems for the successful treatment of MM. Emerging evidence indicates that dietary phytochemicals can exert anti-cancer activities by regulating microRNA expression. Until now, only one dietary phytochemical (ursolic acid) has been reported to have MM microRNA regulatory ability. A large number of dietary phytochemicals still remain to be tested. In this paper, we have introduced some dietary phytochemicals (curcumin, epigallocatechin gallate, quercetin, genistein, pterostilbene, resveratrol, capsaicin, ellagic acid, benzyl isothiocyanate, phenethyl isothiocyanate, sulforaphane, indole-3-carbinol, 3,3'-diindolylmethane, diallyl disulphide, betulinic acid, and oleanolic acid) which have shown microRNA regulatory activities in various cancers and could regulate MM microRNAs. In addition to microRNA regulatory activities, curcumin, epigallocatechin gallate, quercetin, genistein, resveratrol, phenethyl isothiocyanate, and sulforaphane have anti-mesothelioma potentials, and pterostilbene, capsaicin, ellagic acid, benzyl isothiocyanate, indole-3-carbinol, 3,3'-diindolylmethane, diallyl disulphide, betulinic acid, and oleanolic acid have potentials to inhibit cancer by regulating the expression of various genes which are also known to be aberrant in MM.

KEYWORDS: Dietary phytochemicals; Expression; In vitro; In vivo; Malignant mesothelioma; MicroRNA

PMID: 28841784 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.07.075

Semin Cancer Biol. 2017 Oct;46:132-137. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.06.002. Epub 2017 Jun 13.

Two likely targets for the anti-cancer effect of indole derivatives from cruciferous vegetables: PI3K/Akt/mTOR signalling pathway and the aryl hydrocarbon receptor.

Popolo A[1], Pinto A[1], Daglia M[2], Nabavi SF[3], Farooqi AA[4], Rastrelli L[5]

Author information

Indole-3-carbinol es una sustancia presente en vegetales dela familia de las básicas , especialmente brocoli , coliflor, coles de Bruselas…, se ha demostrado que suprime la proliferación de células tumorales del cáncer de mama, próstata, endometrio y cólon

Abstract

Diets containing high quantities of plant foods are linked with a decreased likelihood of incidence of cancer. Several common plant-based dietary components exert effects on DNA methylation levels, and can positively influence genome stability and the transcription of tumor suppressors and oncogenes. Indole-3-carbinol (I3C) is a substance present in vegetables of the Brassicaeae family, especially broccoli, white cabbage, Brussels sprouts and cauliflower. The in vivo biological effects of I3C are ascribed to a series of oligomeric products (including 3,3'-diindolylmethane), developed under acidic conditions. I3C is one of the many natural products and bioactive compounds found in foods which have recently received much attention for its potential effects in cancer prevention and treatment. In vitro studies report that I3C suppresses the proliferation of different tumor cells, including those isolated from breast, prostate, endometrium, and colon cancers. I3C resulted to be a potent in vivo chemopreventive agent for certain hormone-dependent cancers, including breast and cervical cancer. However, the mechanisms underlying these effects are not well defined. In this review, we have analysed recent literature on the use of indole derivatives against various forms of cancer, and have identified the main signalling pathways involved in their anti-cancer effect as PI3K/Akt/mTOR and the aryl hydrocarbon receptor.

De cualquier manera , lo mecanismos que subyacen no están bien definidos.

KEYWORDS: AHR; Anti-cancer; Cruciferous; Indole-3-carbinol; PI3K

PMID: 28596013 DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.06.002

Adv Exp Med Biol. 2016;928:131-154.

Indole-3-Carbinol and Its Role in Chronic Diseases.

Licznerska B[1], Baer-Dubowska W[2].

Author information

Está ampliamente aceptado que indol-3-carbinola se dirige a moléculas que controlan la división celular, apoptosis o la angiogénesis disregulada en las células cancerosas. Parece tener un efecto también en la enfermedad cardiovascular, obesidad y diabetes.

Abstract

Indole-3-carbinol (I3C), a common phytochemical in cruciferous vegetables, and its condensation product, 3,3'-diindolylmethane (DIM) exert several biological activities on cellular and molecular levels, which contribute to their well-recognized chemoprevention potential. Initially, these compounds were classified as blocking agents that increase drug-metabolizing enzyme activity. Now it is widely accepted that I3C and DIM affect multiple signaling pathways and target molecules controlling cell division, apoptosis, or angiogenesis deregulated in cancer cells. Although most of the current data support the role of I3C and DIM in prevention of hormone-dependent cancers, it seems that their application in prevention of the other cancer as well as cardiovascular disease, obesity, and diabetes reduction is also possible. This chapter summarizes the current experimental data on the I3C and DIM activity and the results of clinical studies indicating their role in prevention of chronic diseases.

KEYWORDS: Animal models; Chronic diseases; DIM; Dietary intervention trials; Indole-3-carbinol; Signaling pathways

PMID: 27671815 DOI: 10.1007/978-3-319-41334-1_6

J Surg Res. 2016 Jul;204(1):47-54. doi: 10.1016/j.jss.2016.04.021. Epub 2016 Apr 22.

Indole-3-carbinol induces tumor cell death: function follows form.

Megna BW[1], Carney PR[1], Nukaya M[1], Geiger P[1], Kennedy GD[2].

Author information

Este artículo explica el mecanismo molecular de su efecto en cáncer de cólon

Abstract

BACKGROUND: Even with colonoscopy screening and preventive measures becoming more commonplace, colorectal cancer (CRC) remains the third leading cause of oncologic death in the United States as of 2014. Many chemotherapeutics exist for the treatment of colorectal cancer, though they often come with significant side effect profiles or narrow efficacy ranges in terms of patient profile. Dietary phytochemicals such as glucobrassicin and its metabolite indole-3-carbinol (I3C) have been implicated in tumor prevention in many preclinical models across a variety of gastrointestinal tumors and represent an intriguing new class of natural chemotherapeutics for CRC. I3C has been identified as a ligand of the aryl hydrocarbon receptor (AHR), and we aimed to characterize this AHR activation in relation to its cytotoxic properties.

METHODS: Human colorectal cancer cell lines DLD1, HCT116, HT-29, LS513, and RKO were treated with indole-3-carbinol or vehicle. Cell viability was assessed via a fluorescent product assay, and apoptotic activity was assessed via a luminescent signal tied to a ratio of caspase-3 and caspase-7 activity. Gene expression of AHR and CYP1A1 messenger ribonucleic acid (mRNA) was measured using quantitative real-time polymerase chain reaction. Small interfering RNA stable expression lines were established on a HCT116 background using a laboratory-developed transfection protocol as published elsewhere.

RESULTS: Multiple colorectal cancer cell types express increased CYP1A1 mRNA levels (a specific marker of AHR-driven activity) after treatment with I3C, characterizing I3C treatment as agonistic of this pathway. Also, I3C induced a dose-dependent decrease in cell viability as well as inducing apoptosis. Furthermore, using small interfering RNA interference to knockdown AHR responsiveness generated a significant resistance to the chemotherapeutic actions of indole-3-carbinol regarding both cell viability and apoptotic activity.

CONCLUSIONS: Some degree of the cytotoxic and proapoptotic effects of indole-3-carbinol on colon cancer cells is dependent on activation of the aryl hydrocarbon receptor. This represents a novel mechanism for the molecular action of indole-3-carbinol and enhances our understanding of its effects in the context of colorectal cancer. Continued preclinical study of both indole-3-carbinol and the aryl hydrocarbon receptor pathway is warranted, which may one day lead to novel diet-derived colon cancer treatments that enlist the AHR.

Qué no hacer:

Tomar cereales :

Los cereales tienen efectos negativos a nivel endocrino pues se unen a receptores de insulina y leptina y a receptores de estrógenos (fitoestrógenos).

Tienen también efectos negativos inmunológicos al mimetizarse molecularmente con autoantígenos.

Hay evidencia indirecta de que el trigo puede provocar ateroesclerosis.

Las proteínas de caseína y soja inducen ateroesclerosis en animales.

DIETA MENOPAUSIA:

- ALCOHOL MODERADO: The beneficial effect of moderate alcohol intake could be due to several reasons. It was shown earlier that alcohol stimulates aromatization of androgens to estrogens, which in postmenopausal women are the only source of estrogen . Alcohol might inhibit osteoclasts, and by that bone resorption,particularly important for the elderly .
- EVITAR CHOCOLATE, CAFÉ…
- Interestingly, over the last few years there have been some emerging data suggestive of an interaction between certain nutrients and the RANKL/OPG system. For example, in a randomised double-blind intervention trial genistein (a soyabean phyto-oestrogenic compound) supplementation(54 mg/d) for 24 months has been shown to increase serum OPG in post-menopausal women, which may explain, at least in part, the suggested bone-sparing

effect of genistein. In recent animal studies dietary Mg deficiency in rats has been reported to lead to decrease OPG and increased RANKL (typical of osteoclastogenesis) accompanied by bone loss,

Atteritano M, Marini H, Minutoli L et al. (2007) Effects of the phytoestrogen genistein on some predictors of cardiovascular risk in osteopenic, postmenopausal women: a 2-years randomized, double-blind, placebo-controlled study.J Clin Endocrinol Metab 92, 3068–3075.

