

# Resistencia a la insulina y síndrome del ovario poliquístico (SOP)

# Etiología del síndrome del ovario poliquístico

H.F. ESCOBAR-MORREALE

Servicio de Endocrinología. Departamento de Medicina. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. Universidad de Alcalá. Madrid. España.

## ETIOLOGY OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex endocrine-metabolic disorder, in which patients with different etiopathogenetic mechanisms show the same phenotype.

The primary defect in PCOS consists of an exaggerated synthesis and secretion of androgens by the ovary and, possibly, by the adrenal gland. The etiology remains unknown. This primary defect is triggered by several factors, of which the endogenous hyperinsulinism secondary to insulin resistance and obesity is the best known.

Depending on the severity of the steroidogenic defect, the triggering factors play a greater or lesser role in the development of the disorder, as exemplified by the marked phenotypic differences among lean and obese PCOS patients.

The etiology of PCOS is complex and multifactorial and involves interaction among genetic and environmental factors. This interaction is currently under study. The most probable scenario involves a complex inheritance combined with a strong environmental influence. The latter derives from factors such as diet, exercise, and lifestyle, which are heavily dependent on ethnic and geographic variability.

**Key words:** Polycystic ovary syndrome. Insulin resistance. Obesity. Etiology. Physiopathology.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrinometabólico de etiología compleja. En su fenotipo coinciden pacientes con mecanismos etiopatogénicos diferentes.

El defecto primario del SOP parece residir en una capacidad aumentada de secretar andrógenos en el ovario y, posiblemente, la glándula suprarrenal, de etiología aún desconocida. Sobre éste actúan diversos factores desencadenantes, entre los que destacan el hiperinsulinismo endógeno derivado de la resistencia insulínica y la obesidad. Dependiendo de la gravedad del defecto esteroidogénico, los factores desencadenantes tendrán un peso mayor o menor en la aparición del síndrome, como se exemplifica en las diferencias fenotípicas marcadas entre pacientes delgadas y obesas con SOP.

La etiología del SOP es multifactorial y compleja, y en su aparición y desarrollo influyen factores genéticos y ambientales, cuya interrelación es aún objeto de estudio. El escenario más probable es una herencia poligénica sujeta a una influencia ambiental marcada, derivada de factores como la dieta, el sedentarismo y el estilo de vida, sujetos a una marcada variabilidad étnica y geográfica.

**Palabras clave:** Síndrome de ovario poliquístico. Resistencia insulínica. Obesidad. Etiología. Fisiopatología.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP, o PCOS [de *polycystic ovary syndrome*]) es un trastorno de etiología multifactorial y compleja, como ocurre con otras enfermedades endocrinometabólicas de alta prevalencia, como la obesidad o la diabetes tipo 2.

Para entender la etiología del SOP es importante destacar que éste es un síndrome y no una enfermedad, lo que implica que, en su espectro, se incluyen trastornos de etiología diversa que coinciden en un fenotipo común característico. En otras palabras, cuando nos enfrentamos al estudio de pacientes con SOP, no hay que olvidar que los mecanismos etiológicos y patogénicos que conducen a este síndrome pueden ser diferentes en cada una de ellas, y que las características individuales de las pacientes o los subgrupos más o menos homogéneos de éstas nunca deben extrapolarse a la totalidad de la población de mujeres afectadas por este síndrome.

Financiado parcialmente por los Proyectos FIS PI050341, PI050551 y RGDM030212, del Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III.

Correspondencia: Dr. H.F. Escobar-Morreale.  
Servicio de Endocrinología. Hospital Ramón y Cajal.Ctra. Colmenar, km 9,1.  
28034 Madrid. España.  
Correo electrónico: hescobarm.hrc@salud.madrid.org

A lo largo de este artículo, se irán desgranando los factores que se han ido implicando en los últimos años como posibles mecanismos etiológicos del SOP, entendiendo éste como una forma de hiperandrogenismo funcional femenino, en el que desempeña un papel fisiopatológico primordial la presencia de una secreción exagerada de andrógenos en el ovario y la suprarrenal, modulada por una amplia serie de factores modificadores que influyen en este defecto primario.

## FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

### El defecto primario del síndrome del ovario poliquístico es una secreción androgénica excesiva

Hasta la fecha, la única hipótesis acerca de la fisiopatología del SOP que se apoya en datos científicos obtenidos a escala molecular, es la que explica el SOP como una forma de hiperandrogenismo femenino funcional derivada de una secreción androgénica exagerada por el ovario y la suprarrenal, demostrada en el ovario por la serie de trabajos dirigidos por Jan McAllister en Hershey, Filadelfia, Estados Unidos, en la última década. Estos estudios se han basado en la obtención de células tecales ováricas provenientes de mujeres con SOP y de controles no hiperandrogénicas ovariectomizadas por diversos motivos<sup>1</sup>. Tras mantener estas células tecales en cultivo primario y tras, al menos, 4 pases, deprivándolas, por tanto, de cualquier influencia externa que pudieran haber recibido antes del cultivo, las células provenientes de mujeres con SOP presentaban, al compararlas con las provenientes de mujeres no hiperandrogénicas, una capacidad exagerada de secretar andrógenos<sup>1</sup>, lo que demuestra que el hiperandrogenismo ovárico es el defecto central primario del SOP.

