



## Alopecia androgenética en varones jóvenes: un indicador clínico temprano de resistencia a la insulina

JOSÉ GERARDO GONZÁLEZ GONZÁLEZ\*, LEONARDO G. MANCILLAS ADAME\*, MINERVA GÓMEZ FLORES\*\*, JORGE OCAMPO CANDIANI\*\*, JESÚS ZACARÍAS VILLARREAL\*

Múltiples hormonas y factores tróficos son moduladores de la actividad de los folículos pilosos y del ciclo de maduración y crecimiento del pelo.<sup>1,5</sup> La alopecia androgenética (AGA), la variedad más común de calvicie, se caracteriza por un adelgazamiento, inducido por andrógenos, tanto en varones como en mujeres genéticamente susceptibles.<sup>6,8</sup> Tiene un patrón de herencia poligénico; la dihidrotestosterona en el receptor de andrógenos, en el folículo piloso, desencadena la expresión de genes que conducen a la transformación de los folículos grandes y terminales a folículos miniatura.<sup>9,10</sup> La mitad de los hombres muestra algún grado de AGA alrededor de los 50 años.<sup>6,11</sup> El tabaco,<sup>12</sup> hiperplasia prostática benigna,<sup>13</sup> cáncer de próstata<sup>14</sup> y el abuso de alcohol<sup>11</sup> se han asociado con AGA.

La asociación entre la alopecia y la enfermedad cardiovascular isquémica es bien reconocida; sin embargo, los mecanismos subyacentes no se han definido.<sup>15,17</sup> Varios estudios epidemiológicos han ligado a la AGA con enfermedad cardiovascular severa a una edad temprana e

hipertensión arterial.<sup>15,18</sup> La diabetes *mellitus* y otras enfermedades relacionadas a resistencia a la insulina se identificaron con una mayor prevalencia en hombres con alopecia en un estudio poblacional reciente en Finlandia.<sup>19,20</sup> La AGA, como marcador de hiperandrogenismo en las mujeres, también se ha asociado con un deterioro en la calidad de vida y una disminución en la sensibilidad a la insulina.<sup>21</sup> Además, hay una fuerte evidencia científica de una relación entre la enfermedad arterial coronaria y la hipertensión con hiperinsulinemia compensatoria secundaria a resistencia a la insulina.<sup>22,25</sup> Por consecuencia, relacionar la anterior información nos permite plantear que esta hiperinsulinemia compensatoria puede ser el mecanismo que cause tempranamente la alopecia androgenética, y más tarde en la vida conduzca a complicaciones metabólicas de la resistencia a la insulina, como la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial y, eventualmente,

\* Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", UANL.

\*\* Servicio de Dermatología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", UANL.

aterosclerosis clínicamente evidente.<sup>26</sup> Estudios recientes han evaluado en hombres la asociación entre la AGA y la resistencia a insulina;<sup>19,21,27</sup> sin embargo, serias deficiencias metodológicas en estos estudios tornan confusas las implicaciones clínicas de sus resultados.

Para estudiar la asociación entre la AGA y la resistencia a la insulina, se realizó un estudio de casos y controles en varones jóvenes pareados para edad y peso. Los grupos consistieron en participantes con y sin AGA; para análisis de subgrupos ellos también fueron clasificados como obesos o no obesos.

### Hipótesis

La resistencia a la insulina y sus manifestaciones clínicas mostrará una tendencia a incrementarse a través de los grupos 1 a 4 (1: sin obesidad ni AGA, 2: sin obesidad con AGA, 3: con obesidad sin AGA, 4: con obesidad y AGA).

### Objetivos

1. Contrastar los hallazgos relacionados a resistencia a la insulina en varones jóvenes con AGA y en controles, pareados para edad e índice de masa corporal.
2. Comparar la intensidad de la resistencia a la insulina con el índice HOMA-IR (modelo de homeostasis para evaluación de resistencia a la insulina), entre casos con AGA y en controles.
3. Explorar si la AGA es un signo clínico de resistencia a la insulina o síndrome metabólico.