J Clin Endocrinol Metab. 2007 Aug;92(8):3068-75. Epub 2007 May 22.

Effects of the phytoestrogen genistein on some predictors of cardiovascular risk in osteopenic, postmenopausal women: a two-year randomized, double-blind, placebo-controlled study.

Atteritano M[1], Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Mazzaferro S, D'Anna R, Cannata ML, Gaudio A, Frisina A, Frisina N, Corrado F, Cancellieri F, Lubrano C, Bonaiuto M, Adamo EB, Squadrito F.

Author information

Abstract

CONTEXT: Genistein, a soy isoflavone, has received wide attention over the last few years because of its potential preventive role for cardiovascular disease.

OBJECTIVE: Our objective was to assess the effects of genistein administration (54 mg/d) on some predictors of cardiovascular risk in osteopenic, postmenopausal women.

DESIGN AND SETTING: We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled trial at three Italian university medical centers.

INTERVENTION: After a 4-wk stabilization on a standard isocaloric, fat-reduced diet, participants were randomly assigned to receive genistein (n = 198) or placebo (n = 191) daily for 24 months. Both intervention and placebo contained calcium and vitamin D(3).

OUTCOME MEASURES: Blood lipid profiles, fasting glucose and insulin, homeostasis model assessment for insulin resistance, fibrinogen, soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble vascular cellular adhesion molecule-1, F2-isoprostanes, and osteoprotegerin at baseline and after 12 and 24 months of treatment were measured.

RESULTS: Compared with placebo, genistein significantly reduced fasting glucose and insulin as well as homeostasis model assessment for insulin resistance after both 12 and 24 months of treatment. By contrast, genistein administration did not affect blood lipid levels although fibrinogen, F2-isoprostanes, soluble intercellular adhesion molecule-1, and soluble vascular cellular adhesion molecule-1 decreased significantly compared with placebo after 24 months. Serum osteoprotegerin was higher in the genistein group compared with placebo. At 24 months, the genistein group showed no change in endometrial thickness compared with placebo. Most treatment-related adverse events were moderate and composed of gastrointestinal side effects [genistein, n = 37 (19%); placebo, n = 15 (8%)].

CONCLUSIONS: These results suggest that 54 mg genistein plus calcium, vitamin D(3), and a healthy diet was associated with favorable effects on both glycemic control and some cardiovascular risk markers in a cohort of osteopenic, postmenopausal women.

PMID: 17682090 DOI: 10.1210/jc.2006-2295

El experimento de Okinawa:

- Niveles altos de homocisteína se relacionan con riesgo cardiovascular de forma directa. La homocisteína es un aminoácido que causa daño en las paredes arteriales. Está elevada en gente que no consume suficientes folatos y vitamina B6 y B12.
- Los habitantes de Okinawa tienen el menor riesgo de padecer cánceres hormono dependientes como cáncer de pecho, próstata , ovarios y cólon. Tienen un riesgo un 20% menor de padecer fracturas de cadera que los japoneses y un 40% menos que los americanos y la mayoría superan los 90 años siendo actualmente 900 el número de personas que superan los 100 años de vida.
- Toman sobretodo estrógenos de origen vegetal.

Fisiología del testículo:



Técnicas fasciales y vasculares del sistema genital. Síntesis , regulación, efectos biológicos , sinergias y efectos permisivos , catabolismo y excreción .



Análisis genético.



Identificación fenotípica de déficits en receptores androgénicos.

Fisiología del testículo:



Importancia del colesterol en endocrinología Y OSTEOPATÍA.



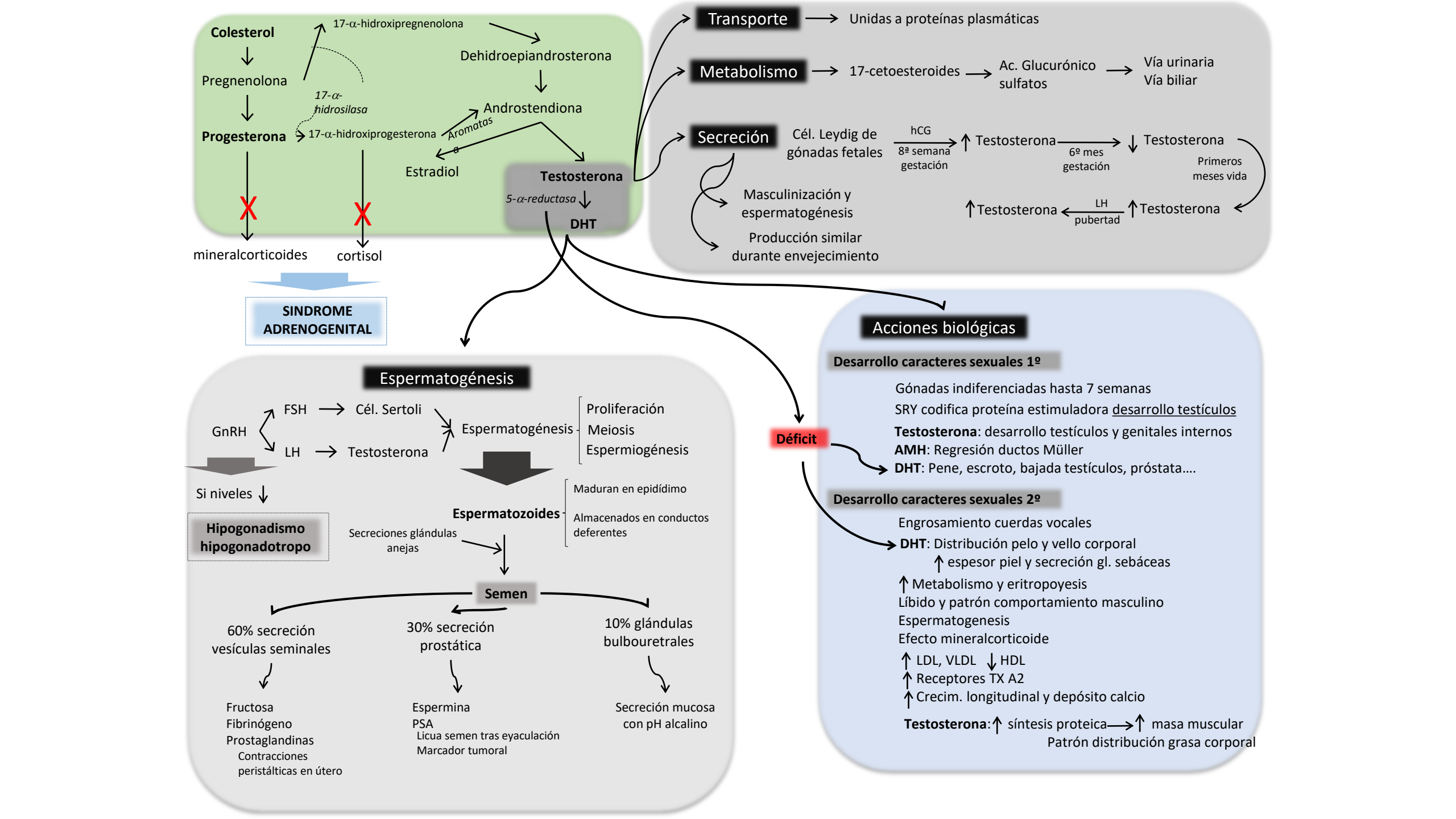
Síntesis , regulación, efectos biológicos , sinergias y efectos permisivos , catabolismo y excreción .



Análisis genético.



Identificación fenotípica de déficits en receptores androgénicos.