McAllister et al han descrito, en estudios sucesivos, que las células tecales provenientes de pacientes con SOP expresan de forma aumentada las enzimas CYP11A, CYP17 y 17 $\beta$ HSD<sup>2,3</sup>, causantes de la síntesis de andrógenos y los mecanismos moleculares que explican los orígenes de la hipersecreción androgénica en estas células<sup>4-7</sup>. Aunque parece probable que un defecto similar ocurra en las glándulas suprarrenales, no disponemos de esta demostración, ya que la obtención de tejido suprarrenal para este tipo de estudios no es éticamente admisible.

### Factores desencadenantes

En esta capacidad exagerada de sintetizar y secretar andrógenos actúan diversos factores facilitadores que pueden contribuir, o incluso desencadenar, el SOP en mujeres pre-dispuestas (tabla 1). Además del hiperinsulinismo resultante de la resistencia a la insulina, que probablemente sea el de-

sencadenante más común en estas pacientes<sup>8</sup>, se ha descrito un SOP desencadenado por exceso de insulina en mujeres con insulinoma<sup>9</sup> y en diabéticas tipo 1 tratadas con dosis suprafisiológicas de insulina<sup>10-12</sup>.

Considerando la presentación peripuberal del SOP, es indudable que los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) desempeñan un papel en su aparición; hipótesis apoyada por el desarrollo de SOP durante el tratamiento con IGF-1 en mujeres con síndrome de Laron, que revierte tras su retirada<sup>13</sup>.

Quizá más novedoso, es el papel que algunas citocinas secretadas por el tejido adiposo, y en concreto el factor de necrosis tumoral (TNF)  $\alpha$ , pueden desempeñar en el hiperandrogenismo y la disfunción ovárica del SOP. Además de inducir resistencia a la insulina<sup>14</sup>, el TNF- $\alpha$  influye en el eje reproductivo, e induce cambios similares a los presentes en pacientes con SOP, ya que estimula la proliferación y la esteroidogénesis en células tecales<sup>15,16</sup> y facilita los efectos de la insulina y del IGF-1 de forma dependiente de la dosis<sup>16</sup>.

Mucho más conocido y debatido es el papel que las alteraciones en la secreción de gonadotrofinas desempeña en el SOP. La frecuencia de los pulsos de hormona luteinizante (LH) está aumentada en el SOP con independencia de la presencia o la ausencia de obesidad<sup>17</sup>, aunque sólo en mujeres delgadas se suele detectar una elevación en las concentraciones basales de esta hormona, ya que sólo en ellas aumenta la amplitud de los pulsos. Aunque, sin duda, estas alteraciones en la secreción de LH contribuyen al hiperandrogenismo ovárico del SOP, la regulación alterada de la secreción de gonadotropinas parece secundaria a la disminución en las concentraciones de progesterona sérica resultantes de la oligoovulación de estas pacientes.

### Papel de la resistencia a la insulina en el síndrome del ovario poliquístico

La existencia de resistencia a la insulina en pacientes con SOP se conoce desde que Burghen et al<sup>18</sup> describieron la presencia de hiperinsulinemia en estas pacientes, que se correlacionaba con las concentraciones circulantes de andrógenos. Desde entonces hasta la actualidad, el papel de la resistencia a la insulina en la fisiopatología del SOP se ha estudiado exhaustivamente, y posiblemente constituye el factor desencadenante de este síndrome mejor conocido y con mayores implicaciones terapéuticas.

### La resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo favorecen el hiperandrogenismo y el síndrome del ovario poliquístico

La resistencia a la insulina, mediante el hiperinsulinismo compensador, facilita la aparición del SOP, ya que la insulina ejerce una serie de acciones que, combinadamente, aumentan las concentraciones circulantes de andrógenos y su

**TABLA 1. Factores facilitadores de la secreción ovárica de andrógenos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico**

Hiperinsulinismo
Endógeno: resultante de la resistencia a la insulina, o de secreción tumoral en insulinomas
Exógeno: insulina administrada exógenamente en dosis suprafisiológicas en mujeres con diabetes tipo 1
Factores de crecimiento similares a la insulina
Citocinas inflamatorias secretadas por el tejido adiposo: factor de necrosis tumoral alfa y otras
Hormona luteinizante (LH)
¿Estrés?

**TABLA 2. Mecanismos de actuación de la insulina que favorecen el hiperandrogenismo**

Estimulación de la secreción de andrógenos por el ovario
Aumento de la expresión de receptores de IGF en ovario
Aumento de la síntesis de andrógenos suprarrenales en respuesta a la ACTH
Aumento de receptores de LH en el ovario
Aumento de la respuesta de LH a GnRH en la hipófisis
Disminución de la síntesis de SHBG en el hígado
Disminución de la síntesis de IGFBP-1 en el hígado

IGF: factor de crecimiento similar a la insulina; ACTH: corticotropina; LH: hormona luteinizante; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales; IGFBP-1: proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1.

biodisponibilidad por los tejidos diana (tabla 2). Entre estas acciones, destacan la facilitación de la secreción ovárica de andrógenos mediada por LH, la secreción de andrógenos suprarrenales mediada por corticotropina (ACTH), así como la reducción en la síntesis y secreción de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), que aumenta la fracción libre de la testosterona circulante y facilita su paso a los tejidos diana.

Considerando que la insulina favorece el hiperandrogenismo por estos mecanismos, se puede postular que, en cualquier situación clínica en la que exista hiperinsulinemia, es más probable que se manifieste un hiperandrogenismo, lo que explica la asociación de la resistencia a la insulina con el SOP. De forma similar, en cualquier mujer con SOP en quien se reduzca la resistencia insulínica y las concentraciones circulantes de insulina se podrá obtener una mejoría del cuadro hiperandrogénico, sin que se pueda deducir de esta respuesta favorable la existencia previa de resistencia a la insulina en estas mujeres.