### Metodología

#### Sujetos

Para participar en este estudio se eligieron a ochenta hombres, con edades entre 18 y 35 años, con AGA en estadio clínico igual o superior a III, según la clasificación de Hamilton-Norwood.<sup>28</sup> Los casos fueron reclutados por medio de anun-

cios en el periódico que especificaban los criterios de inclusión y exclusión del estudio. Los sujetos control se obtuvieron al invitar a familiares de pacientes que asisten a la Clínica de Medicina Ambulatoria del Hospital Universitario; 80 participantes con AGA y 80 controles pareados para edad y peso fueron reclutados en una relación caso-control de 1:1. Se parearon los grupos estratificándolos de acuerdo al peso en intervalos de 5 kg/m<sup>2</sup> (intervalos de 15 a más de 35 kg/m<sup>2</sup>) y cada cinco años (intervalos de 15 a 35 años). Todos los participantes se sometieron a fotografías digitales en tres proyecciones, evaluados por dos dermatólogos que en forma cegada clasificaron la severidad de la AGA. Enfermedades concomitantes agudas o subagudas, enfermedades tiroideas, hipofisarias o suprarrenales, uso de andrógenos, de antiandrógenos, de medicamentos sensibilizadores de insulina o los utilizados para perder peso, así como uso de glucocorticoides durante los seis meses anteriores a su participación en el estudio, así como fluctuaciones en el peso en los últimos tres meses se definieron como criterios de exclusión.

Se realizó una historia clínica completa en todos los participantes con énfasis particular en los antecedentes familiares en primer grado y los antecedentes personales de riesgo cardiovascular, así como la antropometría clínica (peso, estatura, índice de masa corporal, cintura y medición del perímetro a nivel de la cadera). Después de un ayuno nocturno normal se tomaron muestras de sangre para la determinación de la glucosa, insulina, colesterol total, triglicéridos, HDL-colesterol, LDL-colesterol, testosterona libre y la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

Todos los sujetos otorgaron su consentimiento informado de participación por escrito. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

## Métodos

Para la medición de la presión arterial, se utilizó un baumanómetro electrónico calibrado (BpTRU, VSM MedTechDEvices Inc., BC, Canadá). La presión arterial promedio sistólica y diastólica se calculó de los resultados de cuatro lecturas. La medición de la glucosa plasmática se realizó por glucosa oxidasa (Advia 1650 Chemistry System, Bayer, Leverkusen, Germany; coeficiente de variación intraensayo de 1 a 2%); la insulina sérica se midió por inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA, Roche Diagnostics, Indianápolis, IN, EUA, con un coeficiente de variación intraensayo menor de 2%). La testosterona total y la libre se determinaron mediante radioinmunoensayo (RIA; Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, EUA; con un coeficiente de variación intraensayo de 8%); la SHBG se midió por ECLIA (Roche Diagnostics; coeficiente de variación intraensayo de un 2.7%), y el perfil de lípidos se obtuvo mediante un analizador automatizado Immulite 2000 (Diagnostic Products Corporation, coeficiente de variación menor de 8% para todas las determinaciones de un perfil de lípidos).

Las concentraciones hormonales se determinaron por duplicado en lotes específicos para cada paciente; lo anterior para eliminar el efecto de la variabilidad interensayo. El HOMA-IR se calculó a partir de la concentración de insulina y glucosa en ayuno, con la siguiente fórmula:

$$\text{HOMA IR} = \frac{\text{insulina de ayuno (microunidades/mililitro)} \times \text{glucosa de ayuno en plasma (mmol-ml)}}{22.5}^{29}$$

Un índice de HOMA normal se definió como menor o igual a 2.5, ya que concentraciones mayores a este valor de corte se han asociado con un incremento en el riesgo cardiovascular en población México-americana.<sup>30</sup> Los criterios de síndrome metabólico propuestos por la Federación Internacional de Diabetes se utilizaron para deter-

minar la prevalencia de estos criterios en los casos y controles.<sup>31</sup>

## Análisis estadístico

Los datos se presentan como promedio  $\pm$  desviación estándar, a menos que se indique de otra forma. La prevalencia se presenta como porcentaje de la población. Las diferencias con significancia estadística fueron asumidas: si el valor de  $p$  fue menor a 0.05, con la prueba apropiada para cada análisis. Para analizar la influencia de la AGA en las variables clínicas y bioquímicas relacionadas a la resistencia a la insulina a través del efecto del principal factor clínico identificado, el índice de masa corporal, los grupos fueron categorizados de forma ordinal del 1 al 4, siendo el grupo de referencia los delgados sin AGA; el grupo 2, los delgados con AGA; el grupo 3, los obesos sin AGA, y el grupo 4 los obesos con AGA.

