
MONOGRAFÍA - CARRERAS DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA

Metabolismo de los hidratos de carbono en el síndrome de ovario poliquístico

Metabolism of Carbohydrates in the Polycystic Ovary Syndrome

Sabán Melina, Soutelo María Jimena, Lutfi Julio Rubén

Carrera de Médico Especialista en Endocrinología. Unidad Académica: "Churruca – Visca". Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

RESUMEN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una entidad fisiopatológica compleja caracterizada por la presencia de: Irregularidades menstruales, hirsutismo, acné, obesidad y resistencia a la insulina. La frecuencia de intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes mellitus en pacientes con SOP es del 30-40 % y 5-10 %; respectivamente. En pacientes con SOP el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 es mayor que el de la población general. Se debe destacar que la tolerancia a la glucosa alterada, representa un factor de riesgo importante para el desarrollo de diabetes y enfermedad cardiovascular. El método más sensible para detectar tolerancia a la glucosa alterada, en mujeres con SOP, es la prueba de tolerancia oral a la glucosa. De esta manera, el objetivo fue analizar los distintos mecanismos implicados en el SOP y las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono. **Rev Argent Endocrinol Metab 49:82-87, 2012**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico, resistencia a la insulina, diabetes mellitus

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCO) is a complex pathophysiological entity characterized by the presence of: menstrual irregularities, hirsutism, acne, obesity and insulin resistance. The estimated frequency of intolerance to carbohydrates and diabetes mellitus in patients with PCOS is 30-40 % and 5-10 %, respectively. In patients with PCO, the risk of developing type 2 diabetes mellitus is higher than in the general population. It should be noted that glucose intolerance is a major risk factor for developing diabetes and cardiovascular disease. The most sensitive test to detect glucose intolerance in women with PCO is the oral glucose tolerance test. Thus, the aim of this study was to analyze the different mechanisms involved in PCO and disorders of carbohydrate metabolism. **Rev Argent Endocrinol Metab 49:82-87, 2012**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, diabetes mellitus

INTRODUCCIÓN

En el año 1935, se describió por primera vez el síndrome de ovario poliquístico⁽¹⁾. El avance de los estudios hormonales permitió determinar que esta entidad se asocia a alteraciones en la secreción de

gonadotropinas e hiperandrogenismo⁽²⁾. En el año 1990, durante la reunión del National Institute of Health (NIH), se establecieron nuevos criterios diagnósticos de SOP. Los mismos debían incluir anovulación crónica junto a hiperandrogenismo clínico o bioquímico excluyendo otras causas de

Recibido: 19-12-2011 Aceptado: 22-03-2012

Correspondencia: Melina Sabán. Servicio de Endocrinología, Complejo Médico de la Policía Federal Argentina Churruca-Visca, Uspallata 3400,1437 CABA, Argentina. Fax: (54-11) 4912-1258. e-mail: melinasaban@yahoo.com.ar

hiperandrogenismo. En el año 2003, en el consenso de Rotterdam se modificaron estos criterios, debiendo los pacientes presentar 2 de 3 criterios para el diagnóstico. Los mismos comprendían: 1) Oligo y/o anovulación, 2) Hiperandrogenismo clínico o bioquímico, 3) Ovarios poliquísticos, excluyendo otras causas de hiperandrogenismo⁽³⁾.

Actualmente se acepta que el SOP es un complejo trastorno multigénico. En este sentido, se encuentran en estudio diferentes genes que regulan las señales que participan en la esteroidogénesis, la acción de las hormonas esteroides, la regulación de las gonadotropinas, la secreción de la insulina y factores proinflamatorios, entre otros⁽⁴⁾.

Epidemiología

Se ha observado que mujeres obesas con SOP presentan un incremento en los niveles de glucemia durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) en comparación con controles de similar edad y peso. Además, alrededor del 20 % de las mujeres con SOP presentan tolerancia a la glucosa alterada (TGA) o diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

En este sentido, Dahlgren y col. hallaron, en mujeres posmenopáusicas con antecedentes de SOP, una prevalencia significativamente mayor de DM2, hipertensión arterial y obesidad central en comparación con posmenopáusicas sin antecedentes de SOP. Los autores demostraron, que las mujeres perimenopáusicas con SOP, también presentaron mayor riesgo cardiovascular⁽⁵⁾.

