

**Palabras clave**

Angiotensina II, obesidad, leptina, dihidrotestosterona, estrés oxidativo.

**Abreviaturas utilizadas**

**ANG II:** angiotensina II  
**ECA:** enzima convertidora de angiotensina  
**PA:** presión arterial  
**SHR:** ratas espontáneamente hipertensas  
**SOP:** síndrome ovárico poliquístico  
**SRA:** sistema renina-angiotensina  
**TFG:** tasa de filtración glomerular  
**TNF- $\alpha$ :** factor de necrosis tumoral alfa

**Síntesis Inicial**

El síndrome ovárico poliquístico es uno de los trastornos de reproducción más frecuentes. Puede comenzar en la menarca y prolongarse durante toda la vida de una mujer. Las mujeres con síndrome ovárico poliquístico no solo son infértiles, sino que presentan síntomas de resistencia a la insulina y presión arterial elevada. Además, estas mujeres tienen mayor riesgo de tener enfermedades cardiovasculares en etapas posteriores de la vida: menopausia y posmenopausia. En esta revisión se tratarán los mecanismos posibles por los que la presión arterial es elevada en mujeres con síndrome ovárico poliquístico sobre la base de estudios en animales.

**INTRODUCCIÓN**

El SOP fue descrito por primera vez por Stein y Levanthal en el año 1934,<sup>1</sup> y es el trastorno endocrinológico más frecuente en mujeres en edad fértil, afecta entre el 5 y 10% de esta población.<sup>2</sup> El SOP a menudo comienza con la menarca en adolescentes, y también se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular al momento del diagnóstico del SOP y en etapas posteriores de la vida. La PA elevada, un hallazgo frecuente en mujeres que padecen SOP, es uno de los factores de riesgo principales para la enfermedad cardiovascular. Aún no se han esclarecido los mecanismos responsables de la PA elevada en la mujer. En este capítulo trataremos de explicar la causa de esta alteración mediante estudios experimentales y clínicos.

**CARACTERÍSTICAS DE MUJERES CON SOP**

En los últimos años se realizaron numerosos estudios sobre el SOP. Solamente en el primer semestre del 2012 se registraron 256 estudios experimentales y clínicos sobre SOP en la

base de datos de PUBMED. El criterio más importante para el diagnóstico de SOP es un aumento clínico o bioquímico de los andrógenos, oligoanovulación y la morfología ovárica poliquística.<sup>3</sup> Sin embargo, se considera que la presencia de uno o varios de estos síntomas, por definición, constituye un criterio posible de SOP.<sup>3</sup> Por ejemplo, en un estudio con un gran número de mujeres con hiperandrogenismo, el 72,1% de estas mujeres tenían SOP.<sup>4</sup> De las mujeres que padecían de hirsutismo, el 78,4% tenían SOP.<sup>8</sup> En mujeres con trastornos menstruales y ovulatorios, el porcentaje de mujeres con SOP fue de 27,1%.<sup>3</sup> Finalmente, entre el 20-30% de las mujeres en edad fértil presentaron ovarios poliquísticos, pero solo 20% de estas mujeres tienen SOP, lo que es tres veces mayor que en una población general.<sup>3</sup>

Las mujeres que padecen SOP tienen un mayor riesgo de carcinoma de endometrio (3 veces mayor),<sup>10</sup> obesidad (incidencia del 50%),<sup>3</sup> diabetes de tipo 2 e insulinoresistencia (incidencia del 50-70%) e hiperleptinemia (incidencia del 70%).<sup>3,4</sup> Con frecuencia, presentan hipertensión y enfermedades cardiovasculares.<sup>3</sup> La presencia de SOP tiene una implicancia genética o de

antecedentes familiares, ya que las hermanas o hijas de mujeres con SOP son más propensas a tener este síndrome.<sup>3</sup> Los mecanismos de la manifestación de SOP no son claros, y tampoco se han esclarecido los mecanismos que conllevan a un mayor riesgo de hipertensión y enfermedades cardiovasculares.

## MODELOS EXPERIMENTALES DE SOP

En estos estudios, los mecanismos responsables de las enfermedades cardiovasculares del SOP no se han esclarecido, en parte debido a la falta de un modelo experimental que presente, de forma adecuada, los síntomas que se encuentran en una mujer con SOP. Las monas Rhesus androgenizadas en etapa prenatal mostraron muchas de las características, aunque son difíciles de estudiar y su costo de manutención es elevado.<sup>5</sup> A menudo se han utilizado ovejas para estudios de reproducción (en los que se incluye el estudio del SOP), aunque también tiene sus limitaciones.