Pero no hay que olvidar que la resistencia a la insulina no es un hallazgo universal en mujeres con SOP: utilizando el *homeostasis model assessment* (HOMA), como medida de la resistencia a la insulina, ésta aparece sólo en aproximadamente el 60% de las pacientes con SOP<sup>19</sup>. Más aún, algunas mujeres no desarrollan SOP a pesar de presentar resistencia insulínica marcada. En un estudio de nuestro grupo publicado recientemente, de 36 mujeres con obesidad mórbida remitidas a cirugía bariátrica, 14 de ellas no habían desarrollado hiperandrogenismo o SOP, a pesar de tener resistencia a la insulina derivada de su obesidad<sup>20</sup>.

Teniendo en cuenta estos hechos, mi interpretación es que en todas las mujeres con SOP existe defecto primario en la secreción de andrógenos de gravedad variable, en función de la que serán necesarios, en mayor o menor medida, otros factores desencadenantes: las mujeres con un defecto grave en la esteroidogénesis no precisarán nada más para desarrollar el fenotipo hiperandrogénico, mientras aquéllas con defectos leves en la secreción de andrógenos sólo desarrollarán SOP cuando se sometan a un estímulo desencadenante de importancia, como puede ser la resistencia insulínica grave. Posiblemente, entre ambos extremos exista un espectro continuo de contribución relativa del defecto primario y de los factores desencadenantes, lo que explica la heterogeneidad característica de las pacientes con SOP al respecto (fig. 1).

#### ¿Contribuye el hiperandrogenismo al desarrollo de resistencia insulínica en mujeres con síndrome del ovario poliquístico?

Así como en la comunidad científica se ha aceptado ampliamente el papel de la resistencia a la insulina en el SOP, la influencia inversa, es decir, la posibilidad de que el hiper-

androgenismo facilite la resistencia a la insulina, sólo se está empezando a debatir en los últimos años.

Es un hecho conocido que los andrógenos facilitan la deposición visceral abdominal de la grasa corporal en la mujer<sup>21-23</sup>, motivo por el cual se conoce como *obesidad androide* la caracterizada por un predominio de la grasa abdominal sobre la periférica.

Poco a poco, se acumula evidencia que sugiere que el hiperandrogenismo en etapas tempranas de la vida femenina, e incluso antes del nacimiento<sup>24,25</sup>, determina la distribución androide de la grasa femenina en algunas mujeres, lo que las predispone a la resistencia a la insulina<sup>26</sup> y a sus complicaciones metabólicas. Por tanto, el hiperandrogenismo característico del SOP puede ser un mecanismo causal en la distribución anormal de la grasa corporal de estas mujeres, que puede contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo, con el consiguiente agravamiento del hiperandrogenismo<sup>27,28</sup>. En este sentido, nuestros datos recientes apuntan a que las mujeres con SOP presentan una disminución en las concentraciones de adiponectina (adiponectina con acción favorecedora de la sensibilidad insulínica), a la que contribuyen el hiperandrogenismo y la distribución androide de la grasa abdominal, independiente de la existencia de obesidad<sup>29</sup>.

Por tanto, en las mujeres con SOP podría existir un círculo vicioso, según el cual el hiperandrogenismo podría facilitar la deposición abdominal de la grasa corporal; esta deposición anormal de la grasa, en parte mediante la reducción de la adiponectina<sup>29</sup> y en parte por la secreción del tejido adiposo de otras moléculas, como citocinas proinflamatorias, podría inducir resistencia a la insulina, hiperinsulinismo endógeno y agravamiento del hiperandrogenismo. Gambineri et al apoyan esta teoría y han demostrado que la reducción del efecto del hiperandrogenismo, mediante la administración de flutamida, un antiandrógeno, en pacientes con SOP, reduce la adiposidad visceral de estas mujeres<sup>30</sup>; hallazgos similares se han descrito por Ibáñez et al en adolescentes hiperandrogénicas<sup>31</sup>.

## ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

Las causas del SOP siguen siendo desconocidas en su mayoría, a pesar de que los avances en esta área en los últimos años han sido considerables, lo que nos permite aventurar la participación de factores muy diversos que pueden colaborar en la aparición del fenotipo del SOP en estas mujeres.

### Factores genéticos

Al igual que en otras enfermedades metabólicas de etiología compleja multifactorial, la existencia de agregación fa-

Fig. 1. Hipótesis del síndrome de ovario poliquístico como el resultado del efecto de diversos factores desencadenantes que exacerbán el hiperandrogenismo derivado de un defecto primario en la esteroidogénesis suprarrenal y ovárica. Cuando éste es grave no se necesita ningún desencadenante para que aparezca el síndrome de ovario poliquístico, pero cuando el defecto es leve sólo se manifiesta ante un desencadenante de cierta importancia, como puede ser una obesidad grave.

