

Resumen del Artículo: "Implicating androgen excess in propagating metabolic disease in polycystic ovary syndrome"

Punith Kempegowda, Eka Melson, Konstantinos N. Manolopoulos, Wiebke Arlt and Michael W. O'Reilly

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una de las afecciones endocrinas más comunes, que afecta aproximadamente al 10% de todas las mujeres en todo el mundo. Las mujeres con SOP suelen presentar irregularidades menstruales, infertilidad y signos y síntomas de exceso de andrógenos. Estudios recientes han demostrado que el síndrome de ovario poliquístico se asocia con consecuencias importantes para la salud de las mujeres afectadas, lo que representa un trastorno metabólico de por vida.

La *Androgen Excess Society* (Sociedad de Exceso de Andrógenos) recomendó el hiperandrogenismo como un criterio obligatorio para el diagnóstico de SOP, destacando aún más el SOP como un trastorno de exceso de andrógenos. En estudios poblacionales se ha demostrado que las mujeres con SOP tienen un mayor riesgo de enfermedad metabólica, incluida la diabetes tipo 2 mellitus (DM2), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y enfermedad cardiovascular (ECV).

En nuestro estudio reciente, encontramos que los andrógenos C11-oxi C19 constituyen la mayoría de los andrógenos séricos circulantes en mujeres con SOP, lo que enfatiza la importancia de mejorar nuestra comprensión del impacto de estos andrógenos y los clásicos C19 en la salud de las mujeres.

Las afecciones caracterizadas por el exceso de andrógenos son: SOP, adrenarca prematura, hiperplasia suprarrenal congénita, hipertecosis ovárica, tumores secretores de andrógenos y, hasta cierto punto, también síndrome de Cushing. Muchas de estas afecciones carecen de la prevalencia y frecuencia necesarias de eventos vitales y disfunción metabólica para comprender el impacto general del exceso de andrógenos. El síndrome de ovario poliquístico es una afección metabólica de por vida que probablemente afectará la salud femenina desde la niñez hasta la posmenopausia.

Metodología de revisión

En el presente estudio se incluyeron estudios in vitro e in vivo en humanos y animales publicados en inglés hasta marzo de 2020 que brindan evidencia sobre el SOP y las disfunciones metabólicas. Se realizaron búsquedas en los artículos de PubMed y artículos adicionales de revisiones previamente publicadas para los respectivos temas.

Orígenes del exceso de andrógenos en el SOP y el metabolismo de los pre-receptores andrógenos.

Los andrógenos son responsables del desarrollo de las características masculinas (vello corporal, masa muscular y voz profunda), la función sexual y la capacidad reproductiva en ambos sexos. En las mujeres impacta en la libido, los niveles de energía, la masa y fuerza muscular y la masa ósea. Más allá de su papel en la reproducción y la salud sexual, los andrógenos también tienen importancia en la salud metabólica en ambos. Los orígenes del exceso de andrógenos en el SOP no se han delineado de manera concluyente, pero las glándulas suprarrenales, los ovarios y el tejido adiposo contribuyen a la mayor parte de la circulación de andrógenos en el trastorno. Los andrógenos se sintetizan en los ovarios y las glándulas suprarrenales catalogadas por una serie de enzimas, especialmente la enzima limitante del citocromo P450 (CYP) 17A1, responsable de la síntesis del precursor de la vía androgénica clásica DHEA. La DHEA y su producto posterior, la androstenediona, se liberan a la circulación, con señales androgénicas que se amplifican aún más en tejidos diana, allí se convierten en los andrógenos activos testosterona y 5 α -dihidrotestosterona (DHT), el andrógeno natural más potente. Varios estudios han informado que en mujeres con SOP se observa un up-regulación sistémico de la 5 α -reductasa, produciendo un aumento de la activación de la testosterona a la 5 α -DHT. Más recientemente, se ha discutido otra vía de síntesis de DHT ('vía de puerta trasera') en el contexto del SOP y la hiperplasia suprarrenal congénita donde ésta se sintetiza sin pasar por la testosterona, como ocurre en la vía clásica.