Colesterol
Pregnenolona
Progesterona
17-α-hidroxipregnenolona
17-α-hidrosilasa
17-α-hidroxiprogesterona
Dehidroepiandrosterona
Androstendiona
Aromatasa
Estradiol
Testosterona
5-α-reductasa
DHT
mineralcorticoides
cortisol
SINDROME ADRENOGENITAL
Transporte
Unidas a proteínas plasmáticas
Metabolismo
17-cetoesteroides
Ac. Glucurónico sulfatos
Vía urinaria
Vía biliar
Secreción
Cél. Leydig de gónadas fetales
hCG
8ª semana gestación
Testosterona
6º mes gestación
Testosterona
Primeros meses vida
Testosterona
LH
pubertad
Testosterona
Masculinización y espermatogénesis
Producción similar durante envejecimiento
Espermatogénesis
GnRH
FSH
Cél. Sertoli
LH
Testosterona
Espermatogénesis
Proliferación
Meiosis
Espermiogénesis
Si niveles
Hipogonadismo hipogonadotropo
Espermatozoides
Maduran en epidídimo
Almacenados en conductos deferentes
Secreciones glándulas anejas
Semen
60% secreción vesículas seminales
Fructosa
Fibrinógeno
Prostaglandinas
Contracciones peristálticas en útero
30% secreción prostática
Espermina
PSA
Licua semen tras eyaculación
Marcador tumoral
10% glándulas bulbouretrales
Secreción mucosa con pH alcalino
Acciones biológicas
Déficit
Desarrollo caracteres sexuales 1º
Gónadas indiferenciadas hasta 7 semanas
SRY codifica proteína estimuladora desarrollo testículos
Testosterona: desarrollo testículos y genitales internos
AMH: Regresión ductos Müller
DHT: Pene, escroto, bajada testículos, próstata….
Desarrollo caracteres sexuales 2º
Engrosamiento cuerdas vocales
DHT: Distribución pelo y vello corporal
↑ espesor piel y secreción gl. sebáceas
↑ Metabolismo y eritropoyesis
Líbido y patrón comportamiento masculino
Espermatogenesis
Efecto mineralcorticoide
↑ LDL, VLDL ↓ HDL
↑ Receptores TX A2
↑ Crecim. longitudinal y depósito calcio
Testosterona: ↑ síntesis proteica → ↑ masa muscular
Patrón distribución grasa corporal

Osteopatía y esfera genital masculina:

[Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Influence of osteopathic treatment - a randomized controlled study].

[Article in German]
Marx S[1], Cimniak U, Beckert R, Schwerla F, Resch KL.

Author information

Erratum in
Urologe A. 2010 Jan;49(1):55.

Abstract

BACKGROUND: Prostatitis is the most common urological disease in males under [corrected] the age of 50 years old. As bacteria are detected in only <5% of cases the disease can mostly be classified as chronic nonbacterial prostatitis. The symptoms of this problem complex, often described as chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome (CP-CPPS), seem to be multifactorial so that an improvement can only rarely be achieved with conventional forms of therapy.

MATERIALS AND METHODS: The aim of this study was to investigate whether osteopathic treatment can influence the symptoms of CP-CPPS (randomized controlled study, 5 sessions, follow-up after 6 weeks and 1.5 years without treatment). The study was carried out in a practice for osteopathy. Patients were recruited by referral from urologists, newspaper articles and lectures on the topic. A total of 35 males with medically diagnosed CP-CPPS aged 29-70 years old took part in the study. Of the patients 20 were allocated to the treatment group and 15 to the placebo group whereby 2 patients had to retire from the study prematurely. Patients in the treatment group received 5 osteopathic treatment sessions separated by 1 week at the beginning and by up to 3 weeks at the end (total period 8 weeks). The osteopathic dysfunctions of the patients were treated according to the principles of osteopathy. The placebo treatment in the control group consisted of a training program with simple gymnastic and physiotherapeutic exercises. Improvements of the complaints by urination (LUTS), chronic pelvic pain (CPPS) and quality of life (QOL) were measured using the questionnaires for international prostate symptom score (IPSS), the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index (NIH-CPSI) and the quality of life index (QOL).

RESULTS: Comparison of the results from the osteopathy and placebo groups revealed statistically significant differences in favor of the osteopathy group ($p<0.0005$). During the study period the average IPSS in the osteopathy group improved from 19.7 to 10.3 points (48%, $p<0.0005$), the NIH from 26.0 to 12.0 (54%; $p<0.0005$) and the QOL from 4.4 to 1.9 points (58%, $p<0.0005$). In contrast the corresponding values in the placebo group remained relatively constant. At the follow-up 6 weeks after the last session the improvements in the osteopathy group were found to be stabile and remained so at least up to the second follow-up after 1.5 years.

CONCLUSIONS: The positive results of this study indicate that osteopathic treatment can be considered a genuine alternative to the conventional treatment of CP-CPPS and a closer cooperation between urologists/internists and osteopaths would be desirable. Further studies with larger numbers of patients should be carried out to substantiate these results.

El tratamiento osteopático debe ser considerado una alternativa genuina al tratamiento convencional de la prostatitis crónica y el síndrome de dolor pélvico crónico . La comparación de resultados arroja evidencia a favor del tratamiento osteopático frente al placebo (ejercicios de fisioterapia). P<0.0005

Urologe A. 2009 Nov;48(11):1339-45. doi: 10.1007/s00120-009-2088-z.

[Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Influence of osteopathic treatment - a randomized controlled study].

[Article in German]

Merx S[1], Cimmiak U, Beckert R, Schwerla F, Resch KL.

Author Information

Erratum in
Urologe A. 2010 Jan;49(1):55.

Abstract

BACKGROUND: Prostatitis is the most common urological disease in males under [corrected] the age of 50 years old. As bacteria are detected in only <5% of cases the disease can mostly be classified as chronic nonbacterial prostatitis. The symptoms of this problem complex, often described as chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome (CP-CPPS), seem to be multifactorial so that an improvement can only rarely be achieved with conventional forms of therapy.

MATERIAL S AND METHODS: The aim of this study was to investigate whether osteopathic treatment can influence the symptoms of CP-CPPS (randomized controlled study, 5 sessions, follow-up after 6 weeks and 1.5 years without treatment). The study was carried out in a practice for osteopathy. Patients were recruited by referral from urologists, newspaper articles and lectures on the topic. A total of 35 males with medically diagnosed CP-CPPS aged 29-70 years old took part in the study. Of the patients 20 were allocated to the treatment group and 15 to the placebo group whereby 2 patients had to retire from the study prematurely. Patients in the treatment group received 5 osteopathic treatment sessions separated by 1 week at the beginning and by up to 3 weeks at the end (total period 8 weeks). The osteopathic dysfunctions of the patients were treated according to the principles of osteopathy. The placebo treatment in the control group consisted of a training program with simple gymnastic and physiotherapeutic exercises. Improvements of the complaints by urination (LUTS), chronic pelvic pain (CPPS) and quality of life (QOL) were measured using the questionnaires for international prostate symptom score (IPSS), the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index (NIH-CPSI) and the quality of life index (QOL).

RESULTS: Comparison of the results from the osteopathy and placebo groups revealed statistically significant differences in favor of the osteopathy group ($p<0.0005$). During the study period the average IPSS in the osteopathy group improved from 19.7 to 10.3 points (48%, $p<0.0005$), the NIH from 26.0 to 12.0 (54%; $p<0.0005$) and the QOL from 4.4 to 1.9 points (58%, $p<0.0005$). In contrast the corresponding values in the placebo group remained relatively constant. At the follow-up 6 weeks after the last session the improvements in the osteopathy group were found to be stabile and remained so at least up to the second follow-up after 1.5 years.

CONCLUSIONS: The positive results of this study indicate that osteopathic treatment can be considered a genuine alternative to the conventional treatment of CP-CPPS and a closer cooperation between urologists/internists and osteopaths would be desirable. Further studies with larger numbers of patients should be carried out to substantiate these results.

PMID: 19705093 DOI: 10.1007/s00120-009-2088-z

Dieta y patología en esfera genital masculina:

"Increased cow´s milk protein-mediated mTORC1 signaling along with constant exposure to commercial cow´s milk estrogens derived from pregnant cows may explain the observed association between high dairy consumption and increased risk of PCa".

This observation implies that the hormonal compounds of commercial cows milk like estrogens and IGF-1 are not the exclusive stimuli of milk-induced PCa cell growth, but rather points to the role of amino acids derived from hydrolysed milk proteins.

In industrialized countries, a significant percentage of commercial milk comes from pregnant cows containing elevated concentrations of estrogens and progesterone [161-164], which may synergistically enhance mTORC1 signaling. 5α-Pregnanedione, a steroid compound of commercial cow´s milk, is a direct precursor of DHT and may act through mTORC2-Akt as well as AR-LAT3-leucinemediated activation mTORC1 in prostate tumorigenesis

Nutr Metab (Lond). 2012 Aug 14;9(1):74. doi: 10.1186/1743-7075-9-74.

The impact of cow's milk-mediated mTORC1-signaling in the initiation and progression of prostate cancer.

Melnik BC[1], John SM, Carrera-Bastos P, Cordain L.