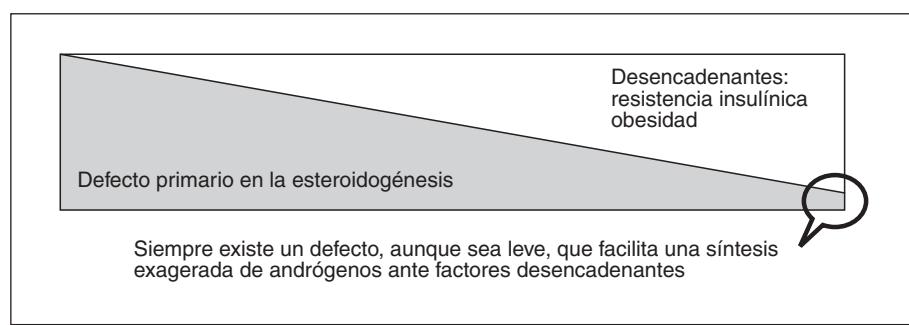


TABLA 3. Estudios de agregación familiar en síndrome de ovario poliquístico (SOP)

Autores*	Fenotipo en familiares de primer grado	Patrón de herencia
Cooper et al <sup>32</sup>	Mujeres: oligomenorrea e imagen de ovario poliquístico Varones: aumento de pilosidad	Autosómico dominante con penetrancia variable
Wilroy et al <sup>33</sup> , Givens <sup>34,35</sup>	Mujeres: hiperandrogenismo y trastornos metabólicos Varones: oligospermia e hipersecreción de LH	Ligado a X
Ferriman y Purdie <sup>36</sup>	Mujeres: infertilidad, oligomenorrea. Hirsutismo Varones: calvicie prematura	Indeterminado
Hague et al <sup>37</sup>	Mujeres: imagen de ovario poliquístico	Indeterminado
Lundle et al <sup>38</sup>	Mujeres: síntomas hiperandrogénicos Varones: calvicie prematura y aumento de pilosidad	Autosómico dominante
Carey et al <sup>39</sup>	Mujeres: imagen de ovario poliquístico Varones: calvicie prematura	Monogénico
Jahanfar et al <sup>40,41</sup>	Estudios en gemelas: influencia genética en insulínemia, glucurónido de androstanediol y perfil lipídico	Poligénico
Norman et al <sup>42</sup>	Varones: calvicie prematura, hipertrigliceridemia e hiperinsulínemia	Indeterminado
Legro et al <sup>43-45</sup>	Mujeres: SOP (NICHD), hiperandrogenemia, resistencia insulínica Varones: aumento de DHEA-S	Monogénico
Azziz et al <sup>46</sup> , Kahsar-Miller et al <sup>47</sup>	Mujeres: SOP (NICHD)	Indeterminado
Mao et al <sup>48</sup>	Varones: calvicie prematura	Indeterminado
Yildiz et al <sup>49</sup>	Mujeres: SOP (NICHD) y resistencia insulínica Varones: resistencia insulínica	Indeterminado

\*Los trabajos se citan en orden cronológico.

LH: hormona luteinizante; DHEA-S: sulfato de dihidroepiandrosterona; NICHD: criterios del National Institute of Child Health and Human Development para el diagnóstico de SOP.

Adaptada de Escobar-Morreale et al<sup>50</sup>.

miliar sugiere que existe una predisposición genética a padecer SOP.

En la tabla 3 se resumen los estudios familiares más importantes realizados en el SOP. Una lectura superficial de esta tabla pone de manifiesto algunos de los problemas metodológicos que han lastrado el estudio de las bases genéticas de este síndrome, especialmente la heterogeneidad de los criterios utilizados en la descripción del fenotipo de las mujeres afectadas y no afectadas en estos estudios, y la ausencia de un fenotipo masculino evidente en este trastorno. Quizá los estudios más completos los han llevado a cabo Legro et al<sup>44,45,51</sup>, en Estados Unidos, quienes demuestran que el SOP, definido por criterios del National Institute of Child Health and Human Development, presenta agregación familiar, de forma que el 24% de las hermanas de pacientes con SOP presenta este síndrome, y otro 22% tiene hiperandrogenismo sin disfunción menstrual; la resistencia a la insulina se transmite en estas familias en asociación con el exceso androgénico representado por elevación de testosterona circulante. Estos resultados se han confirmado en la población turca por Yildiz et al<sup>49</sup> que, además, han sugerido que los varones de estas familias presentan una mayor resistencia a la insulina cuando se les compara con varones de familias sin mujeres con SOP.

Pero, incluso si asumimos que, efectivamente, existe agregación familiar del hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina en las familias de pacientes con SOP, este hecho no significa necesariamente que estas anomalías tengan un origen genético. No hay que olvidar que factores ambientales, como la dieta y el ejercicio físico, que tanto influyen en las enfermedades endocrinometabólicas complejas, dependen del aprendizaje recibido en el entorno familiar, y pueden determinar la agregación familiar del sobrepeso o la obesidad en ciertas familias. Además, existen mecanismos

de herencia no genética que pueden ser especialmente importantes en el SOP. Una de las teorías actuales establece la posibilidad de que determinados daños durante la gestación pueden producir un retraso en el crecimiento intrauterino y dar lugar a un recién nacido con bajo peso para la edad gestacional<sup>52</sup>. Estos niños presentarían una predisposición en el futuro a presentar resistencia insulínica, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, hiperandrogenismo y SOP en la edad adulta<sup>53</sup>, exagerada por una alimentación rica en grasas saturadas y pobre en hidratos de carbono, hábitos de vida sedentarios y obesidad. Las gestaciones de estas mujeres nacidas con bajo peso para la edad gestacional podrían estar sujetas a unas condiciones inadecuadas para el correcto desarrollo fetal<sup>54</sup>, y perpetuar estas alteraciones a lo largo de varias generaciones de estas familias, sin la participación de ningún defecto genético (fig. 2).