Ovarios y exceso de andrógenos

El origen del exceso de andrógenos de los ovarios se atribuye principalmente a la hipersecreción tónica de la hormona luteinizante (LH), probablemente debido a un eje hipotalámico-pituitario-gonadal desregulado. También se ha demostrado que la insulina estimula la producción de andrógenos en las células de la teca ovárica de las mujeres con SOP, a través del receptor de insulina, en lugar del factor de crecimiento de la insulina (IGF-1). Sin embargo, el receptor de IGF-1 puede desempeñar un papel en afecciones con niveles extremos de resistencia a la insulina, como mutaciones hereditarias del receptor de insulina o lipodistrofias que contribuyen a su hiperandrogenismo y SOP. Los niveles

altos de IGF-1 en acromegalia también se han asociado previamente con SOP con la observación de la mejora en el fenotipo de IGF-1 y SOP después de la reducción en los niveles de la hormona del crecimiento. Esto fue seguido por la normalización del ciclo menstrual y la morfología de ovario poliquístico, lo que sugiere que el IGF-1 podría desempeñar un papel en el hiperandrogenismo y el síndrome de ovario poliquístico. Se ha propuesto que concentraciones bajas de progesterona aumentan la secreción de LH al interrumpir la retroalimentación negativa de GnRH. Sin embargo, en niñas prepúberes con exceso de andrógenos y aumento de LH en SOP, no solo se da por los bajos niveles de progesterona ya que algunos estudios in vitro han demostrado que podría deberse a una anomalía en la esteroidogénesis de las células de la teca primaria.

En un estudio se ha debatido el papel de la regulación positiva de la vía de síntesis de andrógenos de puerta trasera que contribuye al exceso de andrógenos en mujeres con SOP. Se demostró que los ovarios expresan todas las enzimas necesarias para la síntesis de DHT a través de la vía de la puerta trasera. Al comparar los tejidos ováricos de mujeres con SOP con los de mujeres sin SOP, la inmunohistoquímica reveló una mayor reactividad de genes (3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (HSD3B2), la retinol deshidrogenasa (RoDH), la 5 α -reductasa tipo 1 (SRD5A1) y el miembro C2 de la familia 1 de la aldo ceto reductasa (AKR1C2)) que indican una mayor actividad de sus respectivas enzimas implicadas en "backdoor pathway" (vía de la puerta trasera). SRD5A1, el guardián de las vías de puerta trasera que convierten A4 en androstenediona, mostró la mayor diferencia en el síndrome de ovario poliquístico en comparación con los pacientes sin síndrome de ovario poliquístico.

Glándulas suprarrenales y exceso de andrógenos

Casi el 50% de las mujeres con SOP tienen un fenotipo predominantemente de hiperandrogenismo suprarrenal, demostrado por concentraciones elevadas de Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) y 11 β -hidroxi androstenediona, andrógenos producidos exclusivamente por las glándulas suprarrenales.

Es importante destacar que los andrógenos C11-oxi C19 son de origen suprarrenal ya que esta vía comienza con la conversión de A4 (Androstenediona) en 11 β -hidroxi androstenediona(11OHA4), catalizada por una enzima expresada exclusivamente en las glándulas suprarrenales. Dado que los andrógenos C11-oxi C19 son particularmente prominentes en el suero de mujeres con SOP y en niñas con adrenerca prematura, es seguro asumir que las glándulas suprarrenales proporcionan una contribución importante al exceso de andrógenos circulantes en SOP.

Tejidos periféricos y exceso de andrógenos

Después de la secreción de los ovarios y/o las glándulas suprarrenales en la circulación, los precursores androgénicos se activan aún más en los tejidos diana periféricos transformándose en andrógenos más potentes.