Se evaluó el SOP en modelo en roedores en dos revisiones recientes que proveen información acerca de la utilidad de este modelo y sus potenciales desventajas.<sup>5,6</sup> Por ejemplo, se han descrito estudios de los ovarios poliquísticos que inducen estradiol mediante valerato, pero los niveles de testosterona en plasma eran menores en las ratas tratadas que en las ratas control. Además, las ratas tratadas no presentaron sensibilidad a la insulina.<sup>7</sup> Según Shi y colaboradores, las ratas JCR: LA-cp manifiestan características del SOP, como la obesidad, insulinoresistencia y niveles de testosterona plasmática elevados. Sin embargo, ese modelo tiene un defecto con respecto al gen ObR, que conlleva a una pérdida de la función de los receptores de leptina.<sup>8</sup> Por lo tanto, en este tipo de modelo experimental no se puede estudiar una evaluación de un posible rol de la leptina que origine algunas de las características del SOP, como la activación simpática.

Dado que el aumento de andrógenos tiene un rol principal en la etiología, tanto en problemas de infertilidad como de anomalías metabólicas en mujeres con SOP, Manneras y colaboradores desarrollaron un modelo en el que se administraron bajas dosis de dihidrotestosterona en ratas jóvenes Wistar.<sup>9</sup> Estos investigadores caracterizaron los cambios ováricos que se producen en este modelo y hallaron que el tratamiento con dihidrotestosterona aumentaba el número de folículos quísticos. Dado que el exceso de andrógenos es un importante componente del síndrome ovárico poliquístico, utilizamos una modificación de este modelo hiperandrogénico con el fin de evaluar sus características metabólicas, presión arterial y función renal.<sup>10</sup>

## POTENCIALES MECANISMOS RESPONSABLES DE LA HIPERTENSIÓN Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN LA MUJER Y EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE SOP DE RATA

Al usar un modelo experimental de SOP de ratas hiperandrogénicas se caracterizaron algunas de las consecuencias

cardiovasculares.<sup>10</sup> Generalmente, a las ratas hembras jóvenes Sprague Dawley se les administra dihidrotestosterona (pellets de 7,5mg/90 días de liberación) a las 4-5 semanas de vida y luego son estudiadas a las 14-16 semanas. Los pellets de dihidrotestosterona triplicaron la dihidrotestosterona plasmática, un nivel que concuerda con los niveles de andrógenos en mujeres con SOP. La PA en ratas tratadas con dihidrotestosterona aumentó 10-15 mm Hg.<sup>10</sup>

Con el fin de identificar posibles mecanismos por los que los andrógenos puedan causar hipertensión en este modelo, nosotros observamos que las ratas tratadas con dihidrotestosterona presentaron características de síndrome metabólico e inflamación.<sup>10</sup> Además, la expresión del ARNm intrarrenal de los componentes del SRA eran elevados.<sup>10</sup> También se midieron las expresiones de las subunidades de la NADPH oxidasa, un productor de estrés oxidativo, y observamos que la expresión de muchas de las subunidades NADPH oxidasa habían aumentado en la corteza renal de las ratas hembras hiperandrogénicas. Estos hallazgos concuerdan con los estudios hechos en mujeres con SOP. Aquellas mujeres presentaban aumento en el estrés oxidativo que se manifiesta por el aumento de las concentraciones de malondialdehído.<sup>11</sup> Estos investigadores también observaron que la atorvastatina disminuye los niveles de malondialdehído en las mujeres con SOP.

Tal como ocurrió en las ratas de nuestro estudio, la similitud que tienen con las mujeres con SOP es que presentaron una elevada presión arterial. Los mecanismos responsables todavía no son claros. En todos los tipos de hipertensión que se han estudiado hasta la fecha se observaron los defectos en la habilidad renal de excretar sal y agua. Por consiguiente, se evaluaron la función renal, la excreción urinaria de proteínas y albúmina y el índice de esclerosis glomerular. Observamos que la dihidrotestosterona causa un leve aumento en la TFG.<sup>10</sup> Es posible que el aumento en la glucosa en circulación en ratas hembras hiperandrogénicas pueda incrementar la TFG. Además, tanto los individuos como los animales con aumento de peso también muestran un aumento en la TFG y, por consiguiente, el aumento de peso y la dihidrotestosterona pudieron haber participado en el incremento de la TFG.