Sin embargo, el escenario más probable es que exista una predisposición genética, sometida a una importante influencia ambiental, en la etiología del SOP. Diversas variantes genéticas, que posiblemente contribuyeron en épocas pasadas a la supervivencia del ser humano durante la evolución —no debe olvidarse que la gestación y el parto han supuesto la principal causa de mortalidad femenina hasta hace escasamente un siglo y que, en este sentido, la infertilidad relativa del SOP favorecería la supervivencia, ya que las mujeres tendrían menos gestaciones y más espaciadas en su vida, lo que les permitiría cuidar mejor a su descendencia—, interactúan con factores ambientales de aparición relativamente reciente, desde un punto de vista evolutivo, como el sedentarismo, la sobrealimentación y el aumento de la esperanza de vida, lo que da lugar a la aparición conjunta de enfermedades metabólicas complejas como el SOP, la obesidad, la diabetes y la enfermedad cardiovascular.

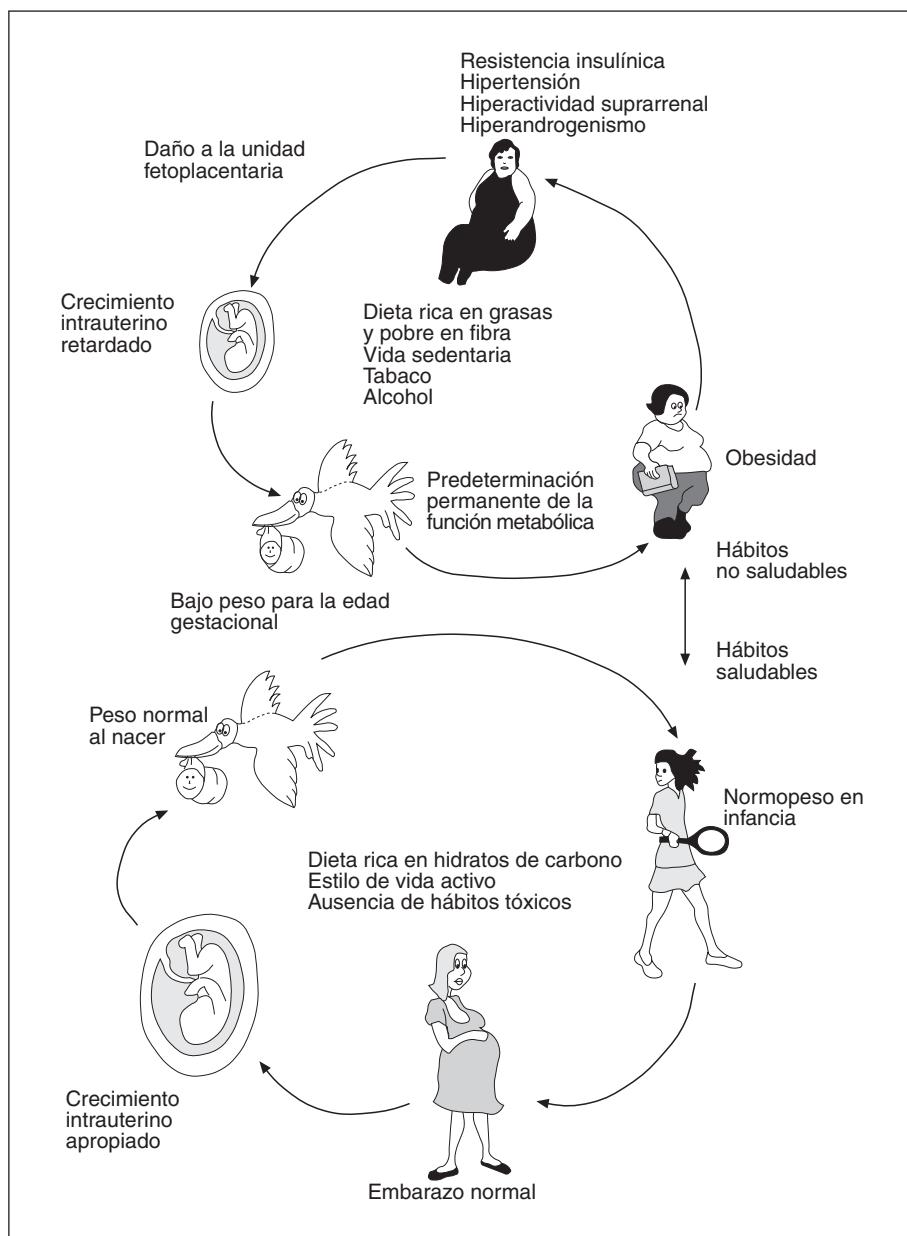


Fig. 2. Factores ambientales relacionados con la etiología del síndrome del ovario poliquístico. Alguno de los dibujos ©Clipart.com. Adaptada de Escobar-Morreale et al<sup>50</sup>.

Entre otras muchas variantes genómicas, en el SOP se han estudiado aquellas relacionadas con la resistencia a la insulina, la obesidad, la diabetes tipo 2, la inflamación crónica, la síntesis, la secreción, el transporte y la acción de los andrógenos, y la enfermedad cardiovascular, sin que hasta la fecha se hayan obtenido resultados concluyentes acerca de cuáles son los genes responsables de la herencia del SOP.

La descripción detallada de los estudios genéticos realizados en el SOP excede los objetivos del presente artículo, y el lector interesado en los detalles puede dirigirse a un trabajo reciente de nuestro grupo donde podrá encontrar una revisión amplia de este tema<sup>50</sup>. Pero sí es interesante destacar que, de las escasas influencias de variantes genómicas en el fenotipo de las mujeres con SOP confirmadas en diferentes poblaciones, la mayoría reside en genes que codifi-

can para moléculas relacionadas con la señalización de la insulina, como IRS1, IRS2 y PPAR- $\gamma$ <sup>55-58</sup>. Además, la influencia de estas variantes del fenotipo consisten en modificaciones en la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa que aparecen tanto en mujeres con SOP como en las no hiperandrogénicas. Por tanto, estas variantes genómicas deben considerarse factores modificadores del fenotipo característico del SOP, pero no sus causantes.