La concentración de andrógenos en los tejidos periféricos diana de la acción de los esteroides sexuales está determinada por (1) la concentración total de los esteroides androgénicos en la circulación (2) si están unidos a las hormonas sexuales fijadoras de globulina (SHBG) o albúmina (3) reguladores importantes de biodisponibilidad y la disponibilidad de mecanismos para la entrada y salida de células. Los andrógenos circulantes deben atravesar la membrana plasmática de las células target para ser metabolizados por enzimas intracelulares y/o para activar la AR. Mientras que los esteroides no conjugados pueden difundirse libremente a través de la membrana plasmática, los esteroides conjugados son hidrófilos y, por lo tanto, deben transportarse activamente dentro de la célula. Una vez en la célula, estos esteroides deben desconjugarse antes de que puedan metabolizarse y/o interactuar con los receptores de andrógenos.

Combinando enfoques de estudio in vivo y ex vivo basados en humanos, nuestro grupo ha demostrado que la enzima activadora de andrógenos aldo ceto reductasa tipo 1 C3 (AKR1C3), que convierte la androstenediona en testosterona, así como la 11OHA4 en 11KT (11-Cetotestosterona), es uno de los principales impulsores del exceso de andrógenos específicos de los adipocitos y que su actividad en el tejido adiposo es una fuente importante de exceso de andrógenos relacionado con el SOP.

Exceso de microARN y andrógenos

Evidencias tomadas de diversos trabajos sugirieron que se necesitarán estudios más detallados para investigar el papel de los miARN en la contribución al exceso de andrógenos en mujeres con SOP.

Andrógenos en tejidos metabólicos diana

Los órganos metabólicos diana importantes como el tejido adiposo, el músculo y las células beta pancreáticas también son target de la acción de los andrógenos.

Tejido adiposo, obesidad, distribución de la masa grasa y exceso de andrógenos: El índice de adiposidad visceral (VAI) tiene una utilidad similar a la TAC (tomografía axial computarizada) gold standard en la evaluación de la adiposidad visceral. El VAI es un análisis empírico matemático sexoespecífico basado en IMC, circunferencia de cintura, triglicéridos y colesterol de alta densidad en poblaciones sanas normales y con sobrepeso. Realizaron un estudio e informaron un VAI similar en mujeres con SOP y controles sanos. Sin embargo, el análisis de subgrupos que comparó tres grupos (SOP y obesidad, obesidad sola y SOP solo) reveló que las mujeres con SOP y obesidad tienen un VAI más alto en comparación con los otros dos grupos. Sin embargo, el número de estudios disponibles es demasiado bajo para que una revisión sistemática examine si existe una asociación entre el SOP, la obesidad central y los andrógenos. .

El tejido adiposo es un objetivo clave de la acción de los andrógenos. Se sabe que los andrógenos inhiben la diferenciación de adipocitos en líneas celulares tanto animales como humanas.

En el trabajo de investigación se demuestra que la expresión de la enzima activadora de andrógenos, AKR1C3 (miembro C3 de la familia 1 de aldoceto reductasa), que convierte androstenediona en testosterona, aumenta en el tejido adiposo subcutáneo (SC) en mujeres con SOP, lo que potencialmente predispone a la liberación de ácidos grasos en la circulación sistémica, con la consiguiente lipotoxicidad que conduce a un fenotipo metabólico adverso. Los autores de este artículo, demostraron que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia asociadas, impulsan la expresión y actividad de AKR1C3 dentro del adipocito, aumento de la posibilidad de un círculo vicioso de activación de andrógenos intra adiposos, acumulación de lípidos e hiperinsulinemia.

Los datos recolectados implican fuertemente al tejido adiposo como un sitio periférico importante de activación y metabolismo de los andrógenos C11-oxi C19 en el SOP y sugieren que los andrógenos C11-oxi C19 generados localmente juegan un papel significativo en la lipotoxicidad del tejido adiposo. Sin embargo, esta hipótesis no se ha probado en humanos.

La asociación entre la adiposidad, el exceso de andrógenos y el SOP se ha complicado aún más por la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, que exacerban las anomalías metabólicas, reproductivas y esteroides observadas en el trastorno.