Observamos también que la dihidrotestosterona en ratas hembras triplicó la excreción de la proteína urinaria y quintuplicó la excreción urinaria de albúmina comparado con las ratas control.<sup>10</sup> Es posible que el aumento de la presión arterial con dihidrotestosterona haya favorecido el incremento de la excreción urinaria de proteínas y albúmina, pero dado que hubo una leve lesión glomerular en las ratas hembras hiperandrogénicas,<sup>10</sup> es probable que tanto el daño renal como la presión arterial elevada hayan contribuido a la proteinuria y la albuminuria.

Generalmente, las mujeres con SOP presentan insulinoresistencia aun en ausencia de una obesidad evidente. Diamanti-Kandarakis informó que entre 50-70% de las mujeres con SOP tenían insulinoresistencia.<sup>2</sup> Además, los transexuales (de mujer a hombre) que recibían una dosis alta de andrógenos tuvieron una incidencia elevada de tener SOP y

síndrome metabólico.<sup>12</sup> En las ratas estudiadas, observamos que la dihidrotestosterona causó un incremento en la ingesta de alimentos y un incremento en el peso corporal en ratas hembras hiperandrogenémicas.<sup>10</sup> Desafortunadamente, no se midió la presión arterial cuando las ratas alcanzaron a las 14-16 semanas de vida. Por consiguiente, desconocemos si el aumento de la presión arterial con dihidrotestosterona reflejó el aumento de peso. Sin embargo, se ha observado con anterioridad que el aumento de peso aumenta la presión arterial. Junto con el incremento de peso, observamos un aumento en la glucosa en sangre, en la insulina y en anormalidades en la prueba de tolerancia oral a la glucosa, todos indicadores de insulinoresistencia. Además, la dihidrotestosterona provocó un aumento de colesterol y leptina.<sup>10</sup> Estos factores son característicos del síndrome metabólico, sumado al aumento de peso y a la hipertensión.

Los mecanismos por los cuales la obesidad aumenta la presión arterial no se han esclarecido. Sin embargo, hay evidencia de que el aumento de peso y la grasa visceral (tal como se observó en las ratas hembras hiperandrogenémicas) conlleva el aumento de la leptina (que también se observó en ratas hembras hiperandrogenémicas), que activa el receptor de melanocortina 4 en el hipotálamo, lo cual produce una activación simpática.<sup>13</sup> Las mujeres con SOP tienen una actividad simpática elevada.<sup>2</sup> Manneras y colaboradores y Stener-Victorin también observaron que hubo un incremento de la actividad simpática en un modelo de SOP de ratas Wistar.<sup>7</sup>

En algunos casos, se observó que el TNF- $\alpha$  aumentaba la presión arterial. Los niveles altos de TNF- $\alpha$ , como se observan en la sepsis o en el shock endotóxico, están asociados con una disminución en la presión arterial. LaMarca y colaboradores observaron que si se administran infusiones de TNF- $\alpha$  en bajas dosis en ratas ovariectomizadas llenas de estradiol o progesterona, la presión arterial no aumenta.<sup>14</sup> En ratas normales preñadas se observaron aspectos similares. Sin embargo, en las ratas preñadas en las que el TNF- $\alpha$  aumentó de forma similar, como en el modelo hipertensivo de presión de la perfusión uterina reducida (etanercept), el receptor soluble de TNF- $\alpha$  redujo la presión arterial.<sup>15</sup> Se necesitarán realizar estudios para determinar si el incremento de TNF- $\alpha$  que se observó en las ratas hembras hiperandrogenémicas favorece a la hipertensión de estas.

Otro mecanismo por el cual los andrógenos pueden aumentar la presión arterial es mediante la activación del SRA. En mujeres con SOP se activa el SRA, y el telmisartan (un antagonista del receptor AT1) reduce la presión arterial.<sup>16, 17</sup> Observamos que la expresión del ARNm angiotensinógeno incrementó diez veces en ratas hembras hiperandrogenémicas.<sup>10</sup> Esto concuerda con estudios anteriores en ratas en los que se observa que los andrógenos estimulan la síntesis intrarrenal del angiotensinógeno.<sup>18</sup> Observamos también que la síntesis de la ECA aumentó con dihidrotestosterona.<sup>10</sup> Por el contrario, hubo una disminución en la expresión del receptor AT1 tanto en la corteza como en la médula en las ratas hembras tratadas con dihidrotestosterona. El aumento de la ANG II puede disminuir la expresión del receptor AT1,

pero incrementar la ECA.<sup>19</sup> Hay evidencias de que el estradiol aumenta la expresión del receptor AT1,<sup>20</sup> no así los andrógenos.<sup>21</sup> Sin embargo, no hubo diferencias en los niveles de estradiol entre las ratas hembras hiperandrogenémicas y las ratas control. Por consiguiente, la ANG II puede aumentar en las ratas hembras hiperandrogenémicas. Todavía no se ha medido la expresión de proteínas de los componentes del SRA, por lo tanto no se puede estar seguro de que los niveles de ANG II aumenten. Se necesitarán realizar estudios a futuro para confirmar esta hipótesis.

