

Editoriales

Síndrome del ovario poliquístico: ¿un camino a la diabetes mellitus?

T. SIR PETERMANN

Departamento de Medicina. Laboratorio de Endocrinología. Santiago de Chile. Chile.

En los últimos años, numerosos estudios han establecido una relación entre la resistencia a la insulina (RI) y el síndrome del ovario poliquístico (SOP), disfunción endocrinometabólica de alta prevalencia (5-10%) en la mujer premenopáusic¹. Descrito en 1935 por Stein y Leventhal², este síndrome sigue siendo un tema de gran controversia e interés debido a su heterogeneidad y a su compleja fisiopatología, lo que ha abierto el debate de si se trata de un trastorno único o múltiple. En la actualidad, la definición más ampliamente aceptada es la propuesta por la conferencia de consenso de los National Institutes of Health (NIHD, 1990), que lo define como la presencia de hiperandrogenismo y oligoovulación, en ausencia de otra causa específica de enfermedad de origen ovárico, adrenal o hipofisario³. Además, la mayoría de las mujeres con SOP (60-80%) presenta RI periférica, que afecta principalmente al músculo y el tejido adiposo, y una hiperinsulinemia compensatoria que puede manifestarse en forma independiente de la obesidad⁴. La RI, junto con la disfunción de la célula beta pancreática, constituye una comorbilidad frecuente en estas pacientes y desempeña un papel preponderante en las consecuencias metabólicas a largo plazo del síndrome, entre las que cabe destacar la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular⁵⁻⁷. De hecho, más del 40% de estas pacientes desarrolla intolerancia a la glucosa y el 16% de ellas, diabetes mellitus tipo 2 al final de la cuarta década de la vida⁸. Además, se ha demostrado que la enfermedad coronaria es más frecuente en mujeres con SOP⁹ y que el riesgo de presentar infarto de miocardio es 7 veces superior¹⁰. Todo esto ha sido de tal trascendencia que recientemente ha llevado a Reaven a incorporar el SOP dentro del síndrome X o plurimetabólico de Reaven, junto con sus otros compo-

nentes (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia, etc.), con lo que el SOP, descrito inicialmente como una alteración netamente reproductiva, quedó definido como un trastorno fundamentalmente endocrinometabólico. Por tanto, es evidente, según todos estos argumentos, que el SOP debe considerarse un problema de salud pública que afecta a la mujer más allá de su esfera reproductiva, pero que, no obstante, la lleva a consultar a edades tempranas y ofrece, justamente, la oportunidad de detectar precozmente las anomalías metabólicas asociadas¹¹. Debido a la alta prevalencia de mujeres afectadas, hace ya varios años se postuló que este síndrome podría tener una base genética¹², lo que se ha evaluado en diferentes poblaciones mediante estudios fenotípicos¹³ y de agregación familiar^{14,15}. La mayoría de estas investigaciones se ha relacionado con el hiperandrogenismo o la morfología ovárica estimada por ecografía, y en ellas se ha establecido una alta frecuencia de SOP en las madres y hermanas de estas pacientes^{16,17}. Un escaso número de trabajos ha evaluado el deterioro metabólico en otros miembros de la familia de mujeres con SOP; en uno de ellos se sugiere que los familiares de primer grado de las pacientes con SOP podrían presentar valores elevados de insulina¹⁸ y en otro, que la disfunción de la célula beta en familias de mujeres con SOP podría ser un rasgo hereditario¹⁹. Según nuestra experiencia, en un primer estudio de agregación familiar, basado en encuestas de mujeres sanas, pacientes con SOP y sus padres, se logró establecer que la probabilidad de que un miembro de la familia (hermanos, padres y abuelos) de una mujer con SOP presentara diabetes mellitus tipo 2 era significativamente mayor que el de una mujer control²⁰. Con el fin de confirmar este hallazgo, diseñamos una segunda investigación donde evaluamos la tolerancia a la glucosa, la RI y la frecuencia de la diabetes mellitus tipo 2 en los padres de 60 mujeres sanas y 106 mujeres con SOP. Este estudio, publicado recientemente en la revista *Diabetologia*²¹, nos permitió demostrar que los padres de mujeres con SOP presentaban RI y diabetes mellitus tipo 2 con mayor frecuencia que los padres de

Correspondencia: Dra. T. Sir Petermann.
Departamento de Medicina. Laboratorio de Endocrinología.
Las Palmeras, 199. Interior Quinta Normal.
Casilla 33052. Correo 33. Santiago de Chile. Chile.