## Resultados

### Análisis de asignación de casos-contróles

En el estudio participaron 160 sujetos, 80 casos y 80 controles. La concordancia  $kappa$  para la puntuación en la clasificación de Hamilton-Norwood entre los evaluadores fue de 0.887 ( $p < 0.001$ ). No hubo diferencias en la puntuación en la escala entre los sujetos obesos o no obesos ( $p = 0.32$  y 0.42 para los evaluadores 1 y 2, respectivamente).

### Evaluación de la población

*Hallazgos demográficos.* El análisis demográfico, antropométrico y la historia familiar se presentan en la tabla I. Un índice de masa corporal (IMC) de  $< 30$  (no obesos) clasificó a los participantes en 49 casos y 51 controles; un IMC  $> 30$  (obesidad), clasificó a 31 casos y 29 controles; los casos no obesos (grupo 2) tuvieron un promedio de la presión diastólica mayor y una historia fa-

miliar de alopecia más frecuente que el grupo control (grupo 1). Se encontró una significancia estadística limítrofe para la historia familiar de obesidad y la diabetes tipo 2. Por contraste, la población obesa (grupos 3 y 4) mostró diferencias sólo en la historia familiar de hipertensión (24% vs. 58%, respectivamente). Cuando se realizó una prueba para tendencias por ANOVA, en lo apropiado dentro de grupos 1 a 4, hubo una tendencia significativa en la relación cintura-cadera, presión sistólica y diastólica, así como en la historia familiar de alopecia, obesidad e hipertensión.

*Hallazgos de laboratorio.* Los resultados de las mediciones bioquímicas de la población, categorizada por obesidad y alopecia se muestran en la tabla II. Los valores de HDL-colesterol fueron significativamente mayores en el grupo 1 vs. 2, y en el grupo 4 vs. 3. La testosterona libre fue significativamente mayor en los controles que en los casos independientemente del índice de masa corporal (grupo 1 vs. 2 y 4). No hubo diferencia estadística en los resultados de la glucosa, la insulina, el colesterol total, los triglicéridos y el LDL-colesterol cuando los casos fueron comparados con los controles como grupo total o por el índice de masa corporal. Una interrelación estadísticamente significativa entre la obesidad y la alopecia se encontró para la insulina, el índice de HOMA, los lípidos y la testosterona libre cuando se analizó por ANOVA para tendencias, a través de los grupos 1 a 4. La severidad de la alopecia no estuvo relacionada con el índice de HOMA (tomando 2.5 como el valor de corte,  $p = 0.26$ , mediante regresión logística), y el índice de HOMA para alopecia leve (III + IV vs. V a VII) tampoco reveló diferencias estadísticamente significativas (Mann-Whitney U-test,  $p = 0.139$ ).

*Resistencia a la insulina.* La razón de momios (OR), utilizando un índice de HOMA-IR mayor o igual a 2.5, al contrastar el grupo 2 vs. 1 fue de 1.81 (95% CI 0.41-8.05); para grupo 3 vs. 1 el OR fue 7.2 (95% CI 1.76-29.4) y para el grupo 4 vs. 1 el OR fue 15.02 (95% CI 3.83-58.59). El

riesgo atribuible para el grupo 4 fue 45.16% en contraste al grupo 3, que fue 26.72% (95% CI 8.14-45.3); el riesgo atribuible para el grupo 2 fue 3.58% (95% CI -6.96 - 14.13). Los componentes que definen el síndrome metabólico no se expresaron de una manera diferente en los casos contra los controles. Hubo una asociación significativa al relacionar el índice de masa corporal utilizado como una variable continua y al estado de alopecia con el HOMA-IR; Wilkis-lambda  $p$  menor a 0.001 ( $F = 1.71$  GL hipótesis = 7) en la prueba de MANOVA bivariada.