Legro y col. describieron la prevalencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa en mujeres en edad fértil con SOP⁽⁶⁾. En este estudio, los autores demuestran que las pacientes presentaron un 31,1 % de TGA y un 7,5 % de DM2. En las mujeres no obesas con SOP (IMC < 27 kg/m²) la prevalencia fue del 10,3 % de TGA y un 1,5 % de DM2. En los pacientes obesos controles se halló un 15,7 % de TGA y ningún caso de DM2. Los autores concluyen que tanto el SOP como la obesidad representan un factor de riesgo para desarrollar DM2. Los mismos autores⁽⁷⁾, observaron un 37 % de TGA y un 10 % de DM2, durante el seguimiento a 2,5 años. Siendo la tasa de conversión de normogluceemia a TGA del 16 % y de TGA a DM2 del 2 % anual. Además, hallaron un incremento en la prevalencia de TGA (45 %) y de DM2 (15 %).

Cuando se considera la evolución a largo plazo del metabolismo de los hidratos de carbono en mujeres con SOP, Norman y col.⁽⁸⁾ mostraron que

a los 6,2 años existe una tasa de conversión de normogluceémicas a intolerantes del 9 % y una tasa de conversión de normogluceémica a DM2 del 8 %. De las pacientes con TGA, un 5,4 % desarrolló DM2. Demostrando así, que las pacientes con SOP y TGA presentan un mayor riesgo a desarrollar DM2.

Fisiopatología de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en pacientes con SOP

Poco se conoce acerca de la patogenia de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en las pacientes con SOP. Como se mencionó, diferentes grupos observaron que los pacientes con SOP presentan resistencia a la insulina, en parte explicada por exceso de adiposidad central. Sin embargo, las mujeres delgadas con SOP tienen mayor resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina y su consecuencia la hiperinsulinemia, son características de las pacientes con SOP. En estas personas se halló una disminución de la utilización periférica y un incremento en la producción hepática de glucosa, independiente de la obesidad⁽⁹⁾.

En pacientes con resistencia periférica a la insulina, las células β aumentan la secreción de insulina en forma compensadora. Cuando este mecanismo compensador fracasa se desarrolla DM2. Así, en pacientes con SOP se observa una disfunción de la célula β , este defecto es más pronunciado en mujeres con antecedentes familiares de DM2⁽¹⁰⁾.

Acciones de la insulina sobre el ovario

Las mujeres con SOP presentan un incremento de la producción de andrógenos, producida por las células de la teca. Se ha demostrado, a través de estudios moleculares, múltiples alteraciones en la esteroidogénesis. Particularmente, defectos en el receptor de LH, el receptor de lipoproteína alta densidad (RHDL) y el receptor de lipoproteína de baja densidad (RLDL). También existen defectos en la proteína StAR (steroidogenic acute regulatory protein), en la 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3β -HSD) y en el citocromo P450c17. Todos contribuyen a una producción excesiva de progesterona (P4), 17α -hidroxiprogesterona y testosterona⁽¹¹⁻¹²⁾.

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son la principal fuente de colesterol que se transporta al ovario a través del RLDL. En este sentido, se

observó, en cultivos de células de la granulosa, que las gonadotropinas estimulan el RLDL y su expresión génica. La insulina contribuye en forma sinérgica a dicha acción, a través de la activación de la proteína quinasa A (PKA), la PI3-K y las MAP quinases (Figura 1).

La esteroideogénesis es controlada en parte, por la StAR y la CYP17 que son reguladas por LH e insulina. La insulina, actuaría sobre el paso limitante en la síntesis de hormonas esteroideas, dado que la proteína StAR favorece el transporte de colesterol a la membrana mitocondrial donde se encuentra la enzima P450scc.

Asimismo, la insulina y la LH podrían aumentar la expresión de genes que intervienen en la biosíntesis de andrógenos. Se ha observado, que tanto la insulina como la LH aumentan la síntesis de androstenediona y progesterona, así como también la expresión del ARNm de la CYP17. También, la insulina activa la vía de las MAP quinasa y la PI3K en células de la granulosa⁽¹¹⁾.