### Factores ambientales

Como ya se ha comentado, los factores ambientales desempeñan un papel decisivo en la etiología del SOP, y actúan como amplificadores en muchos casos de la mayor capacidad de síntesis y secreción androgénica de estas pacientes. Entre otros factores ambientales, destacan:

### Malnutrición o daño prenatal

La hipótesis planteada por Barker<sup>52</sup>, Barker y Osmond<sup>59</sup> y Barker et al<sup>60,61</sup>, hace unos años, propone que los niños sometidos a malnutrición durante la vida fetal presentan una programación permanente de la función metabólica que induce un fenotipo ahorrador que les predispone a desarrollar resistencia a la insulina tras el nacimiento, con sus consecuencias metabólicas y cardiovasculares posteriores. Existen datos experimentales derivados de la amplia serie de trabajos de Ibáñez et al<sup>53</sup> que apoyan la participación de este mecanismo en formas de hiperandrogenismo infantil y juvenil, como ya se ha comentado y se explicará con mayor profundidad en capítulos posteriores.

### Obesidad

Es, quizás, el factor ambiental que desempeña un papel más destacado en el SOP; se considera que alrededor del 50% de las mujeres con SOP son obesas<sup>62</sup>, y que aproximadamente el 30% de las mujeres españolas con sobre peso u obesidad que acuden a una consulta de endocrinología para perder peso tienen SOP, si éste se busca exhaustivamente<sup>63</sup>.

El impacto de la obesidad en el fenotipo de SOP y sus consecuencias se desarrollarán en detalle en capítulos posteriores de esta monografía. Tan sólo cabe puntualizar que la obesidad es un factor clave sólo en un subgrupo de pacientes con SOP, en los cuales la resistencia a la insulina y otros factores, como la inflamación crónica, son fundamentales para que el SOP se manifieste clínicamente. Esto explica que, en algunas mujeres, los síntomas de hiperandrogenismo sólo llevan a consultar al especialista cuando se agravan tras una ganancia ponderal importante. Más aún, en casos muy seleccionados de mujeres con obesidad mórbida con SOP, éste se resuelve tras la pérdida masiva de peso que se consigue con cirugía bariátrica, en paralelo a la mejoría en la resistencia a la insulina<sup>20</sup>.

### Dieta y ejercicio

Hasta la fecha no se dispone de datos de que las mujeres con SOP tengan unos hábitos de alimentación y ejercicio diferentes a los de la población general, cuando se parean correctamente por peso, aunque existen muy pocos estudios al respecto.

### Yatrogenia

Quizá uno de los aspectos más desconocidos por los endocrinólogos es el hecho de que el SOP puede tener un desencadenante yatrogenico.

El valproato, un antiepileptico, desencadena un cuadro de SOP en un número significativo de las mujeres que lo toman<sup>64</sup>, a diferencia de otros antiepilepticos, como la lamotrigina<sup>65</sup>. Sin embargo, hay autores que piensan que es la epilepsia y no su tratamiento la que facilita la aparición de SOP en estas mujeres, por mecanismos de activación neuronal central<sup>66</sup>. Lo cierto es que el valproato potencia la síntesis androgénica por las células teca humanas<sup>67</sup>, en las que induce cambios en la expresión génica similares a los observados en el SOP espontáneo<sup>68</sup>, lo que hace más que plausible el hecho de que este fármaco sea directamente el causante del SOP de estas pacientes.

Más importancia para los endocrinólogos tiene el hecho de que el tratamiento con dosis suprafisiológicas de insulina, que utilizamos actualmente para optimizar el control de la diabetes mellitus tipo 1, puede dar como resultado hiperandrogenismo y SOP en mujeres predisponentes.

En 2000 publicamos el hallazgo original de que alrededor del 40% de las mujeres pospuberales seguidas en nuestro centro por diabetes tipo 1 presentaba trastornos hiperandrogenicos<sup>10</sup>, con una prevalencia 3 veces superior de SOP (18,8%) a la observada en mujeres no diabéticas españolas (6,5%). El origen del hiperandrogenismo de estas pacientes parecía residir en el ovario<sup>11</sup>, e hipotetizamos que la administración de dosis suprafisiológicas de insulina por una vía no fisiológica, la subcutánea, era la desencadenante del hiperandrogenismo de estas pacientes<sup>10,11</sup>.

Nuestros datos han sido recientemente replicados por Codner et al<sup>12</sup>, en la población chilena. Estos autores, además de una prevalencia del 40% de SOP, han descrito una elevadísima prevalencia de imagen ecográfica de ovario poliquístico en las pacientes diabéticas (50,4%); ambos trastornos en conjunto son más prevalentes en las pacientes que recibían tratamiento convencional intensificado que en aquellas a las que se les administraban 2 dosis de insulina, lo que apoya la tesis de que es el exceso de insulina exógena el desencadenante del hiperandrogenismo en estas mujeres. De nuevo, el ovario fue la fuente del hiperandrogenismo en estas pacientes, como demuestran sus respuestas exageradas al leuprolide, un análogo de hormona liberadora de gonadotrofinas<sup>69</sup>. Por tanto, parece razonable incluir el cribado del SOP en el seguimiento de las pacientes con diabetes tipo 1, sobre todo si están en tratamiento convencional intensificado, para detectar y tratar precozmente las repercusiones reproductivas y cutáneas de este síndrome.