## Conclusiones y recomendaciones

La relación entre AGA e hiperinsulinemia y sus enfermedades cardiovasculares relacionadas fue sugerida por primera vez por Matilainen *et al.* en su estudio de casos y controles.<sup>27</sup> Desafortunadamente, algunos aspectos metodológicos hacen que las conclusiones de este estudio sean inciertas; la debilidad más importante es que los casos fueron estadísticamente más obesos que los controles. Un índice de masa corporal  $> 27$  Kg /m<sup>2</sup> se encontró en 95 de 154 casos vs. 44 de 151 sujetos control. El peso corporal, de hecho, no fue una variable para la asignación en los grupos. Este hecho, en forma aislada, que es claramente reconocido en conexión con resistencia a la insulina y, por lo tanto, con la hiperinsulinemia compensatoria, torna confusa cualquier sugerencia basada en una evidencia científica de una asociación entre hiperinsulinemia y AGA.

Para determinar si la AGA podría estar asociada con la resistencia a la insulina, definida a través de un HOMA-IR, o por enfermedades o manifestaciones relacionadas a la resistencia a la insulina antes que aparezcan complicaciones metabólicas o cardiovasculares, nosotros estudiamos a varones jóvenes. Nuestra población estuvo bien seleccionada; la asignación de casos y controles mostró un alto grado de concordancia. También se identificó un buen pareamiento, ya que no hubo diferencias entre los grupos en lo

que concierne al IMC y la edad, los dos factores independientes que en forma más importante determinan la resistencia a la insulina. La posibilidad de un sesgo de selección de la población reclutada por búsqueda mediante anuncios se minimizó en nuestro estudio, ya que éste incluyó solamente AGA grado III o mayor. Un estudio poblacional buscando la relación entre la resistencia a la insulina y la AGA, evaluando sujetos ancianos fue reportada por Hirsso *et al.*,<sup>21</sup> quienes demostraron una fuerte asociación entre AGA y diabetes e hipertensión, pero no con resistencia a insulina.

Sin embargo, un sesgo de sobrevida, en esta cohorte de varones de 63 años de edad, no fue tomado en consideración. La población con una resistencia a la insulina más intensa podría haber muerto antes de los 63 años y, por lo tanto, estar pobremente representada. En nuestro estudio, el grupo de casos sin obesidad tuvo una presión arterial promedio que el grupo de controles pareados para peso corporal, un hallazgo que no se dio en el grupo de casos con obesidad, probablemente debido a un efecto mayor de la obesidad sobre la presión arterial. Se encontró una diferencia estadística limítrofe para un valor más alto de HOMA-IR en el grupo de casos obesos *vs.* los controles. Nuevamente, es probable que el efecto de la AGA, como un marcador clínico de resistencia a insulina no sea tan fuerte como para identificar pacientes en la práctica clínica cotidiana, pero puede ser relevante en la investigación epidemiológica.

La obesidad puede ser lo suficientemente poderosa para conducir al desarrollo de resistencia a la insulina, y hace que el valor pronóstico independiente de la alopecia se vea reducido. La tendencia revelada en el HOMA-IR y en otros problemas relacionados a resistencia a la insulina a través de los grupos del 1 al 4 da soporte a la AGA como un hallazgo adicional a la obesidad sobre la ocurrencia de resistencia a la insulina. El riesgo atribuible de la AGA para resistencia a insulina, como se muestra en los grupos 4, 3 y 2,

confirma la tendencia mostrada por el análisis de factores de riesgo en forma individual. Esto se fortalece con la tendencia invertida encontrada en los valores de testosterona libre y de la SHBG a través de estos grupos. Esta relación se ha documentado recientemente en sujetos con diabetes<sup>31</sup> y síndrome metabólico,<sup>33,34</sup> condiciones bien reconocidas en su fuerte relación con resistencia a la insulina.

Debido a que la calvicie prematura se ha identificado en familiares en primer grado de pacientes con el síndrome de ovarios poliquísticos, un trastorno claramente asociado con resistencia a la insulina y complicaciones metabólicas a largo plazo, algunos autores han sugerido la posibilidad de que la calvicie o la AGA podría ser el equivalente masculino del síndrome de ovarios poliquísticos.<sup>26,35,36</sup> Estudios de cohortes longitudinales a largo plazo serán necesarios para clarificar esta presunción.