Author information

Abstract

Prostate cancer (PCa) is dependent on androgen receptor signaling and aberrations of the PI3K-Akt-mTORC1 pathway mediating excessive and sustained growth signaling. The nutrient-sensitive kinase mTORC1 is upregulated in nearly 100% of advanced human PCas. Oncogenic mTORC1 signaling activates key subsets of mRNAs that cooperate in distinct steps of PCa initiation and progression. Epidemiological evidence points to increased dairy protein consumption as a major dietary risk factor for the development of PCa. mTORC1 is a master regulator of protein synthesis, lipid synthesis and autophagy pathways that couple nutrient sensing to cell growth and cancer. This review provides evidence that PCa initiation and progression are promoted by cow´s milk, but not human milk, stimulation of mTORC1 signaling. Mammalian milk is presented as an endocrine signaling system, which activates mTORC1, promotes cell growth and proliferation and suppresses autophagy. Naturally, milk-mediated mTORC1 signaling is restricted only to the postnatal growth phase of mammals. However, persistent consumption of cow´s milk proteins in humans provide highly insulinotropic branched-chain amino acids (BCAAs) provided by milk´s fast hydrolysable whey proteins, which elevate postprandial plasma insulin levels, and increase hepatic IGF-1 plasma concentrations by casein-derived amino acids. BCAAs, insulin and IGF-1 are pivotal activating signals of mTORC1. Increased cow´s milk protein-mediated mTORC1 signaling along with constant exposure to commercial cow´s milk estrogens derived from pregnant cows may explain the observed association between high dairy consumption and increased risk of PCa in Westernized societies. As well-balanced mTORC1-signaling plays an important role in appropriate prostate morphogenesis and differentiation, exaggerated mTORC1-signaling by high cow´s milk consumption predominantly during critical growth phases of prostate development and differentiation may exert long-term adverse effects on prostate health. Attenuation of mTORC1 signaling by contemporary Paleolithic diets and restriction of dairy protein intake, especially during mTORC1-dependent phases of prostate development and differentiation, may offer protection from the most common dairy-promoted cancer in men of Western societies.

PMID: 22891897 PMCID: PMC3499189 DOI: 10.1186/1743-7075-9-74

Dieta y patología en esfera genital masculina:



Estudios en animales y humanos sugieren que los estrógenos están involucrados en el cáncer de próstata por mecanismos genéticos. 17β-estradiol, generado desde la testosterona por la enzima aromatasa , puede ser convertido en catecolestrógenos que generan metabolitos mutágenos.



El consumo de leche comercial , mediante el aumento de y precursores de las concentraciones plasmáticas de insulina , IGF-1 leucina , estrógenos y andrógenos puede amplificar la alta señalización del mTORC1 preexistente gracias a las alteraciones genéticas de las rutas metabólicas PI3K/PTEN/Akt/Rheb en el cán de próstata.

Dieta y patología en esfera genital masculina:



In contrast, plant-based dietary regimens are associated with reduced intake of insulinotropic and IGF-1 elevating amino acids as well as cow´s milk-derived estrogens and in contrast increase the uptake of potential cancer-preventive natural mTORC1 inhibitors.



Hormonal ablation therapy (ADT), metformin treatment, natural mTORC1 inhibitors and targeted therapy with synthetic mTORC1 inhibitors just share a common mode of action: the attenuation of increased mTORC1 activity, which is increased by high milk and dairy protein consumption.

Recuerdo anatomo-funcional del testículo

En el testículo (forma de huevo), existen dos unidades funcionales diferentes:

Túbulos seminíferos

Constituidos por

Membrana basal. Muy sensible a fibrosis e hialinización.

Epitelio seminífero. Constituido a su vez por:

Células germinales, tras cuya maduración ≈ de 74 días, se trasforman en **espermatozoides,** en presencia de FSH y testosterona.

Células de Sertoli, función: **fagocitaria, secreción tubular inhibina y productora de proteína ligadora de andrógenos (ABP)** bajo el control de la FSH.

Células de Leydig (tejido intersticial): es el órgano endocrino primario del testículo, secretor de **testosterona**.

Función de los túbulos seminíferos

- El análisis del semen va a ser fundamental. Estudio tras 3-5 días de abstinencia sexual, recogida por masturbación, sin preservativo y análisis en la 1ª hora. Dadas las oscilaciones en un mismo individuo se recomienda repetir el estudio en un intervalo de 3 meses.
- Es el **análisis** fundamental en el estudio inicial de la función gonadal. Si el **semen** es normal, indica testículo, vías, hipófisis e hipotálamo normales.
- **Niveles FSH**. Cuando están elevados (n 5-20 mU/ml), nos indica un fallo del epitelio germinal.

Análisis del semen	Normalidad	Patológico
Volumen (ml)	2-6	<2
Nº espermas M/ml	20-150	<10 (↓fertilidad <20)
Morfología normal	>60%	<15%
Motilidad rectilínea (30-35%)	>50%	<30%

Función de las células de Leydig (estudio hormonal) Testosterona y gonadotrofinas plasmáticas.

Hipogonadismo: **Testosterona <2 ng/ml,** situación límite 2-3 y normal >3 ng/ml

Hipergonadotropo (↑ LH y ↑ FSH). (coincide la testosterona baja con aumento de FSH y LH).

Hipogonadotropo (↓ LH y ↓FSH). Disminucion de testosterona con disminución de LH y FSH.

✓ **Lesión tubular aislada:** espermiograma anormal con ↑ FSH y LH y T normales.

✓ **Resistencia androgénica:** FSH normal y ↑LH y T.

Pruebas Funcionales

Estímulo con gonadotrofina coriónica (HCG) *(Valora la función de las células de Leydig).*

Respuesta: **normal** en hipogonadismos secundarios (origen hipofisario-hipotalámico) y **anormal** (no respuesta) en hipogonadismos primarios**.**

Estímulo con GnRH (Luforan) *(Valora la reserva hipofisaria de LH y FSH).*

La administración de 100 µg/ iv de GnRH, se considera normal cuando al menos **duplica** el valor **basal de LH** y aumenta **> 50% la FSH** en **sujetos normales.**

Para diferenciar entre secundario (hipófisis) y terciario (hipotálamo) utilizamos:

Estímulo con clomifeno *(Valora la GnRH a nivel hipotalámico)*

Se administran 100 mg diarios de citrato de clomifeno vo durante 7 días determinándose gonadotrofinas antes y después de su administración.

En sujetos normales se duplica el valor basal de LH y en menor medida la FSH.

Clínica según edad de presentación

Hipogonadismo prepuberal (Eunucoidismo).

Se conservan los rasgos sexuales infantiles: pene pequeño, escroto liso y sin arrugas, testículos pequeños.

Ausencia de líbido, erección y eyaculación (eyaculación anormal)

Falta de cierre epifisario.

Musculatura poco desarrollada

Piel fina y lisa, ausencia de barba y bigote, así como del vello axilar y pubiano.

Voz infantil

Distribución femenina de la grasa.

Hipogonadismo postpuberal

Aparato genital sin cambios físicos.

Próstata y vesículas seminales no se atrofian; la eyaculación desaparece tras 2-3 meses del inicio de cuadro Instauración lenta con disminución líbido y de la potencia sexual. Disfunción eréctil e infertilidad. Disminuye la frecuencia de los afeitados. En los de larga evolución disminuye el vello axilar y pubiano. Disminución de la masa muscular y la actividad física. Pérdida de memoria.

Osteoporosis y anemia.

Fisiología del ovario:

Técnicas fasciales y vasculares del sistema genital. Síntesis , regulación, efectos biológicos , sinergias y efectos permisivos , catabolismo y excreción .

Análisis genético: gen SRY.

Importancia del ciclo ovárico en el tratamiento osteopático.

Esquema conceptual de la gestación , el parto y la lactancia. Técnicas.

TRASTORNOS DE DESARROLLO REPRODUCTIVO: AMENORREAS: ALGORITMO DE CRIBADO PARA INDICACIÓN O CONTRAINDICACIÓN TRATAMIENTO OSTEOPÁTICO:

DETERMINACIÓN HORMONAL

Ante una mujer con amenorrea, haremos una **analítica general,** que deberá incluir: hemograma, pruebas de funcionalismo renal y hepático, glucemia e ionograma.

A continuación, lo primero que debemos hacer es **descartar una gestación**. Además, debemos observar siempre las hormonas basales más importantes, que son:

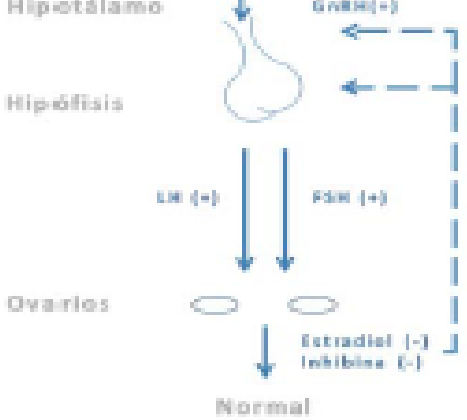
Hormona foliciloestimulante (FSH)

¡LO PRIMERO ES DESCARTAR EL EMBARAZO!