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora en la obesidad inhiben la producción hepática de SHBG, con el consiguiente aumento de la biodisponibilidad de los andrógenos.

Páncreas, diabetes tipo 2 y exceso de andrógenos: La insulina secretada por las células beta pancreáticas es fundamental para la utilización de la glucosa en los tejidos periféricos. Los defectos en la secreción o la acción de la insulina predisponen a la resistencia a la insulina y la DM2. Las células beta se expanden rápidamente durante la gestación tardía y cualquier alteración de su expansión durante este período produce efectos deletéreos duraderos. Los estudios en mujeres con SOP han demostrado que el exceso de andrógenos está relacionado proporcionalmente con la disfunción de las células beta. La testosterona previene la apoptosis de las células beta y aumenta los niveles de ARNm de insulina tanto in vitro como in vivo en una serie de estudios realizados.

Harada y col. demostraron un efecto in vivo de los andrógenos sobre la masa de células beta y la expansión dependiendo del sexo. Encontraron una reducción de la masa de células beta y la proliferación de ratas macho después de la administración de flutamida a las hembras preñadas. Aunque la masa de células beta se restauró después de alimentar a los ratones con una dieta alta en grasas, tenían una intolerancia a la glucosa persistente que sugería una disminución de la secreción de insulina.

Cuando las ratas fueron expuestas a testosterona durante el final de la gestación, su descendencia hembra exhibió un aumento de peso significativo, aumento del tejido adiposo y otros rasgos de disfunción metabólica.

Roland y col. informaron hiperglucemia en ayunas y tolerancia alterada a la glucosa independientemente de la edad y cambios en la composición corporal o sensibilidad periférica a la insulina en ratones hembra androgenizados prenatalmente. No se observaron tales cambios en los homólogos masculinos.

El SOP está estrechamente relacionado con la resistencia a la insulina y la DM2 en la población y otros estudios a gran escala.

Legro et al. realizó uno de los primeros estudios prospectivos para evaluar la prevalencia de DM2 en el SOP. Encontraron que la prevalencia de DM2 en mujeres con SOP es del 7,5%; fue del 1,5% en mujeres delgadas con SOP, lo que respalda aún más el efecto dañino sinérgico de la obesidad sobre la sensibilidad a la insulina en el SOP. Curiosamente, el 31,1% de su cohorte tenía intolerancia a la

glucosa y se especula si los estándares de diagnóstico de DMT2 pueden no identificar todos los casos índice en la cohorte de SOP.

Luego de investigar sobre varios estudios, se puede decir que se trata de asociaciones más que de causalidad y, por lo tanto, se necesitarán más estudios prospectivos para investigar el impacto del exceso de andrógenos en el desarrollo de DMT2.

Dunaif y col. fueron de los primeros en demostrar que las mujeres con SOP tienen una resistencia a la insulina significativa independientemente de la obesidad. Sin embargo, la obesidad parecía tener un efecto deletéreo sinérgico sobre la tolerancia a la glucosa. Además, demostraron en su estudio que la resistencia a la insulina no se debía a una disminución del aclaramiento de insulina, sino a una patología diferente.

Músculo: El exceso de andrógenos puede influir en los músculos esqueléticos de las mujeres con SOP al alterar su sensibilidad a la insulina. El músculo elimina el 70 al 80% de la carga de glucosa.

La mayoría de estos estudios concluyeron que los niveles altos de testosterona produjeron una reducción en la captación de glucosa en todo el cuerpo en mujeres sanas. Además, informaron que esta resistencia a la insulina inducida por testosterona no se atribuyó a la resistencia a la insulina hepática que apoya el papel de los músculos en resistencia a la insulina mediada por andrógenos.

La resistencia a la insulina es un hallazgo común en el SOP. En un estudio se vio que el 75% de las mujeres delgadas con SOP y el 95% de las mujeres con sobrepeso con SOP son resistentes a la insulina. Varios científicos han intentado explicar la resistencia a la insulina en el SOP mediante uno de tres mecanismos: (1) desregulación y/o disfunción en varios pasos en la cascada de señalización de insulina, (2) acumulación de lípidos y (3) disfunción mitocondrial.