Otro de los mecanismos por los que se puede incrementar la presión arterial con dihidrotestosterona en ratas es mediante el aumento del estrés oxidativo. Observamos que la dihidrotestosterona incrementa la expresión de las subunidades NADPH oxidasa.<sup>10</sup> También, se observó que la ANG II aumenta el estrés oxidativo y la expresión intrarrenal de las subunidades NADPH oxidasa.<sup>22</sup> Por consiguiente, un aumento en la ANG II con dihidrotestosterona pudo haber incrementado la expresión de las subunidades NADPH oxidasa. No obstante, nuestros estudios actuales no han podido llegar a una conclusión con respecto a si hubo un incremento en el estrés oxidativo en ratas hembras hiperandrogenémicas, debido a que los niveles de excreción de nitrato/nitrito (un índice del óxido nítrico que debería disminuir como el estrés oxidativo y aumentar superóxido) no diferían de las ratas control. Por lo tanto, se necesitarán realizar más estudios con antioxidantes e inhibidores específicos de NADPH oxidasa con el fin de determinar si el estrés oxidativo tiene un rol en el origen de la hipertensión en ratas hembras hiperandrogenémicas. Todos los investigadores hemos observado que el estrés oxidativo es importante en cuanto a la etiología de la hipertensión en ratas macho SHRe hipertensas y en las ratas Dahl sal sensibles.<sup>23</sup> Sin embargo, no se pudo respaldar un rol del estrés oxidativo con respecto al control de la presión arterial en estos tipos de ratas.<sup>24</sup>

## DIFERENCIAS EN EL SEXO Y EN EL GÉNERO EN RELACIÓN A LAS RESPUESTAS A LOS ANDRÓGENOS

Es importante destacar que los andrógenos en hombres tienen diferentes efectos que en mujeres. Por ejemplo, cuando existe un aumento de andrógenos en hombres se lo relaciona con aumentos en la masa corporal magra y no con un aumento en la grasa visceral, como se observó en las ratas hembras hiperandrogenémicas. Además, en el varón, una reducción en los niveles de andrógenos se asocia con obesidad y características de síndrome metabólico y resistencia insulínica,<sup>25</sup> no con un aumento en andrógenos, como ocurre en las mujeres con SOP y en las ratas hiperandrogenémicas de nuestro estudio. Los suplementos de andrógenos en hombres mejoraron la insulinoresistencia.<sup>25</sup> La disminución de los andrógenos en hombres se la asocia con la inflamación que se puede reducir con suplementos de andrógenos.<sup>26</sup> Por el contrario, las mujeres con SOP presentan un incremento en citoquinas inflamatorias e inflamación,<sup>27</sup> y las ratas hem-

bras hiperandrogénicas de este estudio presentaron un aumento de TNF- $\alpha$ .<sup>10</sup> Por consiguiente, mientras la disminución de andrógenos en hombres se asocia a insulinorresistencia, diabetes de tipo II, hipertensión y enfermedades renales, en las ratas hembras hiperandrogénicas generan estas características cuando hay un incremento de andrógenos. Aún no resulta claro por qué se manifiestan estas diferencias en los géneros en respuesta a los andrógenos; tema que merece mayor estudio.

## RESUMEN

El SOP es uno de los trastornos de reproducción más frecuentes en la mujer. y predispone a la mujer a trastornos cardiovasculares, como la PA elevada. En la menopausia, las mujeres con SOP tienen un riesgo elevado de tener una enfermedad cardiovascular a una edad temprana. El uso de modelos experimentales de SOP permitirá descubrir los mecanismos responsables de la PA elevada para mejorar la salud de la mujer, así como su calidad de vida.

## Agradecimientos

Los autores desean agradecer el apoyo brindado por RO1s HL66072, HL69194 y PO1 HL51971 y la American Heart Association Scientific Development Award #0830239N.