Hormona luteinizante (LH) 17-β estradiol

Prolactina

Tirotropina



Amenorrea

Primaria

- Caracteres sexuales secundarios (estadios de Tanner)

Secundaria

- Descartar gestación

- FSH, LH, E2, prolactina, TSH
- Ecografía

FSH ⬆

GONADAL
Síndrome de Turner

FSH normal/⬇

Eco+ y/o
Test PG+

No

Clínica y/o
Test EG/PG+

No

PERIFÉRICA
Síndrome de Rokitansky
Himen imperforado
Síndrome de Morris
Síndrome de Asherman

Sí

CENTRAL
Anorexia
Síndrome de Sheehan

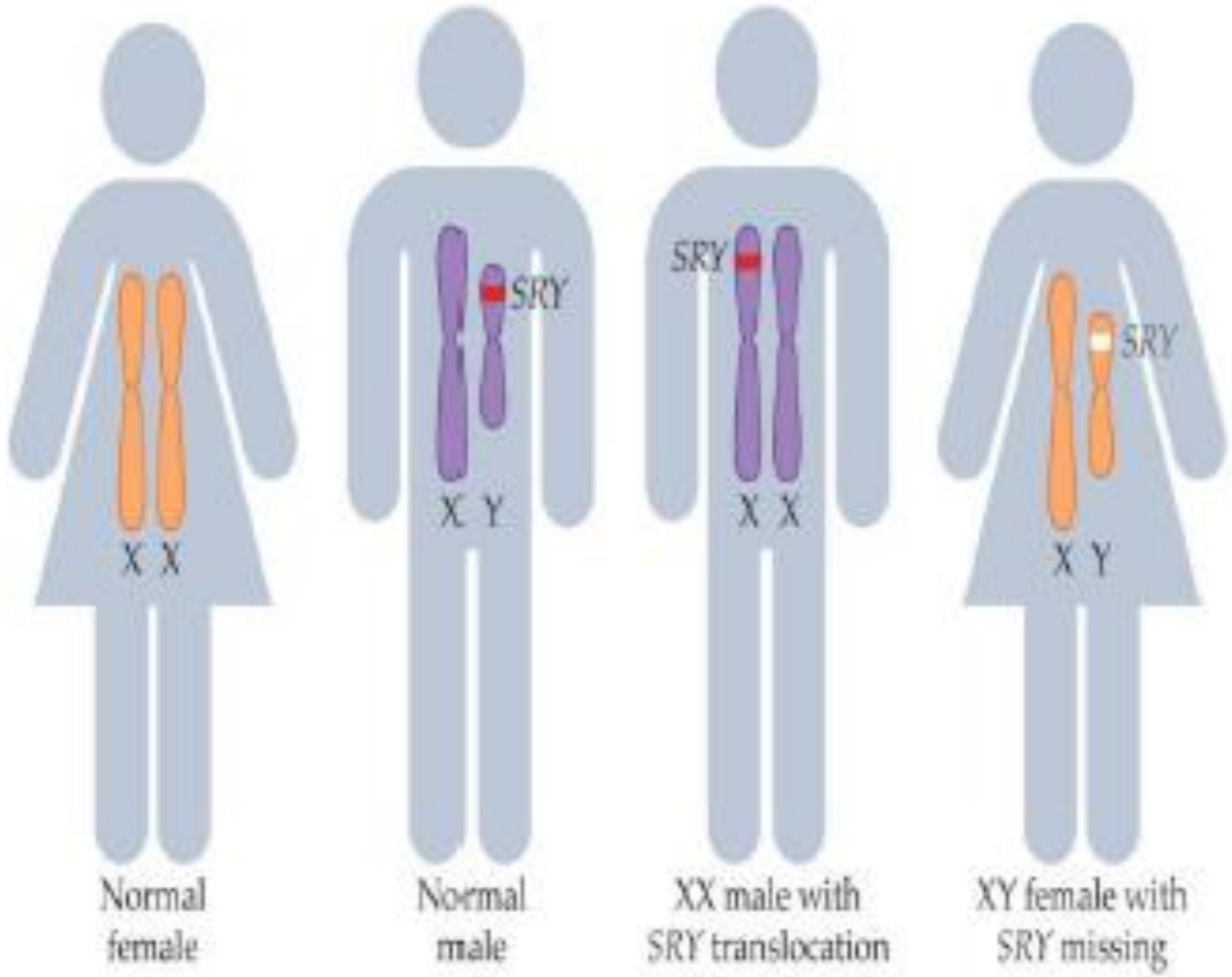
Sí

CENTRAL
Síndrome de ovario poliquístico

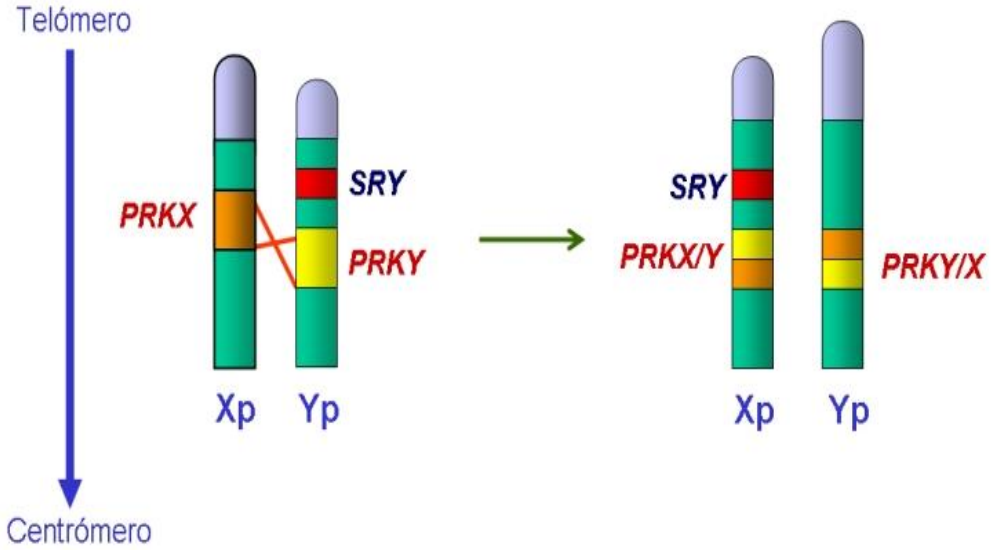
Prolactina ⬆

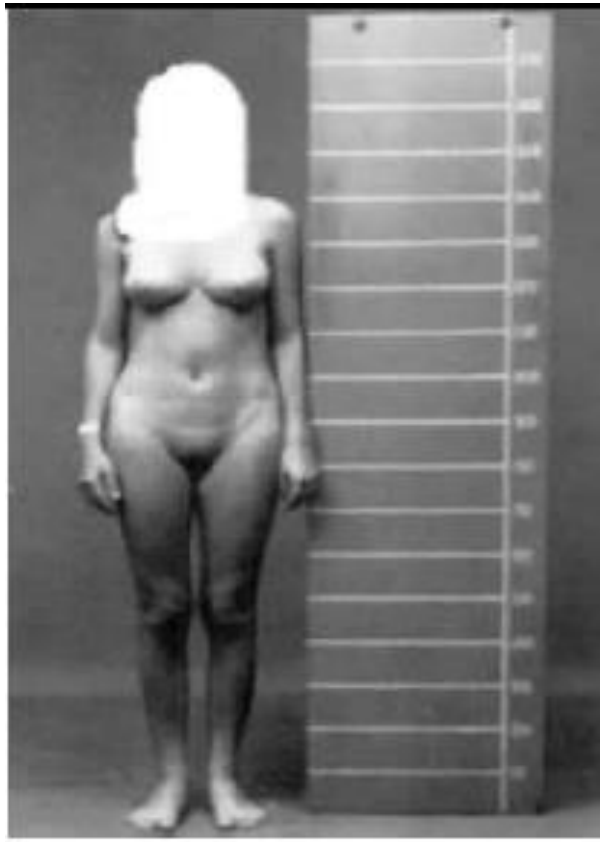
CENTRAL
Prolactinoma

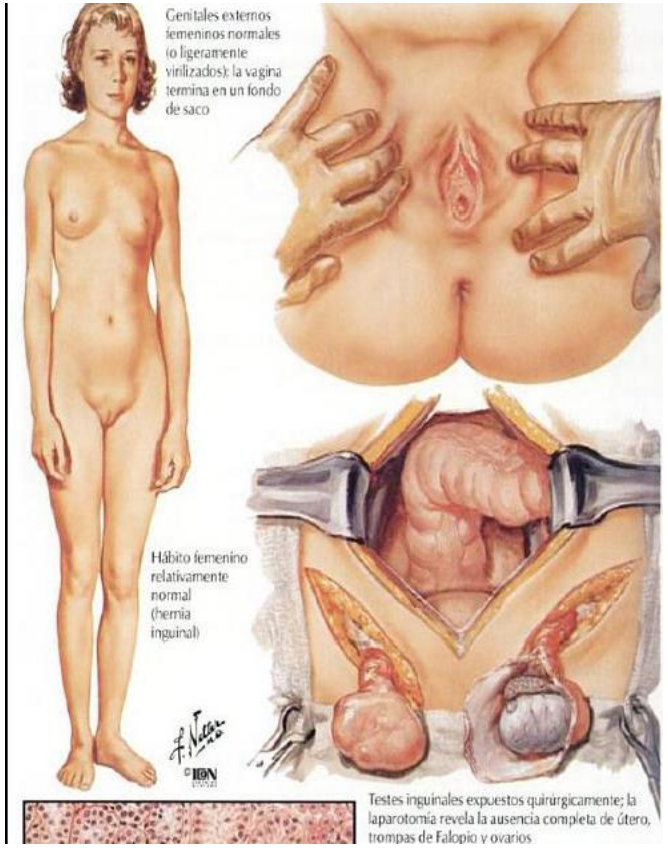
HALLAZGOS	ASOCIACIÓN CON LA AMENORREA
Exploración física general	
Medidas antropométricas, curva de crecimiento	Retraso constitucional puberal
Índice de masa corporal	Síndrome de ovario poliquístico
Estadios de Tanner	Primaria frente a secundaria
Rasgos dismórficos	Síndrome de Turner
Estrías, hipertensión, obesidad central, giba	Síndrome de Cushing
Anosmia	Síndrome de Kallman
Dolor cíclico abdominal	Agenesia mülleriana
