

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: REVISIÓN DE SU FISIOPATOGENIA*POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: PHYSIOPATHOLOGY REVIEW*Carolina Fux Otta¹, Marta Fiol de Cuneo², Paula Szafryk de Mereshian¹**Resumen:**

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), la endocrinopatía ginecológica más frecuente en mujeres en edad fértil, se caracteriza por hiperandrogenismo, anovulación crónica y/u ovarios poliquísticos. A pesar de que su etiología permanece desconocida y que se han propuesto diferentes hipótesis, en la actualidad se jerarquiza a la insulino resistencia como la principal causante del síndrome y su implicancia en las alteraciones metabólicas. La hiperinsulinemia compensatoria contribuye al hiperandrogenismo por diferentes vías: estimulando la síntesis ovárica de andrógenos e inhibiendo la producción hepática de la globulina transportadora de hormonas sexuales. A partir del estudio del ambiente intrauterino, en los últimos años se ha propuesto que el SOP podría tener un origen in útero relacionado con la exposición prenatal a andrógenos. El objetivo del presente trabajo es revisar las principales mecanismos propuestos como causantes del síndrome.

Palabras claves: Síndrome de ovario poliquístico, insulino resistencia, fisiopatogenia

Abstract:

Polycystic ovary syndrome (PCOS), the most common gynecological endocrinopathy in women of reproductive age, is characterized by hyperandrogenism, chronic anovulation and /or polycystic ovaries. Although the cause of PCOS is still unknown, there are several hypotheses attempting to explain the primary defect; the most commonly accepted is insulin resistance. Due to its high prevalence, the patients have increased risk of developing metabolic and cardiovascular alterations. The compensatory hyperinsulinemia contributes to hyperandrogenism in different ways: by stimulating ovarian androgen synthesis and inhibiting hepatic production of sex hormone binding globulin. From the study of the intrauterine environment in recent years it has been suggested that PCOS may have an origin in utero associated with prenatal exposure to androgens. The aim of this paper is to review the main mechanisms proposed to cause the syndrome.

Key words: Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, physiopathology

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia estimada entre el 5 y el 10 %^(1, 2). Es un desorden de causa desconocida, caracterizado por hiperandrogenismo, anovulación crónica y/u ovarios poliquísticos. Debido a la alta prevalencia de insulino resistencia las pacientes tienen mayor riesgo de padecer síndrome metabólico y diabetes tipo 2 a edades más tempranas que la población general^(3, 4). Tanto desde el punto de vista clínico como biológico el SOP es heterogéneo, existiendo varias hipótesis que tratan de explicar el defecto primario. El objetivo del presente trabajo es revisar los principales mecanismos propuestos como causa de esta entidad.

- Hipótesis neuroendócrina: en la década del 70, Yen S y col⁽⁵⁾ describen una serie de alteraciones funcionales en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario responsables del cuadro clínico. Se detectó que la secreción inapropiada de gonadotrofinas era un rasgo singular del SOP, caracterizado por un aumento en la frecuencia y amplitud de la pulsatilidad de LH asociada a un nivel normal o reducido de FSH. Describen una hiperfunción del eje luteinizante -células de la teca con producción excesiva de andrógenos e hipofunción del eje folículo estimulante-células de la granulosa con producción acíclica de estrógenos e interrupción del desarrollo folicular. El mecanismo de esta alteración estaría originado por una disfunción hipotalámica, donde existiría un aumento en la frecuencia de pulsos de la hormona liberadora de

1 Departamento de Endocrinología y Diabetes, Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología (HUM y N).

2 Cátedra de Fisiología Humana, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC)

Rodríguez Peña 285. Código Postal: 5000. Córdoba Capital. Argentina Email: endofux@yahoo.com.ar