La identificación de AGA en varones jóvenes debe conducir a una sospecha de un riesgo mayor de resistencia a la insulina y, por ende, más tarde, sus consecuencias en la vida para el desarrollo de enfermedades como la hipertensión arterial, la diabetes *mellitus* y las dislipidemias.

## Resumen

Estudios epidemiológicos han asociado a la alopecia androgenética (AGA) con enfermedad cardiovascular severa a una edad temprana. Diabetes mellitus y otras enfermedades relacionadas a la resistencia a la insulina tienen mayor prevalencia en hombres con alopecia, según un estudio poblacional finlandés. La asociación entre AGA en hombres y resistencia a insulina también se ha evaluado en los últimos años; sin embargo, deficiencias metodológicas serias en estos estudios tornan confusas las implicaciones clínicas de sus resultados. Para estudiar la asociación entre la AGA y la resistencia a la insulina realizamos un estudio de casos y controles en varones jóvenes, pareados para edad y peso. Para partici-

Tabla I. Características demográficas y antropométricas, así como historia familiar de las poblaciones, caracterizadas por el estatus de obesidad y alopecia.

Promedio (SD) / Prevalencia	Alopecia (+)	Alopecia (-)	Prueba de t pareada o $\chi^2$	Alopecia (-) BMI < 30 GRUPO 1	Alopecia (+) BMI < 30 GRUPO 2	Alopecia (-) BMI $\geq$ 30 GRUPO 3	Alopecia (+) BMI $\geq$ 30 GRUPO 4	ANOVA/ ANOVA o $\chi^2$ Para tendencias
n=	80	80		51	49	29	31	
Edad	25.64(4.16)	26.49 (3.08)	NS	25.59 (3.05)	26.12 (4.13)	25.69 (3.07)	27.19 (4.23)	NS
IMC§	28.7(5.68)	27.3 (5.22)	NS	24.0 (2.75)	25.1 (2.92)	33.0 (3.24)	34.3 (4.24)	*(<0.001)/ **(<0.001)
Tabaquismo (%)	33	36	NS	33	37	31	35	NS
Índice cintura/cadera§	0.87(0.05)	0.87 (0.05)	NS	0.84 (0.05)	0.85 (0.04)	0.90 (0.04)	0.90 (0.03)	*(<0.001) **(<0.001)
TA Sistólica mmHg¶	116.91(11.03)	116.31(10.57)	NS	112.84 (10.78)	113.12 (10.81)	122.41 (6.89)	122.9 (8.54)	*(<0.001) **(<0.001)
TA diastólica mmHg¶	77.06 (6.94)	74.25(7.94)	NS	71.86 (7.13)	75.71(7.84)	78.45 (4.03)	79.19 (7.75)	*(<0.001) **(<0.001)
HF alopecia	51%	19%	<0.001	14%	55%	28%	45%	*(<0.001) ** (0.018)
HF Obesidad	59%	50%	NS	35%	55%	76%	65%	* (0.002) ** (0.001)
HF EC	11%	8%	NS	6%	14%	10%	6%	NS
HF Hipertensión	40%	21%	<0.001	20%	29%	24%	58%	* (0.002) ** (0.001)
HF DM	34%	21%	<0.001	16%	33%	31%	35%	NS
HF Dislipidemia	15%	18%	NS	16%	16%	21%	13%	NS

HF: Historia familiar, en primer grado. EC: Enfermedad Coronaria.

\* Significativo a un nivel de p de 0.05, ANOVA o  $\chi^2$ , para diferencias entre grupos.

\*\* Significativo a un nivel de p de 0.05, ANOVA or  $\chi^2$  para tendencias.

§ Los grupos 1 y 2 fueron diferentes de los grupos 3 y 4 con la prueba *post-hoc* Bonferroni *post-hoc*.

¶ El grupo 1 fue diferente de los grupos 2, 3 y 4, el grupo 2 fue diferente sólo del grupo 1 mediante la prueba *post-hoc* de Bonferroni.

Tabla II. Determinación de laboratorio en las poblaciones de casos y controles.