Galactorrea, cefalea, alteracioens visuales	Tumor hipofisario
Hirsutismo o acné	Síndrome de ovario poliquístico
Síntomas y signos de patología tiroidea	Enfermedad tiroidea
Síntomas vasomotores	Fallo ovárico prematuro
Examen ginecológico	
Útero rudimentario o ausencia de vello púbico	Agenesia mülleriana
Septo transverso, himen imperforado	Obstrucción del tracto genital
Virilización, clitoromegalia	Tumor secretor de andrógenos
Vello púbico, genitales externo femeninos, testículos no descendidos	Síndrome de insensibilidad a andrógenos


SRY
X X
Normal female
SRY
X Y
Normal male
SRY
X X
XX male with SRY translocation
SRY
X Y
XY female with SRY missing




Telómero
PRKX
SRY
PRKY
Xp
Yp
Centrómero
SRY
PRKX/Y
PRKY/X
Xp
Yp





Mujeres?? con testículos Cariotipo XY Ausencia de receptores androgénicos

AUSENCIA DE RECEPTORES ANDROGÉNICOS:

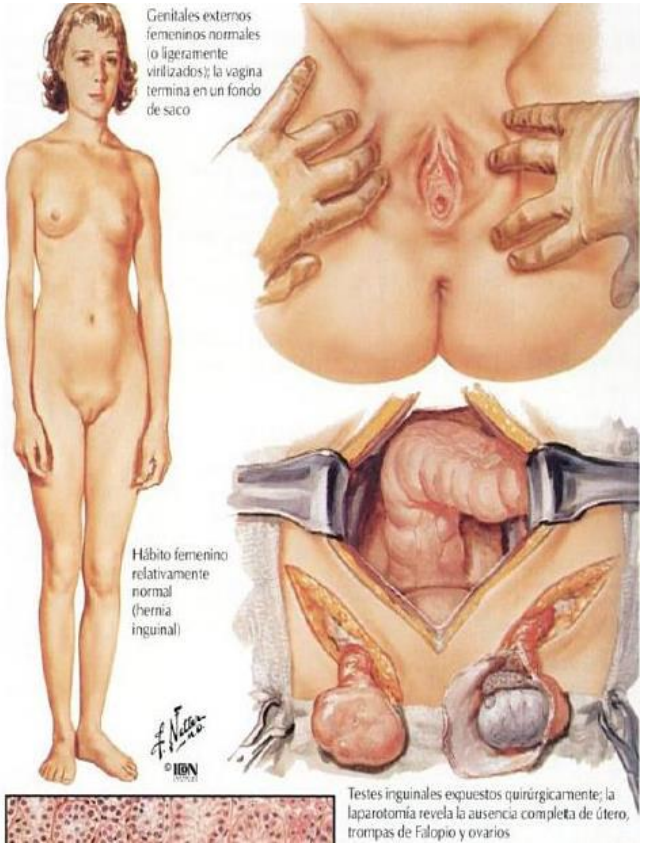




FIGURA 10. Pseudohermafrodita masculino por defecto en la síntesis de andrógenos. Clitoris hipertrófico. Las gónadas estaban alojadas en los labios mayores.

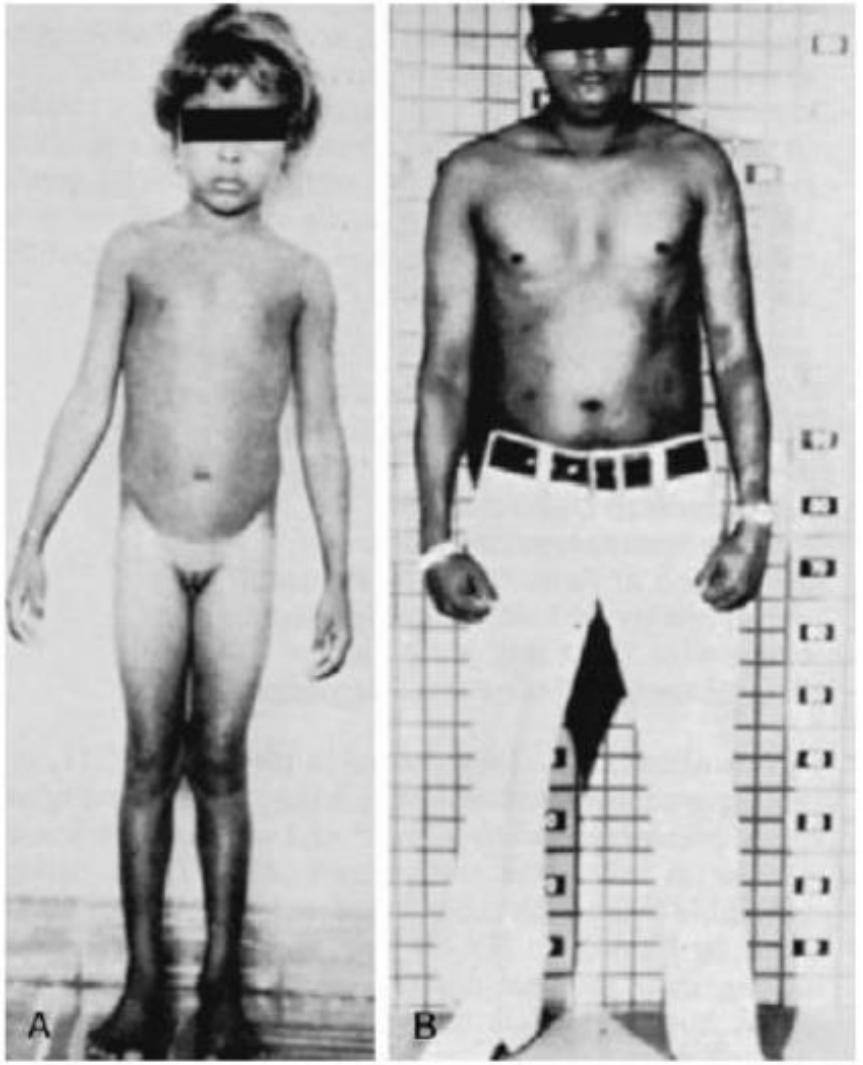
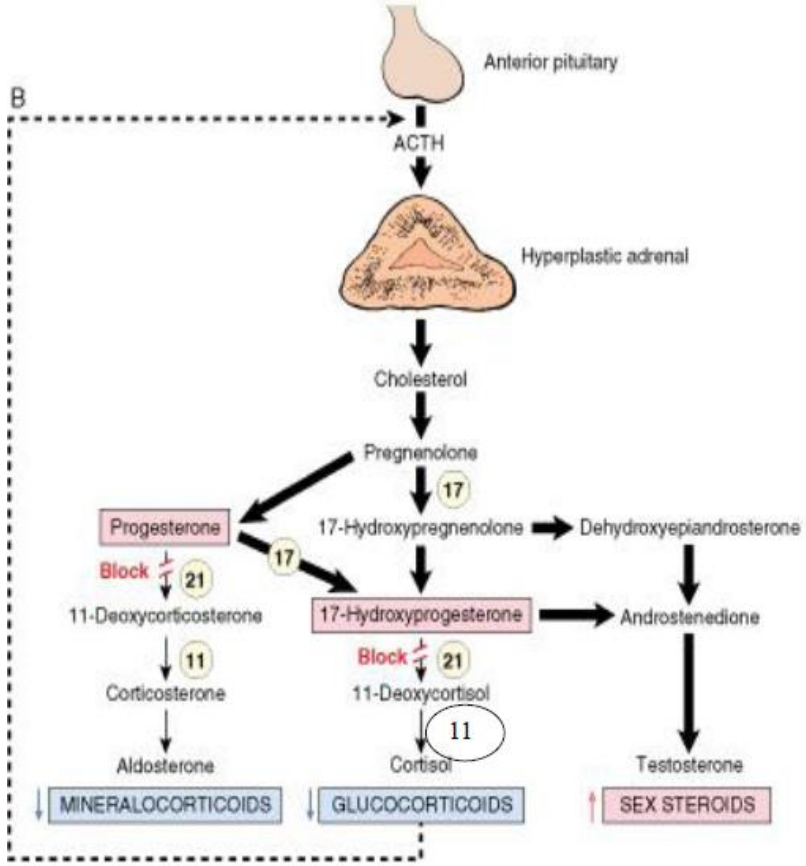