Por otra parte, la LH y el hiperandrogenismo podrían contribuir a la anovulación característica del SOP. En folículos de ovarios poliquísticos, la insulina aumenta tempranamente la acción de la

LH sobre las células de la granulosa. Ésto ocurre cuando los folículos son menores a 8 mm produciendo la detención en su crecimiento. En cambio, en el folículo dominante normal (> 10 mm) las células de la granulosa son sensibles a la LH⁽¹³⁾.

No es clara la acción de la insulina sobre la enzima aromatasa. En este sentido, Garzo y col.⁽¹⁴⁾ observaron que la insulina incrementa la actividad aromatasa inducida por FSH. Además, el IGF-1 mimetiza los efectos de la FSH y se encontraron efectos similares con insulina sola o asociada a FSH⁽¹⁵⁾. Es importante destacar que ambos estudios^(14,15) utilizaron dosis suprafisiológicas de insulina. Willis y col.⁽¹³⁾, administraron dosis fisiológicas de insulina, lo que produjo un incremento de la producción tanto de estrógenos como de progesterona, en células de la granulosa de pacientes controles y con SOP⁽¹³⁾.

Acciones de la insulina sobre el tejido adiposo

Las mujeres con SOP frecuentemente presentan aumento de la grasa visceral. En este sentido, diferentes hipótesis plantearon una acción sinérgica entre el tejido adiposo y la resistencia a la insulina.

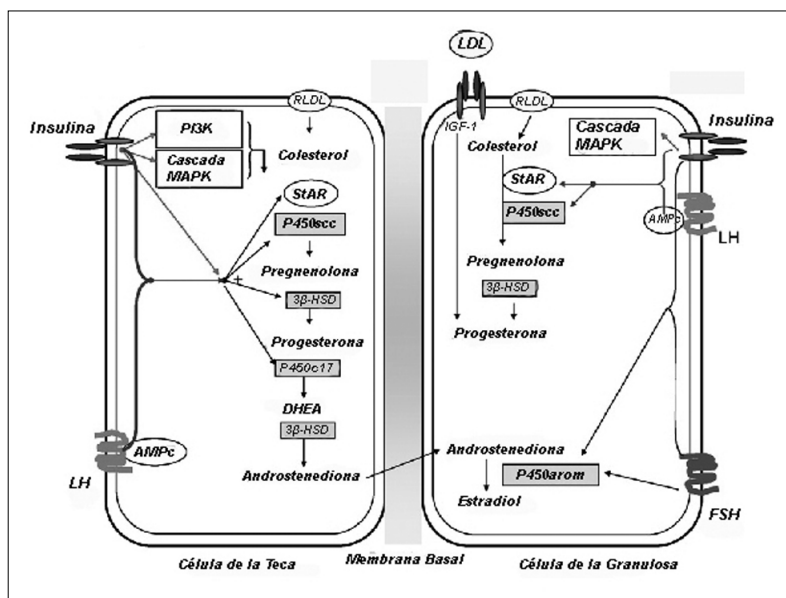


Figura 1. Vías intracelulares que afectan la esteroideogénesis ovárica. P450scc: Ruptura de la cadena lateral del colesterol. Citocromo P450c17: 17-hidroxilasa/17-20 liasa; 3β-HSD: 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa; 17-HSD: 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa; citocromo P450arom: aromatasa. LDL: lipoproteínas de baja densidad; LDL-R: receptor de la lipoproteína de baja densidad; StAR: proteína reguladora aguda de la esteroideogénesis; PI 3-K: fosfatidilinositol 3-quinasa; MAPK: proteína quinasa activada por mitógenos. Modificado de: Diamanti-Kandarakis E y col. *J Steroid Biochem Mol Biol.*109:242-246, 2008.