Media (SD)	Alopecia (+)	Alopecia (-)	Prueba de t pareada	Alopecia (-) BMI < 30	Alopecia (+) BMI < 30	Alopecia (-) BMI $\geq$ 30	Alopecia (+) BMI $\geq$ 30	ANOVA/ ANOVA para tendencia
n=	80	80		49	51	31	29	
Glucosa mmol/L	4.16 (0.83)	4.41 (0.83)	NS	4.06 (0.88)	4.31 (0.86)	4.32 (0.72)	4.56 (0.85)	** (0.01)
Insulina (pmol/L)	74.31 (59.03)	60.42 (35.42)	NS	48.13 ¶ (23.61)	53.06 ¶ (33.89)	82.58§ (42.23)	108.48§ (74.24)	*(<0.001) **(<0.001)
HOMA	2.16 (1.93)	1.6 (1.03)	0.04	1.26 ¶ (0.71)	1.46 ¶§ (0.97)	2.24§ (1.22)	3.28¥ (2.5)	*(<0.001) **(<0.001)
Colesterol Total(mmol/L)	4.65 (0.79)	4.56 (0.94)	NS	4.58 ¶ (0.80)	4.33 (0.85)	4.77¶ (0.78)	4.92¶ (0.97)	* (0.013) ** (0.03)
Triglicéridos (mmol/L)	128.8 (88.0)	118.9 (65.95)	NS	108.25 (71.43)	117.76 (87.45)	137.59 (50.89)	146.23 (87.48)	** (0.017)
Colesterol HDL(mmol/L)	1.27 (0.31)	1.31 (0.24)	NS	1.38 ¶ (0.28)	1.26 ¶¥ (0.24)	1.06 ¥§ (0.26)	1.20¥§ (0.23)	*(<0.001) **(<0.001)
Colesterol LDL (mmol/L)	2.75 (0.82)	2.64 (0.95)	NS	2.62 ¶§ (0.80)	2.42¶ (0.72)	2.97 § (0.82)	3.09 § (0.97)	* (0.002) ** (0.003)
Testosterona libre (pmol/L)	24.92 (8.25)	30.16 (13.8)	<0.001	35.59¶ (15.08)	25.34 § (8.0)	25.96¶§ (10.22)	24.23§ (8.73)	* (0.002) ** (0.001)
SHBG (nmol/L)	256.62 (97.19)	245.35 (89.93)	NS	276.83 ¶ (84.03)	264.41 ¶§ (90.24)	225.97 ¶§ (108.99)	212.81§ (80.98)	* (0.015) ** (0.002)

\* Significativo con p a nivel de 0.05, ANOVA entre diferencias de grupos.

\*\* Significativo con p a nivel de 0.05, ANOVA para tendencias (polinomial). Los grupos de símbolos no compartidos fueron diferentes en la prueba *post hoc* de Bonferroni.

par en este estudio se eligieron a ochenta casos y sus controles respectivos, varones, con edades entre 18 y 35 años, con AGA en estadio clínico igual o superior a III, según la clasificación de Hamilton-Norwood. Se encontró una interrelación estadísticamente significativa entre la obesidad y la alopecia para la insulina, el índice de HOMA, los lípidos y la testosterona libre cuando se analizó por ANOVA para tendencias a través de los grupos, cuando éstos se estratificaron de acuerdo a la presencia de alopecia y obesidad. La identificación de AGA en varones jóvenes obliga a tener una sospecha de un riesgo mayor de resistencia a la insulina y, por ende, más tarde, a sus consecuencias en la vida para el desarrollo de enfermedades como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y las dislipidemias.

En conclusión, nuestro estudio da soporte para recomendar la evaluación de resistencia a la insulina y sus hallazgos clínicos, o la enfermedad cardiovascular relacionada en todos los varones jóvenes con AGA moderada o severa, según la clasificación de Hamilton-Norwood.

**Palabras clave:** Alopecia androgénica, Calvicie, Insulina, Resistencia a la insulina, Hiperinsulinemia, Riesgo cardiovascular.