Figure 22–81. *A*, A prepubertal 46,XY child with 5α-reductase-2 deficiency who was raised as a female. *B*, A postpubertal male with 5α-

AMENORREAS SUPRARRENALES

- **ACLARACIÓN:**
- **Hermafroditismo verdadero:** consiste en la presencia de testículos y ovarios en el mismo individuo.
- **Pseudohermafroditismo masculino:** el sexo cromosómico es masculino (XY), pero el fenotipo es el de una mujer.
- **Pseudohermafroditismo femenino:** el sexo cromosómico es femenino (XX) pero tiene aspecto masculinizado.

Síndrome adrenogenital.



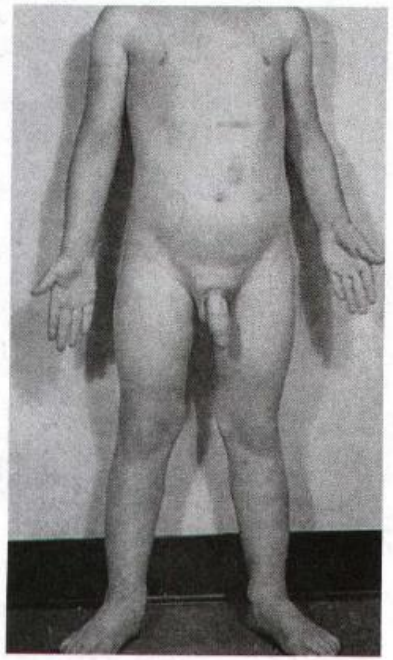


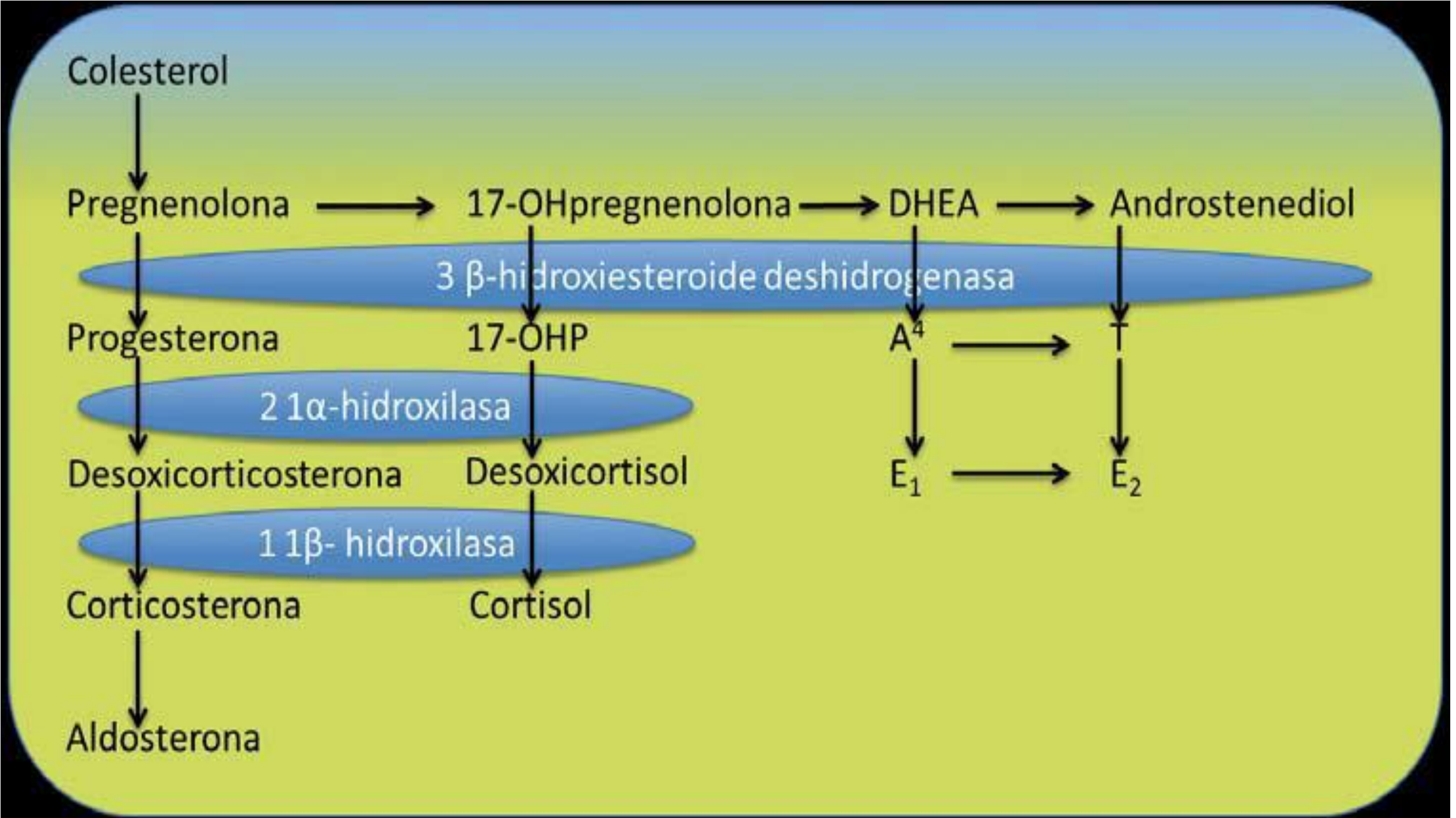
FIGURA 77-9. Síndrome adrenogenital de un muchacho de 4 años. (Cortesía del Dr. Leonard Posey.)

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

- El gen responsable del déficit de 21-OH se denomina CYP21A2, se localiza en el brazo corto del cromosoma 6p21.3, en la región III del sistema

- HLA. Todas las formas clínicas están asociadas a una anomalía en el gen CYP21A2, por lo que todos los pacientes deberían tener un diagnóstico genético, además del diagnóstico hormonal y clínico. Se debe hacer un estudio familiar que permita realizar el diagnóstico de portadores o de formas no clásicas oligosintomáticas y/o crípticas. Los enfermos son frecuentemente heterozigotos compuestos o dobles heterozigotos, tienen diferentes mutaciones génicas en cada alelo, una del padre y otra de la madre. Solo en el caso de mutaciones frecuentes o en consanguinidad se encuentran enfermos homozigotos para una determinada mutación. Los portadores no manifiestan signos clínicos, aunque sí una respuesta elevada de 17OHP en el test de ACTH.