### RESUMEN Y CONCLUSIONES

La etiología del SOP es multifactorial y compleja, y en su aparición y desarrollo influyen factores genéticos y ambientales, cuya interrelación es aún objeto de estudio. El defecto primario en el SOP es un aumento en la secreción de andrógenos sobre el que actúan diferentes factores desencadenantes, como la resistencia a la insulina y la obesidad, lo que da como resultado un fenotipo común caracterizado por el hiperandrogenismo y la disfunción ovulatoria.

El escenario más probable es el de una herencia poligénica sujeta a una influencia ambiental marcada derivada de factores como la dieta, el sedentarismo y el estilo de vida, sujetos a una marcada variabilidad étnica y geográfica, lo que explica las dificultades que se encuentran a la hora de desentrañar la etiopatogenia de este trastorno.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol*. 1999;13:946-57.
2. Wickenheisser JK, Quinn PG, Nelson VL, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM. Differential activity of the cytochrome P450 17alpha-hydroxylase and steroidogenic acute regulatory protein gene promoters in normal and polycystic ovary syndrome theca cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2304-11.
3. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5925-33.
4. Wickenheisser JK, Nelson-DeGrave VL, Quinn PG, McAllister JM. Increased cytochrome P450 17alpha-hydroxylase promoter function in theca cells isolated from patients with polycystic ovary syndrome involves nuclear factor-1. *Mol Endocrinol*. 2004;18:588-605.
5. Wickenheisser JK, Nelson-DeGrave VL, McAllister JM. Dysregulation of cytochrome P450 17alpha-hydroxylase messenger ribonucleic acid stability in theca cells isolated from women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1720-7.
6. Wood JR, Ho CK, Nelson-DeGrave VL, McAllister JM, Strauss JF 3rd. The molecular signature of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells defined by gene expression profiling. *J Reprod Immunol*. 2004; 63:51-60.