En estudios realizados *in vitro*, se observó una alteración en el *up regulation* de la lipólisis en pacientes con SOP, junto a un incremento de la actividad de la enzima lipasa hormono sensible (LHS), mediados por la PKA⁽¹⁶⁾. No se encontraron diferencias en el número de receptores de insulina, su afinidad y la autofosforilación basal, en adipocitos de mujeres con SOP y controles⁽¹⁷⁾. Sin embargo, se observó una reducción de la fosforilación y de la expresión del IRS-1 en el tejido adiposo de pacientes con SOP. La expresión del IRS-2 fue normal, pero el nivel de fosforilación de la tirosina del IRS-2 estuvo reducido en comparación a los controles⁽¹²⁾.

Por otra parte, la expresión de GLUT-4 se encontró reducida en adipocitos de mujeres con SOP, independientemente de la obesidad⁽¹⁸⁾. Ésto podría explicar parcialmente la disminución de la captación periférica de glucosa en dichas pacientes.

Acciones de la insulina sobre fibroblastos

En cultivos de fibroblastos de pacientes con SOP se observó⁽¹⁹⁾ resistencia a la insulina por aumento en la autofosforilación basal de los residuos serina de la subunidad β del receptor⁽²⁰⁾, así como también una reducción en la autofosforilación del residuo tirosina de la subunidad β ⁽²¹⁾.

Un estudio realizado por Book y col.⁽²²⁾, mostró una reducción de la síntesis de glucógeno, estimulada por insulina, en cultivos de fibroblastos de pacientes con SOP. Dicha alteración fue debida a la fosforilación de la enzima glucógeno sintetasa quinasa 3. Estos autores, no observaron alteraciones en la expresión de IRS-1 y de IRS-1 asociado a PI3K. Contrariamente, Ciaraldi y col.⁽¹⁷⁾ no hallaron una disminución en la síntesis de glucógeno, estimulada por insulina.

Acciones de la insulina sobre el músculo esquelético

Estudios realizados en biopsias musculares de pacientes con SOP, mostraron una reducción significativa de la captación de la glucosa mediada por insulina. No se observaron alteraciones en la expresión de proteínas de señalización (RI, el IRS-1 y la subunidad p85 reguladora de la PI3K) sin embargo, se encontró una reducción de la actividad de IRS-1 asociado a PI3K mediada por insulina⁽²²⁾.

Por otro parte, Dunaif y col.^(20,23) mostraron en biopsias de músculo esquelético de pacientes obesas y no obesas el mismo patrón de fosforilación anormal observado en cultivos de fibroblastos; sin embargo, un estudio posterior no pudo describir una disminución en la captación de glucosa mediada por insulina ni anomalías en la autofosforilación basal de tirosina⁽²⁴⁾. La expresión del IRS-1 se incrementó un 35 %, y se halló un aumento de la expresión del IRS-1 fosforilado en el residuo serina, indicando una fosforilación constitutiva. De esta manera, la fosforilación del receptor de insulina en el residuo serina es de importancia, ya que inhibe la fosforilación de tirosina del IRS-1. Finalmente, la expresión de GLUT-4 fue normal, mientras que la expresión de GLUT-1 fue mayor en el músculo esquelético de mujeres con SOP correlacionando positivamente con la captación de glucosa⁽²⁴⁾.

CONCLUSIONES

El SOP se asocia a resistencia a la insulina, así como a defectos en la secreción de la misma. Estas anomalías, junto con la obesidad, explican en parte, el aumento de la prevalencia de tolerancia a la glucosa alterada. La resistencia a la insulina se encuentra relacionada a un exceso de fosforilación del residuo serina del receptor de insulina. Sin embargo, existen otras modificaciones post-receptor implicadas en la patogenia del SOP, así como también alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono.

Es claro que la GAA, TGA y DM2 deben ser investigadas en dichas mujeres. Es importante destacar que la glucemia plasmática en ayunas no es un método confiable para realizar en las pacientes con SOP, debido a la alta incidencia de TGA⁽²⁵⁾. Los estudios analizados sugieren una tasa de conversión anual de tolerancia normal a la glucosa a TGA de aproximadamente el 16 % y una tasa de conversión de TGA a DM2 del 2 % por año. Por lo tanto, se recomienda realizar una evaluación inicial a todos los pacientes con SOP aún con valores de glucemia normales, utilizando la prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG) como herramienta para el diagnóstico. Así, deberían realizar controles con POTG cada dos años de no presentar otro factor de riesgo y anualmente en las mujeres con diagnóstico de TGA^(26,27).