## Abstract

Epidemiological studies have associated androgenetic alopecia (AGA) with severe cardiovascular disease at an early age. In a Finnish population study, diabetes mellitus and other diseases related to insulin resistance were more prevalent in men with alopecia. However, serious methodological flaws in these studies make for confusing clinical implications of their results. To study the association between AGA and insulin resistance, we conducted a case-control study in young men, matched for age and weight. Eighty cases were selected and their respective controls, male, aged between 18 and 35, with AGA clinical stage III or greater according to the Hamilton-Norwood

classification. We found a significant relationship between obesity and alopecia for insulin, HOMA index, lipid, and free testosterone when analyzed by ANOVA for trend across groups, when these were stratified according to the presence of alopecia and obesity. In conclusion, the identification of AGA in young men should force a suspicion of an increased risk of insulin resistance and, consequently, the subsequent development later in life of diseases such as hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia.

**Keywords:** Androgenic alopecia, Baldness, Insulin, Insulin resistance, Hyperinsulinemia, Cardiovascular risk.

## Referencias

1. Paus, R. & Cotsarelis, G. (1999) The biology of hair follicles. *The New England Journal of Medicine*, 341, 491-497.
2. Zouboulis, C.C., Chen, W.C., Thornton, M.J., Qin, K. & Rosenfield, R. (2007) Sexual hormones in human skin. *Hormone and Metabolic Research*, 39, 85-95.
3. Ohnemus, U., Uenalan, M., Inzunza, J., Gustafsson, J.A. & Paus, R. (2006) The hair follicle as an estrogen target and source. *Endocrine Reviews*, 27, 677-706.
4. Ohnemus, U., Uenalan, M., Conrad, F., Handjiski, B., Mecklenburg, L., Nakamura, M., Inzunza, J., Gustafsson, J.A. & Paus, R. (2005) Hair cycle control by estrogens: catagen induction via estrogen receptor (ER)-alpha is checked by ER beta signaling. *Endocrinology*, 146, 1214-1225.
5. Labrie, F., Luu-The, V., Labrie, C., Pelletier, G. & El-Alfy, M. (2000) Intracrinology and the skin. *Hormone Research*, 54, 218-229.
6. Otberg, N., Finner, A.M. & Shapiro, J. (2007) Androgenetic alopecia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 36, 379-398.
7. Chumlea, W.C., Rhodes, T., Girman, C. J.,

- Johnson-Levonas, A., Lilly, F.R., Wu, R. & Guo, S.S. (2004) Family history and risk of hair loss. *Dermatology*, 209, 33-39.
8. Hoffmann, R. & Happle, R. (2000) Current understanding of androgenetic alopecia. Part I: etiopathogenesis. *European Journal of Dermatology*, 10, 319-327.
  9. Tosti, A., Piraccini, B.M., Iorizzo, M. & Voudouris, S. (2005) The natural history of androgenetic alopecia. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 4, 41-43.
  10. Rebora, A. (2004) Pathogenesis of androgenetic alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 50, 777-779.
  11. Severi, G., Sinclair, R., Hopper, J.L., English, D.R., McCredie, M.R., Boyle, P. & Giles, G.G. (2003) Androgenetic alopecia in men aged 40-69 years: prevalence and risk factors. *British Journal of Dermatology*, 149, 1207-1213.
  12. Su, L.H. & Chen, T.H. (2007) Association of androgenetic alopecia with smoking and its prevalence among Asian men: a community-based survey. *Archives of Dermatology*, 143, 1401-1406.
  13. Chen, W., Yang, C.C., Chen, G.Y., Wu, M.C., Sheu, H.M. & Tzai, T.S. (2004) Patients with a large prostate show a higher prevalence of androgenetic alopecia. *Archives for dermatological research*, 296, 245-249.
  14. Giles, G.G., Severi, G., Sinclair, R., English, D.R., McCredie, M.R., Johnson, W., Boyle, P. & Hopper, J.L. (2002) Androgenetic alopecia and prostate cancer: findings from an Australian case-control study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 11, 549-553.
  15. Matilainen, V.A., Makinen, P.K. & Keinanen-Kiukaanniemi, S.M. (2001) Early onset of androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: a population-based, case-control study. *Journal of Cardiovascular Risk*, 8, 147-151.
  16. Sasmaz, S., Senol, M., Ozcan, A., Dogan, G., Tuncer, C., Akyol, O. & Sener, S. (1999) The risk of coronary heart disease in men with androgenetic alopecia. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 12, 123-125.
  17. Rebora, A. (2001) Baldness and coronary artery disease: the dermatologic point of view of a controversial issue. *Arch Dermatol*, 137, 943-947.
  18. Ahouansou, S., Le Toumelin, P., Crickx, B. & Descamps, V. (2007) Association of androgenetic alopecia and hypertension. *European Journal of Dermatology*, 17, 220-222.
  19. Hirsso, P., Laakso, M., Matilainen, V., Hiltunen, L., Rajala, U., Jokelainen, J. & Keinanen-Kiukaanniemi, S. (2006) Association of insulin resistance linked diseases and hair loss in elderly men. Finnish population-based study. *Central European Journal of Public Health*, 14, 78-81.
  20. Hirsso, P., Rajala, U., Hiltunen, L., Jokelainen, J., Keinanen-Kiukaanniemi, S. & Nayha, S. (2007) Obesity and low-grade inflammation among young Finnish men with early-onset alopecia. *Dermatology*, 214, 125-129.
  21. Hirsso, P., Rajala, U., Laakso, M., Hiltunen, L., Harkonen, P. & Keinanen-Kiukaanniemi, S. (2005) Health-related quality of life and physical well-being among a 63-year-old cohort of women with androgenetic alopecia; a Finnish population-based study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 3, 49.
  22. Kashyap, S.R. & Defronzo, R.A. (2007) The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 4, 13-19.
  23. Nishimura, M., Tokoro, T., Nishida, M., Hashimoto, T., Kobayashi, H., Yamazaki, S., Imai, R., Okino, K., Takahashi, H. & Ono, T. (2008) Association of Insulin Resistance with de novo Coronary Stenosis after Percutaneous Coronary Artery Intervention