gonadotropinas (GnRH) ⁽⁶⁾. Aún no está claro si es debida a una anomalía intrínseca en el generador de pulsos en el hipotálamo o es causada por los niveles relativamente bajos de progesterona presentes en el SOP. La pulsatilidad del GnRH está fuertemente controlada por la modulación que ejercen los esteroides gonadales y se ha postulado una acción inhibitoria de la progesterona a nivel central, tanto hipotalámica como hipofisaria. Las mujeres con SOP, al padecer comúnmente anovulación por períodos prolongados, presentan niveles séricos de progesterona bajos y esto favorecería no sólo un aumento en la actividad hipotalámica del generador de pulsos, sino además, a nivel hipofisario un aumento en la sensibilidad del gonadotropo al GnRH, resultando como consecuencia un incremento en la liberación de LH ⁽⁷⁾. Si bien un aumento en el cociente LH/FSH apoya el diagnóstico de SOP en una mujer anovulatoria, se debe tener en cuenta que niveles bajos de LH no lo descartan. Estas diferencias se podrían explicar, en parte, por la influencia del tejido adiposo sobre la amplitud de sus pulsos, siendo inversamente proporcional el grado de adiposidad con los niveles séricos de LH ⁽⁸⁾.

- Hipótesis ovárica: en la década del 90, diferentes autores identificaron un desorden en la biosíntesis esteroidea con elevación de precursores C-19 a nivel ovárico y adrenal y sugirieron que en las pacientes con SOP habría una alteración en la enzima citocromo P-450c17. Este citocromo es una enzima bifuncional (actividad 17 alfa hidroxilasa y 17, 20 liasa) y está codificada por el mismo gen en la suprarrenal y el ovario. En las células de la teca convierte a la progesterona en 17- hidroxiprogesterona y posteriormente en testosterona. Según dichos autores existiría un estado de hiperandrogenismo funcional ovárico en el 80 % de las pacientes con SOP, caracterizado por una respuesta tecal aumentada en la biosíntesis de andrógenos, consecuencia de una mayor actividad enzimática de la P-450c17 ⁽⁹⁾. Diversos estudios, realizados tanto in vivo como in vitro, sobre la función de las células de la teca demostraron que existe una anomalía intrínseca en la esteroidogénesis ovárica. Franks S y col ⁽¹⁰⁾ detectaron que los cultivos de células tecales de ovarios poliquísticos producen niveles significativamente mayores de androstenediona que los de ovarios normales; asimismo, en otro estudio realizado en estos cultivos se identificó un aumento en el RNAm de las enzimas que intervienen en la esteroidogénesis ⁽¹¹⁾. Estos hallazgos sugieren que podría haber algunos genes que codifican para las enzimas de la esteroidogénesis implicados en la etiología del SOP. Teorías más recientes sostienen que el mecanismo responsable de la producción intraovárica de andrógenos está asociado a estados de insulino resistencia. Nestler J y col ⁽¹²⁾ demostraron que la

hiperinsulinemia estimula la actividad de la enzima P-450c17 en mujeres con SOP y que la misma puede revertirse al reducir la secreción de insulina.

- Hipótesis adrenal: el ovario y la corteza suprarrenal comparten las mismas vías de esteroidogénesis, siendo similares las enzimas involucradas y reguladas por la LH en el ovario y la hormona adrenocorticotrofina (ACTH) en la suprarrenal. Las evidencias disponibles sustentan un aumento en la actividad de la enzima P-450c17 en la zona reticular de la glándula suprarrenal en las pacientes con hiperandrogenismo adrenal funcional. En un 25 a 50 % de las pacientes con SOP se ha demostrado un aumento en los niveles séricos de precursores de esteroides sexuales adrenales dehidroepiandrosterona sulfato y 11 β hidroxandrostenediona ^(13, 14). La causa de esta disregulación en la esteroidogénesis adrenal se desconoce, pero al igual que en el ovario se postula que el exceso de insulina podría amplificar la acción enzimática y la síntesis de andrógenos adrenales. Una de las teorías que trata de explicar los diversos factores involucrados es la de Yen S ⁽¹⁵⁾, que propone como primer eslabón una adrenarca exagerada, con exceso en la secreción adrenal de andrógenos que, por conversión periférica en el tejido adiposo resulta en hiperestrogenismo. El mismo incrementaría la sensibilidad hipofisaria a GnRH, con aumento en los pulsos de LH, en la relación LH/FSH, hiperplasia tecal con hiperandrogenismo y bloqueo de la aromatización por niveles inadecuados de FSH. Esta teoría, en la que la fuente de andrógenos parece ser mixta (adrenal-ovárica), intenta integrar ambos factores como causantes del síndrome.