7. Nelson-Degrave VL, Wickenheisser JK, Hendricks KL, Asano T, Fujishiro M, Legro RS, et al. Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome. *Mol Endocrinol*. 2005;19:379-90.
8. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997;18:774-800.
9. Murray RD, Davison RM, Russell RC, Conway GS. Clinical presentation of PCOS following development of an insulinoma: case report. *Hum Reprod*. 2000;15:86-8.
10. Escobar-Morreale HF, Roldán B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, De la Calle H, et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4182-7.
11. Roldán B, Escobar-Morreale HF, Barrio R, De la Calle H, Alonso M, García-Robles R, et al. Identification of the source of androgen excess in hyperandrogenic type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2001;24:1297-9.
12. Codner E, Soto N, López P, Trejo L, Ávila A, Eyzaguirre FC, et al. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome and ovarian morphology in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2250-6.
13. Klinger B, Anin S, Silbergeld A, Eshet R, Laron Z. Development of hyperandrogenism during treatment with insulin-like growth factor-I (IGF-I) in female patients with Laron syndrome. *Clin Endocrinol*. 1998;48:81-7.
14. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259:87-91.
15. Roby KF, Terranova PF. Effects of tumor necrosis factor-alpha in vitro on steroidogenesis of healthy and atretic follicles of the rat: theca as a target. *Endocrinology*. 1990;126:2711-8.
16. Spaczynski RZ, Arici A, Duleba AJ. Tumor necrosis factor-alpha stimulates proliferation of rat ovarian theca-interstitial cells. *Biol Reprod*. 1999;61:993-8.
17. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotropic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:2854-64.
18. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;50:113-6.
19. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril*. 2005;83:1454-60.
20. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Álvarez-Blasco F, Sancho J, San Millán JL. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6364-9.
21. Lovejoy JC, Bray GA, Bourgeois MO, Macchiavelli R, Rood JC, Greeson C, et al. Exogenous androgens influence body composition and regional body fat distribution in obese postmenopausal women—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:2198-203.
22. Elbers JM, Asscheman H, Seidell JC, Megens JA, Gooren LJ. Long-term testosterone administration increases visceral fat in female to male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2044-7.
23. Nilsson C, Niklasson M, Eriksson E, Björntorp P, Holmang A. Imprinting of female offspring with testosterone results in insulin resistance and changes in body fat distribution at adult age in rats. *J Clin Invest*. 1998;101:74-8.
24. Eisner JR, Dumesic DA, Kemnitz JW, Colman RJ, Abbott DH. Increased adiposity in female rhesus monkeys exposed to androgen excess during early gestation. *Obes Res*. 2003;11:279-86.
25. Recabarren SE, Padmanabhan V, Codner E, Lobos A, Durán C, Vidal M, et al. Postnatal developmental consequences of altered insulin sensitivity in female sheep treated prenatally with testosterone. *Am J Physiol-Endocrinol Metabol*. 2005;289:E801-6.
26. Bruns CM, Baum ST, Colman RJ, Eisner JR, Kemnitz JW, Weindruch R, et al. Insulin resistance and impaired insulin secretion in prenatally androgenized male rhesus monkeys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:6218-23.
27. Xita N, Tsatsoulis A. Fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1660-9.
28. Franks S, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *Int J Androl*. 2006;29:278-85.
29. Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JI, Álvarez-Blasco F, Sanchón R, Luque-Ramírez M, et al. Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod*. 2006 [Epub ahead of print].
30. Gambineri A, Pelusi C, Genghini S, Morselli-Labate AM, Cacciari M, Paganotto U, et al. Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60:241-9.
31. Ibáñez L, Valls C, Ferrer A, Ong K, Dunger DB, De Zegher F. Additive effects of insulin-sensitizing and anti-androgen treatment in young, nonobese women with hyperinsulinism, hyperandrogenism, dyslipidemia, and anovulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2870-4.
32. Cooper HE, Spellacy WN, Prem KA, Cohen WD. Hereditary factors in the Stein-Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1968;100:371-87.
33. Wilroy RS Jr, Givens JR, Wiser WL, Coleman SA, Andersen RN, Summitt RL. Hyperthecosis: an inheritable form of polycystic ovarian disease. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1975;11:81-5.
34. Givens JR. Ovarian hyperthecosis. *N Engl J Med*. 1971;285:691.
35. Givens JR. Familial polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1988;17:771-83.
36. Ferriman D, Purdie AW. The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1979;11:291-300.
37. Hague WM, Adams J, Reeders ST, Peto TE, Jacobs HS. Familial polycystic ovaries: a genetic disease? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988;29:593-605.
38. Lundin O, Magnus P, Sandvik L, Hoglo S. Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 1989;28:23-30.
39. Carey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38:653-8.
40. Jahanfar S, Eden JA, Warren P, Seppala M, Nguyen TV. A twin study of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1995;63:478-86.
41. Jahanfar S, Eden JA, Nguyen T, Wang XL, Wilcken DE. A twin study of polycystic ovary syndrome and lipids. *Gynecol Endocrinol*. 1997;11:111-7.
42. Norman RJ, Masters S, Hague W. Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1996;66:942-7.
43. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:14956-60.
44. Legro RS, Kunselman AR, Demers L, Wang SC, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2134-8.
45. Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, Wang SC, Dunaif A. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2128-33.
46. Azziz R, Kashar-Miller MD. Family history as a risk factor for the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13 Suppl 5:1303-6.
47. Kashar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril*. 2001;75:53-8.
48. Mao W, Li M, Zhao Y. Study on parents phenotypes in women with polycystic ovary syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2000;35:583-5.
49. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2031-6.
50. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, San Millán JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2005;26:251-82.
51. Legro RS, Spielman R, Urbanek M, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Dunaif A. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res*. 1998;53:217-56.
52. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995;311:171-4.
53. Ibáñez L, De Zegher F, Potau N. Premature pubarche, ovarian hyperandrogenism, hyperinsulinism and the polycystic ovary syndrome: from a complex constellation to a simple sequence of prenatal onset. *J Endocrinol Invest*. 1998;21:558-66.
54. Sir-Petermann T, Hitchfeld C, Maliqueo M, Codner E, Echiburu B, Gaziuta R, et al. Birth weight in offspring of mothers with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2005;20:2122-6.
55. Hara M, Alcoser SY, Qaadir A, Beiswenger KK, Cox NJ, Ehrmann DA. Insulin resistance is attenuated in women with polycystic ovary syndrome with the Pro(12)Ala polymorphism in the PPAR $\gamma$  gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:772-5.
56. Ehrmann DA, Tang X, Yoshiuchi I, Cox NJ, Bell GI. Relationship of insulin receptor substrate-1 and -2 genotypes to phenotypic features of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4297-300.
57. El Mikadem SA, Lautier C, Macari F, Molinari N, Lefèbvre P, Renard E, et al. Role of allelic variants Gly972Arg of IRS-1 and Gly1057Asp of IRS-2 in moderate-to-severe insulin resistance of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 2001;50:2164-8.
58. Villuendas G, Botella-Carretero JI, Roldán B, Sancho J, Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Polymorphisms in the insulin receptor substrate-1 (IRS-1) gene and the insulin receptor substrate-2 (IRS-2) gene influence glucose homeostasis and body mass index in women with polycystic ovary syndrome and non-hyperandrogenic controls. *Hum Reprod*. 2005;20:3184-91.
59. Barker DJ, Osmond C. Low birth weight and hypertension. *BMJ*. 1988;297:134-5.
60. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989;298:564-7.
61. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ*. 1990;301:259-62.
62. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:883-96.

## **Escobar-Morreale HF. Etiología del síndrome del ovario poliquístico**

63. Álvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, Luque-Ramírez M, Sanchón R, San Millán JL, Sancho J, et al. Estudio prospectivo de la prevalencia del síndrome de ovario poliquístico en mujeres premenopáusicas con sobrepeso u obesidad. En: 48.º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; 2006; Sevilla. Endocrinol Nutr. 2006;76.
64. Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med.* 1993;329:1383-8.
65. Morrell MJ, Isojärvi J, Taylor AE, Dam M, Ayala R, Gómez G, et al. Higher androgens and weight gain with valproate compared with lamotrigine for epilepsy. *Epilepsy Res.* 2003;54:189-99.
66. Bilo L, Meo R, Valentino R, Di Carlo C, Striano S, Nappi C. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. [see comment]. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2950-6.
67. Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR, Legro RS, Strauss JF 3rd, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology.* 2004;145:799-808.
68. Wood JR, Nelson-Degrave VL, Jansen E, McAllister JM, Mosselman S, Strauss JF 3rd. Valproate-induced alterations in human theca cell gene expression: clues to the association between valproate use and metabolic side effects. *Physiol Genomics.* 2005;20:233-43.
69. Codner E, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Sovino H, Ugarte F, et al. Ovarian function during puberty in girls with type 1 diabetes mellitus: response to leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3939-45.