- in Hemodialysis Patients. *Nephron Clinical Practice*, 109, c9-c17.
24. Lutt, W.W. (2007) Postprandial insulin resistance as an early predictor of cardiovascular risk. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 3, 761-770.
  25. Sourij, H., Schmoelzer, I., Dittrich, P., Paulweber, B., Iglseider, B. & Wascher, T.C. (2008) Insulin resistance as a risk factor for carotid atherosclerosis: a comparison of the Homeostasis Model Assessment and the short insulin tolerance test. *Stroke*, 39, 1349-1351.
  26. Kurzrock, R. & Cohen, P.R. (2007) Polycystic ovary syndrome in men: Stein-Leventhal syndrome revisited. *Medical Hypotheses*, 68, 480-483.
  27. Matilainen, V., Koskela, P. & Keinanen-Kiukaanniemi, S. (2000) Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. *The Lancet*, 356, 1165-1166.
  28. Norwood, O.T. (1975) Male pattern baldness: classification and incidence. *Southern Medical Journal*, 68, 1359-1365.
  29. Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F. & Turner, R.C. (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28, 412-419.
  30. Hanley, A.J., Williams, K., Stern, M.P. & Haffner, S.M. (2002) Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*, 25, 1177-1184.
  31. Alberti, K.G., Zimmet, P. & Shaw, J. (2006) Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*, 23, 469-480.
  32. Grossmann, M., Thomas, M.C., Panagiotopoulos, S., Sharpe, K., Macisaac, R.J., Clarke, S., Zajac, J.D. & Jerums, G. (2008) Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93, 1834-1840.
  33. Kupelian, V., Page, S.T., Araujo, A.B., Travison, T.G., Bremner, W.J. & McKinlay, J.B. (2006) Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91, 843-850.
  34. Kupelian, V., Hayes, F.J., Link, C.L., Rosen, R. & McKinlay, J.B. (2008) Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.
  35. Starka, L., Duskova, M., Cermakova, I., Vrbikova, J. & Hill, M. (2005) Premature androgenic alopecia and insulin resistance. Male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Endocrine Regulations*, 39, 127-131.
  36. Yilmaz, M., Bukan, N., Ersoy, R., Karakoc, A., Yetkin, I., Ayvaz, G., Cakir, N. & Arslan, M. (2005) Glucose intolerance, insulin resistance and cardiovascular risk factors in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 20, 2414-2420.

*Recibido: 16 de agosto de 2009*

*Aceptado: 10 de septiembre de 2009*