- Hipótesis insulino resistencia-hiperinsulinemia: La insulino resistencia, definida como la pérdida de la respuesta fisiológica de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, es comúnmente encontrada en la población general (20-25%) ⁽¹⁶⁾. En las mujeres con SOP, la prevalencia es mucho mayor (60-80%) y se caracteriza por ser independiente de la presencia de obesidad ⁽¹⁷⁾. En la actualidad la insulino resistencia cumple un rol fundamental en la fisiopatología del SOP, ya que la hiperinsulinemia compensatoria puede contribuir al hiperandrogenismo a través de múltiples mecanismos (directos e indirectos). In vitro, la insulina estimula la biosíntesis de andrógenos al aumentar la actividad enzimática del citocromo P-450c17, tanto a nivel ovárico como adrenal. En el ovario, esta acción la ejerce en forma directa actuando sobre su propio receptor o sobre otros alternativos como el receptor del Factor de Crecimiento Similar a la Insulina-1 (IGF-1) - que presenta gran homología con el de insulina. Por otro lado, la insulina inhibe la síntesis hepática de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), incrementando la fracción de testosterona que circula libre, considerada la biológicamente activa ^(18, 19). Estudios realizados

por Prelevié G ⁽²⁰⁾ definen la importancia de la insulina como co-gonadotropina, al demostrar que actúa sinergizando la acción de la LH para incrementar la producción de andrógenos en las células de la teca. A nivel de la corteza suprarrenal, también se describió que potencia la acción de la ACTH con efectos similares. Otro factor que actúa a nivel del ovario amplificando la respuesta de andrógenos a la acción de la LH, es el IGF-1, considerado igualmente una co-gonadotropina. Si bien los mecanismos íntimos involucrados en la causa de la insulino resistencia no están bien establecidos, tanto factores genéticos como ambientales contribuirían al desarrollo de la misma. Entre los aspectos moleculares propuestos se ha demostrado que existe un defecto genético a nivel post-receptor que afecta la fosforilación del receptor de la insulina ^(17, 21).

La heterogeneidad y multifactorialidad del SOP hacen difícil la enunciación de una hipótesis unívoca responsable del síndrome. Además de las mencionadas, se describen en los últimos años factores genéticos y prenatales que podrían estar involucrados en su fisiopatología.

- Factores genéticos y de reprogramación fetal:

Existen múltiples evidencias de que los factores genéticos están implicados en la patogenia del SOP. Son muchos los genes candidatos involucrados, existiendo especial interés en los relacionados a la regulación del eje hipotálamo hipófisis gonadal, los vinculados con el metabolismo de andrógenos y de la insulina. Estudios recientes han evaluado la participación de genotipos proinflamatorios, teniendo en cuenta la asociación demostrada en diferentes estados de insulino resistencia con la inflamación crónica ⁽²¹⁾.

Nuevas investigaciones proponen que el SOP sería consecuencia de un proceso que se inicia in útero. La reprogramación fetal ha sido definida como el readecuamiento fisiológico por efecto de un insulto o estímulo precoz en un período sensible del desarrollo fetal, lo que resulta en consecuencias funcionales adversas a lo largo de la vida. Una de las primeras observaciones epidemiológicas fue la de Barker D ⁽²²⁾, quien estableció que el retardo en el crecimiento intrauterino, se relacionaba con mayor riesgo de síndrome metabólico y alteraciones reproductivas en la vida postnatal. La reprogramación fetal propone que la desnutrición intrauterina materno-fetal programa la actividad metabólica y hormonal del recién nacido como una respuesta compensatoria para sobrevivir, pero con consecuencias adversas en la vida adulta. Se hipotetiza que la exposición prenatal a andrógenos, podría actuar como un factor de reprogramación fetal favoreciendo el desarrollo del SOP. Estudios realizados en modelos animales (monas y ovejas) establecen que la exposición prenatal a testosterona conduce a retardo en el crecimiento intra-