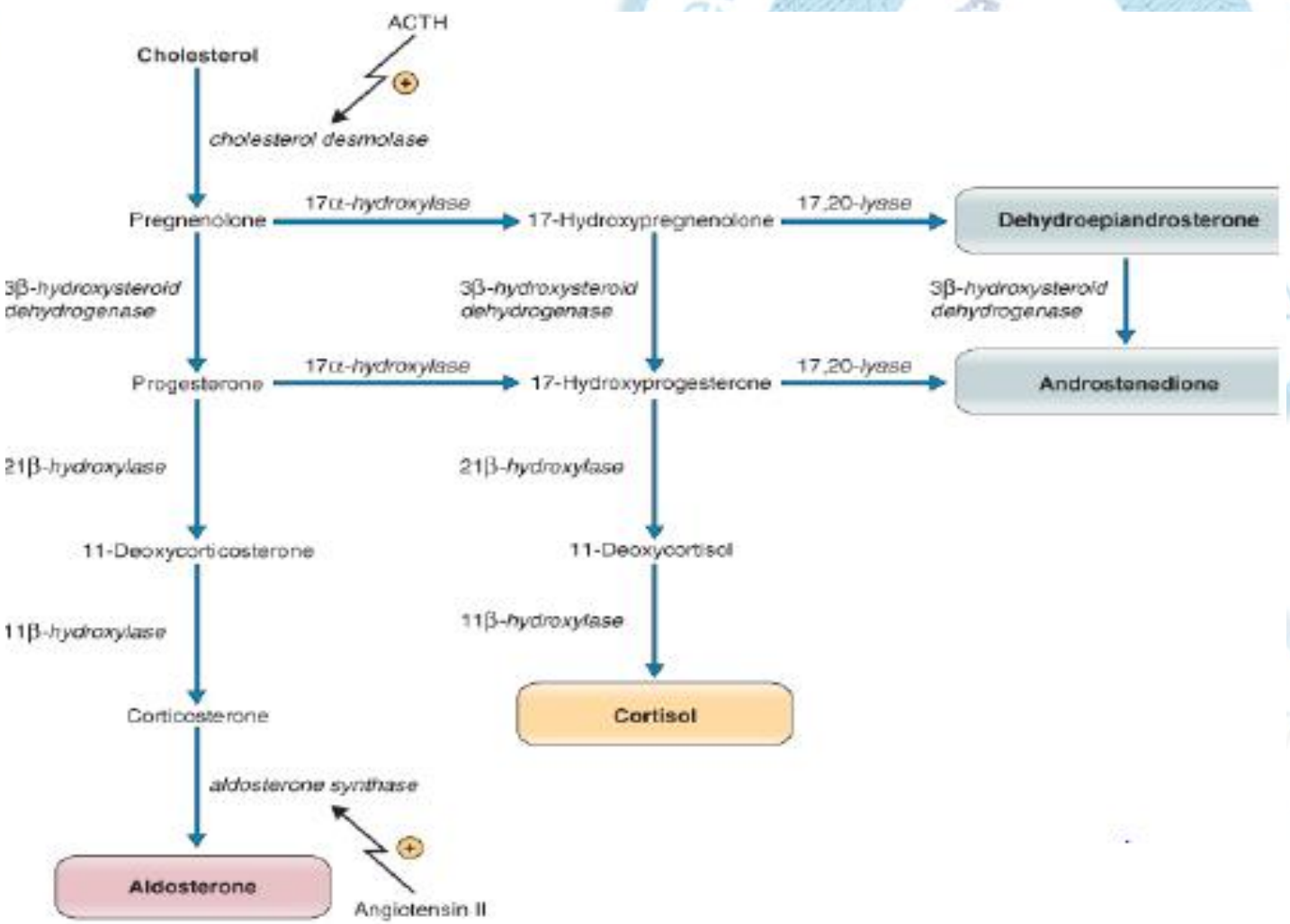



Colesterol
Pregnenolona
17-OHpregnenolona
DHEA
Androstenediol
3 β-hidroxiesteroide deshidrogenasa
Progesterona
17-OHP
A4
T
2 1α-hidroxilasa
Desoxicorticosterona
Desoxicortisol
E1
E2
1 1β- hidroxilasa
Corticosterona
Cortisol
Aldosterona

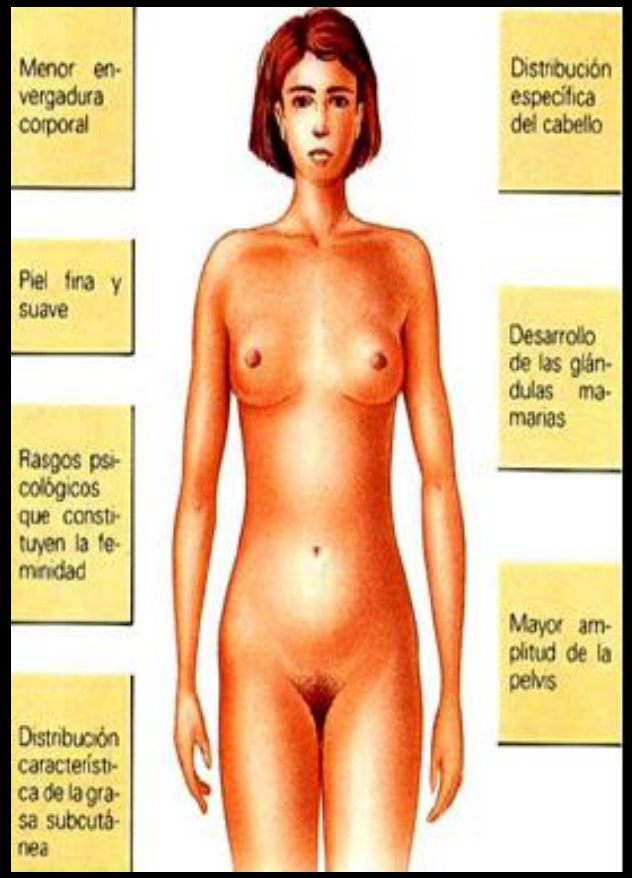
Determinación genética del sexo: hiperplasia suprarrenal congénita.

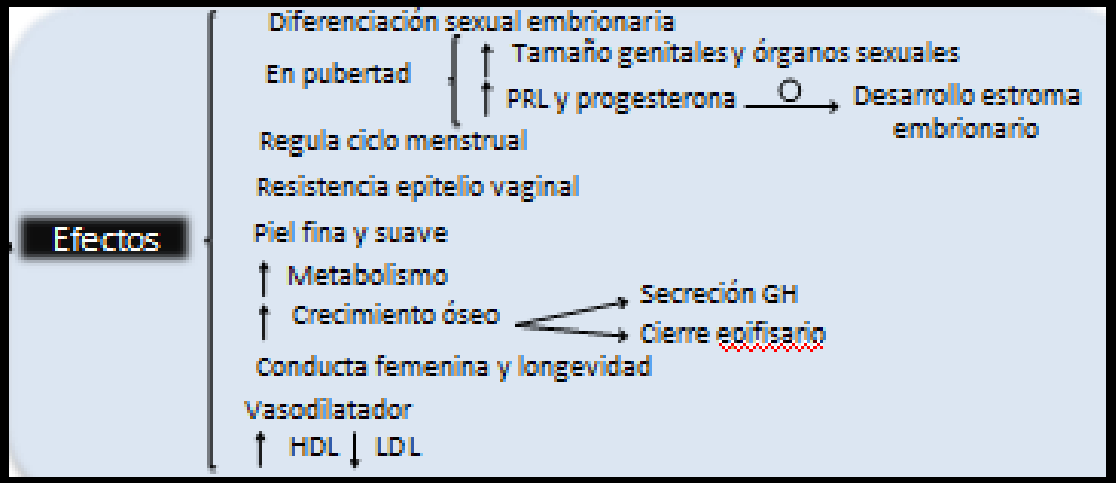


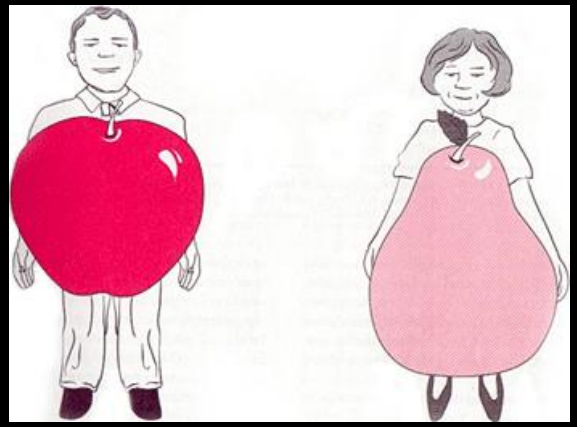
Figura # 1. Genitales ambiguos (Prader IV)



Efectos de las hormonas femeninas:







Obesidad androide y ginoide:

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO (SOP).

- El **síndrome de ovario poliquístico** (**SOP**) es un síndrome muy frecuente (5-10 % de las mujeres) que se caracteriza por 3 síntomas que pueden aparecer solos o en conjunto:
- **Trastornos menstruales**.
- **Hiperandrogenismo** (hirsutismo, acné o alopecia).
- **Ovarios** de aspecto **poliquístico**.
- Para su definición, se requiere 2 de los siguientes 3 criterios (*criterios de Rotterdam*):
- **Hiperandrogenismo**.
- **Oligoanovulación**: se altera el patrón menstrual normal (*FM normal: 3-4/28 ±7*).
- **Morfología poliquística** ovárica.