Manuscrito recibido el 5-12-2002; aceptado para su publicación el 20-01-2003.

mujeres sanas, por lo que podrían constituir un grupo de alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2. Este concepto aparentemente simple es de vital importancia, ya que, por un lado, significa que las pacientes con SOP, por su carga genética, tienen una mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad metabólica, por lo que son, *per se*, una población de alto riesgo. Además, el SOP podría considerarse un marcador de una afección familiar, debido a que identifica riesgos metabólicos; por consiguiente, el diagnóstico oportuno de SOP permitiría instaurar medidas terapéuticas y preventivas no sólo en los casos afectados sino también en el grupo familiar. Otro aspecto de este trabajo que cabe destacar es que los padres de las mujeres con SOP presentaban alteraciones metabólicas con más frecuencia que las madres. Algunos estudios previos ya habían sugerido que la herencia del SOP podría ser fundamentalmente paterna, basado en la proporción de madres y hermanas afectadas de mujeres con SOP, que si bien es elevada no es absoluta. Según un estudio de agregación familiar efectuado por nuestro grupo (datos en publicación) en 40 familias chilenas de mujeres con SOP (80 padres, 31 hermanos y 29 hermanas), el 35% de las madres y el 41% de las hermanas tendrían el síndrome, lo que concuerda con otros estudios del mismo tipo²². Hasta el momento no se ha podido excluir una forma de herencia dominante autosómica¹⁶ o ligada al X²³, aunque la forma de herencia probablemente sea más compleja, y radicaría fundamentalmente en la heterogeneidad del síndrome y la ausencia del fenotipo masculino. Se podría especular que si el SOP tiene una base genética, el varón debería portar el/los gen/es de susceptibilidad, al igual que la mujer. Algunos estudios sugieren que el varón con calvicie temporal prematura podría ser el "fenotipo masculino de SOP"^{16,24}. Asimismo, se estima que deberían coexistir, por lo menos, 2 alteraciones genéticas para que se expresara el síndrome: una de ellas, relacionada con la síntesis de andrógenos, denominado "gen SOP", y la otra asociada con la vía de señalización de la insulina²⁵. Queda por establecer a cuál de estas alteraciones genéticas corresponde la calvicie temporal prematura del varón. En todo caso, la identificación de un fenotipo masculino de este síndrome aumentaría el tamaño de la muestra para el análisis genético del gen causal y ayudaría en la caracterización fenotípica de los miembros femeninos, ya que identificaría rasgos familiares independientes del sexo.

En síntesis, las evidencias indican que el SOP tendría una predisposición genética que podría ponerse de manifiesto incluso antes de la menarquia^{26,27} y, por otro lado, que factores ambientales, durante la vida prenatal^{28,29} o posnatal³⁰, llevarían a una expresión clínica y bioquímica del síndrome en la vida adulta. Es poco probable que el SOP pueda explicarse sobre la base de una única alteración genética, a pesar de que

en una determinada familia un gen podría tener un efecto predominante. La identificación de marcadores genéticos permitiría identificar y prevenir el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 así como sus complicaciones en las mujeres con SOP y en los miembros de sus familias. Debido a la alta prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en las mujeres con este síndrome y en sus familiares, el SOP debería considerarse un marcador de una enfermedad familiar, un camino hacia la diabetes mellitus y un problema de salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

1. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-82.
2. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.
3. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merrian G, editors. *Current issue in endocrinology and metabolism: polycystic ovary syndrome*. New York: Blackwell, 1992; p. 377-84.
4. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.
5. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-6.
6. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for Type II diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-9.
7. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995; 96:520-7.
8. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956-1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992;57:505-13.
9. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:119-25.
10. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71: 599-603.
11. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1897-9.
12. Cooper H, Spellacy W, Prem K, Cohen W. Hereditary factors in the Stein-Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 100:371-87.

13. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001;7:3-7.
14. 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.
15. Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997;12:2641-8.
16. 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.
17. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14956-60.
18. Norman RJ, Masters S, Hague W. Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1996;66:942-7.
19. Colilla S, Cox NJ, Ehrmann DA. Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2027-31.
20. Benítez R, Sir-Petermann T, Palomino A, Angel B, Maliqueo M, Pérez-Bravo F, et al. Prevalence of metabolic disorders among family members of patients with polycystic ovary syndrome. *Rev Med Chil* 2001;129:707-12.
21. Sir-Petermann T, Angel B, Maliqueo M, Carvajal F, Santos JL, Pérez-Bravo F. Prevalence of type II diabetes mellitus and insulin resistance in parents of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia* 2002;45:959-64.
22. Kahsar-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.
23. Givens JW. Familial polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988;17:1-17.
24. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:38-43.
25. Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S. Current developments in the molecular genetics of the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metabol* 1998;9:51-2.
26. Battagli C, Regnani G, Mancini F, Iughetti L, Flamigni C, Venturoli S. Polycystic ovaries in childhood: a common finding in daughters of PCOS patients. A pilot study. *Hum Reprod* 2002;17:771-6.
27. Ibáñez L, Virdis R, Potau N, Zampolli M, Ghizzoni L, Albisu MA, et al. Natural history of premature pubarche: an auxological study. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:254-7.
28. 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;17:2573-9.
29. Ibáñez I, Ong K, Potau N, Marcos MV, De Zegher F, Dunger D. Insulin gene variable number of tandem repeat genotype and the low birth weight, precocious pubarche, and hyperinsulinism sequence. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5788-93.
30. 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.