uterino, obesidad, insulino resistencia, infertilidad y cambios de conductas en las crías en la vida postnatal ^(23, 24). En humanos, un modelo de exposición prenatal a andrógenos es la hiperplasia suprarrenal congénita virilizante (por déficit de 21 hidroxilasa), produciendo un hiperandrogenismo originado en las adrenales del feto (autoandrogenización), que en la vida postnatal se manifestará con genitales ambiguos, trastornos menstruales en las niñas, virilización progresiva, disminución de la fertilidad y comportamiento agresivo en ambos sexos, similar a lo descrito en modelos animales ⁽²⁵⁾. Un nuevo modelo de exposición prenatal a andrógenos propuesto en humanos es el SOP. El mismo surge a partir de la demostración de niveles elevados de andrógenos en las embarazadas con el síndrome, lo cual podría constituir un ambiente androgénico anormal para el desarrollo fetal ⁽²⁶⁾. No obstante, se desconoce cuál sería la fuente de andrógenos prenatales (materno y/o fetal) en estas pacientes.

En conclusión, a pesar que la etiología del SOP aún es desconocida, en la actualidad se jerarquiza a la insulino resistencia como la causante del síndrome y su implicancia en las alteraciones metabólicas. En los últimos años se abrieron nuevos horizontes relacionados con el estudio del ambiente intrauterino, sin embargo, los estudios efectuados en humanos son limitados, siendo un factor aún por aclarar en futuras investigaciones.

Bibliografía

- 1- Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 2745-2749
- 2- March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010, 25: 544-551
- 3- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. *The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril* 2009, 91: 456-458
- 4- Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, Boivin J, Petraglia F, Wijeyeratne CN, Norman RJ, Dunaif A, Franks S, Wild RA, Dumesic D, Barnhart K. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012, 97: 28-38
- 5- Yen SSC, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1970, 30: 435-42
- 6- Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley

- WF Jr. Hiperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 66: 165-172
- 7- Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004, 18: 685-706
- 8- Arroyo A, Laughlin G, Morales A, Yen SS. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82: 3728-3733
- 9- Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995, 16: 322-353
- 10- Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79: 1158-1165
- 11- Wickenheisser JK, Quinn PG, Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, McAllister JM. Differential activity of the cytochrome P450c17 alpha-hydroxylase and steroidogenic acute regulatory protein gene promoters in normal and polycystic ovary syndrome theca cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 2304-2311
- 12- Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996, 335: 617- 623
- 13- Hoffman DI, Klive K, Lobo RA. The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in anovulatory women. *Fertil Steril* 1984, 42: 76-81
- 14- Hudson RW, Lochnan HA, Danby FW, Margesson LJ, Strang BK, Kimmett SM. 11 β -Hydroxiandrostenedione: A marker of adrenal function in hirsutism. *Fertil Steril* 1990, 54: 1065-1071
- 15- Yen SC. *Endocrinología de la reproducción*. Panamericana. Philadelphia. 2001: 465-510, 4ª edición
- 16- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285: 2486-2497
- 17- Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012, 33: 981-1030
- 18- Barbieri R, Makris R, Randall R, Daniels G, Kristner R, Ryan K. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986, 62: 904-910
- 19- Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 72: 83-89
- 20- Prelević GM, Wurzbürger MI, Balint-Perić L, Nesić JS. Inhibitory effect of sandostatin on secretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1990, 336: 900-903
- 21- Kosova G, Urbanek M. Genetics of the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2012, 0303-7207 [Epub ahead of print]
- 22- Barker D, Hales C, Fall C, Osmond C, Phipps K, Clark P. Type 2 (non- insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993, 36: 62-67
- 23- Eisner JR, Dumesic DA, Kemnitz JW, Abbott DA. Timing of prenatal androgen excess determines differential impairment in insulin secretion and action in adult female rhesus monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 1206-1210
- 24- Recabarren SE, Sir Petermann T, Lobos A, Codner E, Rojas-García PP, Reyes V. Response to the gonadotropin releasing hormone agonist leuprolide in immature female sheep androgenized in utero. *Biol Res* 2005, 38: 235-244
- 25- New MI, Abraham M, Yuen T, Lekarev O. An update on prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Semin Reprod Med* 2012, 30: 396-399
- 26- Sir-Petermann T, Maliqueo M, Angel B, Lara HE, Pérez-Bravo F, Recabarren SE. Maternal serum androgens in pregnant women with polycystic ovarian syndrome: possible implications in prenatal androgenization. *Hum Reprod* 2002, 17: 2573-2579