Además, de la conversión a TGA y DM2, las mujeres con SOP tienen un riesgo elevado de de-

sarrollar Diabetes Mellitus Gestacional (DMG). Las mismas tienen 2,94 veces mayor riesgo de desarrollar DMG que las mujeres control⁽²⁸⁾. En pacientes con SOP, el pilar del tratamiento para prevenir la TGA y la progresión hacia DM2, es el cambio en el estilo de vida (plan alimentario, actividad física y pérdida de peso), en forma independiente del estado de la glucemia.

El conocimiento actual sobre la patogenia y las complicaciones metabólicas del síndrome del ovario poliquístico obliga a realizar un control y tratamiento de las alteraciones metabólicas en forma temprana, para evitar complicaciones como diabetes y enfermedad cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Stein IF, Leventhal ML.** Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 29:181-191, 1935.
2. **Raj SG, Thompson IE, Berger MJ, Talert LM, Taymor ML.** Diagnostic value of androgen measurement in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 52:169-171, 1978
3. **Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group.** Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 19:41-47, 2004
4. **Prapas N, Karkanaki A, Prapas I, Kalogiannidis I, Katsikis I, Panidis D.** Genetics of polycystic ovary syndrome. *Hippokratia* 13:216-223, 2009
5. **Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutson F, Odén A, Janson PO, Mattson LA, Crona N, Lundberg PA.** Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril.* 57:505-513, 1992
6. **Legro RS, Kuzelman AR, Dodson WC, Dunaif A.** Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 84:165-169, 1999
7. **Legro RS, Gnatuk CL, Kuzelman AR, Dunaif A.** Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 90:3236-3242, 2005
8. **Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ.** Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 16:1995-1998, 2001
9. **Dunaif A.** Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 18:774-800, 1997
10. **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.* 96:520-527, 1995
11. **Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG.** Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med.* 12:324-332, 2006
12. **Diamanti-Kandarakis E, Argyrakopoulou G, Economou F, Kandaraki E, Koutsilieris M.** Defects in insulin signaling pathways in ovarian steroidogenesis and other tissues in polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Steroid Biochem Mol Biol.* 109:242-246, 2008
13. **Willis DS, Watson H, Mason HD, Galea R, Brincaat M, Franks S.** Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 83:3984-3991, 1998
14. **Garzo VG, Dorrington JH.** Aromatase activity in human granulosa cells during follicular development and the modulation by follicle-stimulating hormone and insulin. *Am J Obstet Gynecol.* 148:657-662, 1984
15. **Erickson GF, Magoffin DA, Cragun JR, Chang RJ.** The effects of insulin and insulin-like growth factors-I and -II on estradiol production by granulosa cells of polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 70:894-902, 1990
16. **Ek I, Arner P, Rydén M, Holm C, Thörne A, Hoffstedt J, Wahrenberg H.** A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes* 51:484-492 2002
17. **Ciaraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SSC.** Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 75:577-583 1992
18. **Rosenbaum D, Haber RS, Dunaif A.** Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: decreased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes. *Am J Physiol.* 264:E197-202, 1993
19. **Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T.** Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 41:1257-1266, 1992
20. **Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z.** Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 96:801-810, 1995
21. **Li M, Youngren JF, Dunaif A, Goldfine ID, Maddux BA, Zhang BB, Evans JL.** Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblasts from patients with PCOS: effects of serine kinase inhibitors and IR activators. *J Clin Endocrinol Metab.* 87:4088-4093, 2002
22. **Book CB, Dunaif A.** Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 84:3110-3116, 1999

23. **Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E.** Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 281:E392-399, 2001
24. **Corbould A, Kim YB, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, Dunaif A.** Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 288:E1047-1054, 2005
25. **Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society.** Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 91:4237-4245, 2006
26. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 34:S62-S69, 2011
27. **Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE.** Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome—a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 92:4546-4556, 2007
28. **Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS.** A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 12:673-683, 2006