El primer mecanismo propuesto de resistencia a la insulina en el músculo esquelético de mujeres con SOP fue el aumento de la fosforilación del residuo de serina en el IRS-1, lo que limita la cascada de señales. Sin embargo, estos hallazgos no pudieron ser replicados por otros grupos. En cambio, se encontraron defectos distales a IRS-1/IRS-2 que implican el sustrato Akt de 160 kDa 159,160 y otras vías. Un ensayo aleatorizado en mujeres con SOP mostró una mejora en algunos niveles de andrógenos (testosterona total y SHBG). como resistencia a la insulina mostrada por la disminución de HOMA-IR después de 12 semanas de entrenamiento en intervalos de alta intensidad, fortaleciendo aún más el vínculo entre el exceso de andrógenos y la resistencia a la insulina en el músculo esquelético.

Se hipotetiza que la acumulación de lípidos en el músculo esquelético que influye en las vías reguladoras de la glucosa causa resistencia a la insulina en la diabetes. Los niveles de lípidos intramusculares (triacilglicerol, sn-1.3 diacilglicerol y ceramida) fueron más altos en mujeres con SOP en comparación con controles sanos en un estudio realizado. En este estudio, encontraron que las mujeres con SOP tenían un 25% más de resistencia a la insulina en todo el cuerpo en comparación con los controles sanos. También encontraron una menor proteína quinasa activada por AMP y fosforilación de Thr172 en asociación con niveles más bajos de adiponectina en plasma, lo que sugiere un papel de esta última en la resistencia a la insulina.

Los estudios sobre la teoría de la disfunción mitocondrial que causa resistencia a la insulina han dado como resultado pruebas contrastantes con respecto a los últimos.

En conjunto, la esencia de estos estudios sugiere que quizás exista un mecanismo distinto de resistencia a la insulina en el SOP.

Hígado: Varios estudios transversales han demostrado una mayor prevalencia de hígado graso no alcohólico (HGNA) en mujeres con SOP.

Un estudio llegó a la conclusión que el SOP es un factor de riesgo independiente de esteatosis hepática y posiblemente progresión a fibrosis y cirrosis, siendo el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina los principales determinantes. Estas asociaciones se han observado en otros estudios. Se ha realizado un estudio de cohorte con datos de atención primaria en el Reino Unido, que reveló que el riesgo de HGNA aumentó significativamente en las mujeres con SOP, incluso en mujeres con un IMC normal. Se encontró que el exceso de andrógenos es un factor de riesgo que contribuye al desarrollo de HGNA en el SOP.

El exceso de andrógenos en el SOP suprimió la expresión del ARN del receptor de lipoproteínas de baja densidad tanto en los adipocitos como en el hígado. Se especula que la expresión del receptor suprimido podría prolongar semivida plasmática de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que puede conducir a la acumulación de lípidos tanto en los adipocitos como en el hígado. Los niveles del factor de necrosis tumoral (TNF- α) relacionados con el hiperandrogenismo también se han implicado en el desarrollo de HGNA. El TNF- α es una de las citocinas proinflamatorias involucradas en muchos trastornos inflamatorios, incluido el síndrome metabólico, y también se ha demostrado que induce la resistencia a la insulina mediante la

promoción de IRS-. TNF- α también participa en la inducción de enzimas involucradas en el metabolismo de los lípidos, citocinas proinflamatorias y proteínas asociadas a la fibrosis en el hígado, desempeñando así un papel fundamental en el desarrollo de la HGNA.