## Bibliografía sugerida

- Stein, I.F. y Levanthal, M.L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-191.
- Diamanti-Kandarakis, E. Polycystic ovarian syndrome; pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Exp Rev Mol Med* 2008; 10: 1-21.
- Azziz, R.; Carmina, D., Dewailly D y col. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91: 456-488.
- Azziz, R.; Sanchez, L.A., Knochenhauer ES y col. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrin Metab* 2004; 89: 453-462.
- Walters, K.A.; Allan, C.M. y Handelsman, D.J. Rodent models for human polycystic ovary syndrome. *Biol Reprod* 2012; 86 1-12.
- Shi, D. y Vine, D.F. Animal models of polycystic ovary syndrome: a focused review of rodent models in relationship to clinic phenotypes and cardiometabolic risk. *Fertil Steril* 2012; 98:185-193.
- Stener-Victorin, E.; Ploj, K.; Larsson, B.M. Holmang, A. Rats with steroid-induced polycystic ovaries develop hypertension and increased sympathetic nervous system activity. *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 3: 44-55.
- Shi, D.; Dyck, M.K., Uwiera RRE, Russel JC, Proctor SD, Vine DF. A unique rodent model of cardiometabolic risk associated with the metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome. *Endocrinol* 2009; 150: 4425-4436.
- Manneras, L.; Cajander, S., Holmang A y col. A new rat model exhibiting both ovarian and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol* 2007; 148: 3781-3791.
- Yanes, L.L.; Romero, D.G., Moulana, M y col. Cardiovascular-renal and metabolic characterization of a rat model of polycystic ovary syndrome. *Gender Med* 2011; 8:103-115.
- Sathyapalan, T.; Shepherd, J, Coady AM, Kilpatrick ES, Atkin SLA-torvastatin reduces malondialdehyde concentrations inpatients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3951-3955.
- Baba, T.; Endo, T., Honnma H y col. Association between polycystic ovary syndrome and female-to-male transsexuality. *Hum Reprod* 2006; 22: 1011-1016.
- Hall, J.E. Pathophysiology of obesity hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 139-147.
- LaMarca, B.D.; Chandler, D.L., Grubbs L y col. Role of sex steroids in modulating tumor necrosis factor alpha-induced changes in vascular function and blood pressure. *Am J Hypertens* 2007; 20: 1216-1221.
- LaMarca, B.D.; Speed, J., Fournier L y col. Hypertension in response to chronic reductions in uterine perfusion in pregnant rats: effect of tumor necrosis factor-alpha blockade. *Hypertension* 2008; 52: 1161-1171.
- Jensterle, M.; Janez, A., Vrtovec B y col. Decreased androgen levels and improved menstrual pattern after angiotensin II receptor antagonist telmisartan treatment in four hypertensive patients with PCOS. *Croat Med J* 2007; 48: 864-870.
- Diamanti-Kandarakis, E. Economou FN, Livadas S y col. Hyperreninemia characterizing women with PCOS improves after metformin therapy. *Kid Blood Press Res* 2009; 32: 24-31.
- Chen, Y.F.; Naftilan, A.J. Oparil, S. Androgen-Dependent Angiotensinogen and Renin Messenger RNA Expression in Hypertensive Rats. *Hypertension* 1992; 19: 456-463.
- Nickenig, G.; Strehlow, K., Baumer AT y col. Negative feedback regulation of reactive oxygen species on AT1 receptor gene expression. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 795-803.
- Nickenig, G.; Baumer, A.T., Grohe C y col. Estrogen Modulates AT1 Receptor Gene Expression in Vitro and in Vivo. *Circulation* 1998; 97: 2197-2201.
- Song, J.; Kost, C.K. Jr. Martin, D.S. Androgens augment renal vascular responses to Ang II in New Zealand genetically hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290: R1608-R1615.
- Rajagopalan, K.; Kurz, S., Munzel T y col. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996; 97: 1916-1923.
- Yanes, L.L.; Romero, D.G., Iliescu R y col. Systemic arterial pressure response to two weeks of Tempol therapy in SHR: involvement of NO, the RAS, and oxidative stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R903-R908.
- Sartori-Valinotti, J.C., Iliescu, R, Fortepiani LA, Yanes LL, Reckelhoff JF. Sex differences in oxidative stress and the impact on blood pressure control and cardiovascular disease. *Clin Exp Pharm Physiol* 2007; 34: 938-945.
- Stanworth, R.D. y Jones, T.H. Testosterone in obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Front Horm Res* 2009; 37: 74-90.
- Malkin, C.J.; Pugh, P.J, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3313-3318.
- Tarkun, I.; Arslan, B.C. Canturk Z, Turemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with PCOS: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5592-5596.