Nuestro grupo ha demostrado una supresión de la lipólisis y aumento de lipogénesis de novo mediada por andrógenos in vivo e in vitro. Esto daría como resultado una acumulación neta de grasa positiva más allá de la capacidad de almacenamiento de adipocitos, lo que provocaría un exceso de ácidos grasos, lipotoxicidad sistémica, resistencia a la insulina y acumulación de grasa en el hígado, lo que conduciría al desarrollo de HGNA en mujeres con SOP. En el mismo estudio, se observó previamente que tanto los glicerofosfolípidos como los lisoglicerofosfolípidos estaban aumentados en personas con HGNA y se han identificado como marcadores potenciales de riesgo y progresión de la enfermedad.

El papel del microARN

Curiosamente, la expresión diferencial de miARN se asoció previamente con un mayor riesgo en el desarrollo de DM2. Estas expresiones se han investigado en mujeres con SOP en el contexto de resistencia a la insulina (RI). Se ha demostrado que el miR-222 está asociado positivamente con hiperinsulinemia en mujeres con SOP, lo que sugiere su papel en la RI en el SOP. Además, se ha encontrado miR-320 en el líquido folicular de mujeres con SOP, lo que puede presentar un futuro objetivo terapéutico para mujeres con SOP y RI.

Varios estudios también han mostrado una expresión diferencial de miARN con sus expresiones correlacionadas con marcadores de adiposidad como el IMC y el cociente cintura-cadera. Arancio et al también han demostrado una asociación de los niveles de miARN con los niveles de colesterol LDL en mujeres con SOP e hiperandrogenismo, lo que se suma a la evidencia sobre el exceso de andrógenos y miARN en la propagación de enfermedades metabólicas en mujeres con SOP.

En resumen, se ha demostrado que los miARN juegan un papel en los trastornos metabólicos en mujeres con SOP y hay evidencias que los relacionan con el exceso de andrógenos. Se necesitarán más estudios para investigar a fondo estas asociaciones.

Exceso de andrógenos y enfermedad cardiovascular

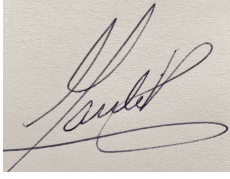
Los estudios anteriores que investigaron la asociación entre el SOP y las ECV no informaron un aumento de la prevalencia.

Christian y col. encontraron que las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tenían mayor calcificación de las arterias coronarias en comparación con los controles de la misma edad, independientemente de la obesidad. La incidencia de enfermedad fue cuatro veces mayor en las mujeres checas con antecedentes de síndrome de ovario poliquístico en comparación con la población general. Aunque estas mujeres también tenían una mayor prevalencia de DM2, los factores de riesgo cardiovascular restantes eran comparables con el resto de la población, cuestionando si el SOP es un factor de riesgo independiente para la enfermedad de las arterias coronarias. Con base en estos hallazgos, la Sociedad de Exceso de Andrógenos y SOP reconoció que las mujeres con SOP tienen un riesgo moderado a alto de ECV, dependiendo de la presencia de otros factores de riesgo.

Estos y otros estudios apoyan que el exceso de andrógenos está implicado directa o indirectamente en casi todos los mecanismos propuestos para explicar el mayor riesgo de ECV en el SOP.

Conclusión

El exceso de andrógenos juega un papel fundamental en el aumento del riesgo de disfunción metabólica en mujeres con SOP. Actualmente, no existen opciones terapéuticas específicas de la enfermedad disponibles para modificar el riesgo metabólico en mujeres con SOP, y los tratamientos se limitan al uso de agentes sensibilizantes a la insulina, antihipertensivos y agentes reductores de lípidos. Las directrices de consenso han reconocido sistemáticamente la necesidad de identificar nuevos biomarcadores y terapias para el riesgo metabólico en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, y es probable que la focalización en el exceso de andrógenos representa la vía terapéutica futura más prometedora. Con el papel emergente de la subclase de andrógenos C11-oxi C19 menos caracterizada, es importante establecer los orígenes y las funciones de los andrógenos específicos en la fisiopatología metabólica para identificar posibles terapéuticas. En la actualidad, existe una sólida justificación para las terapias dirigidas a la síntesis de andrógenos o la acción para mejorar el riesgo metabólico en mujeres con SOP.



MARIA PAULA PACCAGNELLA