

Polycystic ovary syndrome and environmental toxins

Rutkowska A, Diamanti-Kandarakis E.. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins.. Fertility and Sterility, Volume 106, Issue 4, 948 - 958. 2016

Resumen realizado por Dra Mariana Obaya

HZA Manuel Belgrano

Este trabajo se centra principalmente en el posible papel de las toxinas ambientales más comunes y estudiadas en la patogénesis del síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Definición del síndrome de ovario poliquístico.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es el trastorno endocrino más común, heterogéneo en mujeres en edad reproductiva. Su prevalencia se estima entre 5 y 10 %. El hiperandrogenismo es una característica clave de esta endocrinopatía que contribuye a los fenotipos clínicos y desregulación de la fertilidad. La mayoría de las mujeres con SOP tienen resistencia a la insulina, lo que puede conducir al desarrollo de la obesidad. El SOP se caracteriza por adiposidad central y el perfil de trastornos metabólicos similares a los observados en el síndrome metabólico.

La fisiopatología de esta endocrinopatía aún no está clara; sin embargo, la heterogeneidad de sus características sugiere que los factores genéticos y ambientales y el estilo de vida son de importancia científica y clínica.

Productos químicos disruptores endocrinos

Los productos químicos disruptores endocrinos (DE) son “sustancias o mezclas exógenas que alteran las funciones del sistema endocrino y, en consecuencia, causan efectos adversos en un organismo intacto o su progenie o poblaciones”. Actualmente se sospecha que casi 800 sustancias químicas desempeñan un papel negativo en la alteración hormonal. Es un grupo heterogéneo de moléculas con un alto potencial para interactuar directamente con los receptores hormonales (p. Ej., estrógenos, andrógenos, tiroideos) como agonistas, antagonistas, que desencadenan diferentes vías moleculares. Algunos DE pueden afectar las proteínas involucradas en el transporte de hormonas, como la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y por lo tanto, interrumpir el suministro de hormonas endógenas a las células objetivo. Su estructura molecular generalmente consiste en un grupo fenol y puede poseer la sustitución del grupo halógeno por cloro y bromo; por lo tanto,

puede imitar fácilmente las hormonas esteroides e interferir con la síntesis, secreción, transporte, metabolismo, acción de unión o eliminación de las hormonas naturales que circulan en la sangre, que están presentes en el cuerpo y son responsables de la homeostasis, la reproducción y el proceso de desarrollo.

La afinidad de los receptores hormonales por los DE suele ser mucho menor que por los ligandos naturales.

El momento de la exposición a los DE durante la vida útil parece ser crucial para la gravedad de los efectos biológicos, ya que los organismos más jóvenes son más sensibles y más susceptibles a la acción de los DE.

El hígado juega un papel esencial en el metabolismo de los DE y su excreción. La enzima hepática más importante es la uridina difosfato- glucuronosil transferasa (UDP GT).

Los DE se han detectado en fluidos biológicos como sueros, orina, líquido amniótico y leche materna. Algunos persisten en el cuerpo durante mucho tiempo, como los contaminantes (COP) y algunos (por ejemplo pesticidas) se metabolizan rápidamente y se eliminan del organismo, aunque la exposición crónica puede conducir a la bioacumulación.

Productos finales de glicación avanzada

Los productos finales de glicación avanzada (AGE) también llamados glicotoxinas son moléculas proinflamatorias que se derivan de la glicación no enzimática y la oxidación de proteínas y lípidos (reacción de Maillard) o se absorben de fuentes exógenas. Todos los AGE pueden interactuar con los receptores de la superficie celular llamados RAGE (receptor para AGE), que actúan como receptores de transducción de señales que desencadenan la activación de afecciones proinflamatorias y el estrés oxidativo.

Exposición dietética y ambiental a EDC y AGE.

Los DE más comunes se liberan de productos industriales, domésticos y de consumo. Los alimentos envasados en latas, plástico, cosméticos, ropa, muebles, juguetes y muchos otros productos de uso diario contienen plastificantes (BPA, bisfenol). El tiempo de exposición a los DE es crucial para la intensidad de los efectos adversos para la salud.

Una dieta que contenga altas cantidades de alimentos procesados por calor o productos altamente procesados, especialmente con alto contenido de azúcar puede aumentar significativamente la exposición a estas glicotoxinas.

Tiempo de exposición a factores ambientales en fenotipos SOP

El impacto más fuerte ocurre después de la exposición durante el desarrollo fetal temprano, de manera consistente con los DE que influyen directamente en la células del feto en crecimiento o que afectan indirectamente el medio hormonal crucial para la programación fetal. La exposición de una madre (generación F0) a DE como ftalatos y BPA ha provocado efectos adversos para la salud hasta la tercera generación (generación F3). (Figura 1).

Factores ambientales y trastornos hormonales

Existen dos posibles mecanismos de impacto de DE en la ovulación femenina: directamente a nivel de la gónada femenina e indirectamente a través de alteraciones de alteraciones del eje hipotalámico- pituitario- ovárico. La presencia de niveles más altos de BPA en el líquido folicular de las mujeres con SOP y su impacto negativo en las células de la granulosa, lo que lleva a una disminución de la expresión de la aromatasa y la síntesis de estradiol.

Impacto de las toxinas ambientales en la esteroidogénesis

En cultivos de la teca- intersticiales y granulosa de rata, el BPA aumenta significativamente los niveles de testosterona (T) y progesterona al aumentar la expresión de varias enzimas esteroidogénicas clave del citocromo p450. Existe una correlación positiva entre el nivel de BPA en suero y los niveles elevados de andrógenos, como T total, T libre, androstenediona y DHEA, en mujeres con PCOS. El BPA también puede desplazar a T de SHBG y así aumentar el índice de andrógenos libres. (Figura 2)

Obesidad

Existen amplios datos de estudios in vitro, animales y humanos que respaldan el papel de estas glicotoxinas en la fisiopatología de la obesidad. Se ha descrito la correlación positiva entre los niveles de AGE en suero y la relación cintura-cadera. Un índice de masa corporal más alto se correlaciona con niveles más bajos de RAGE soluble, lo que resulta en una disminución de AGE. Estos parámetros desfavorables potencian el proceso inflamatorio

observado en la obesidad y agravan los componentes del síndrome metabólico que están presentes en algunas obesas y mujeres con SOP.

Los DE pertenecen a los “obesógenos” más conocidos o sospechosos y alteran inapropiadamente la homeostasis de los lípidos y almacenamientos de grasas, alteran el equilibrio energético y promueven la acumulación de grasa y la obesidad.

Resistencia a la insulina

El BPA puede desempeñar un papel en el desarrollo de resistencia a la insulina en la obesidad infantil, principalmente a través de la disminución de la secreción de adiponectina, que promueve afecciones inflamatorias y aumenta en gran medida el riesgo de DM2 y desarrollo de CVD. Otros posibles mecanismos de acción de AGE en la patogénesis de la resistencia a la insulina se encuentran en el estrés oxidativo y la inflamación inducidos por el AGE, y la glicación de proteínas disminuye significativamente la sensibilidad a la insulina.

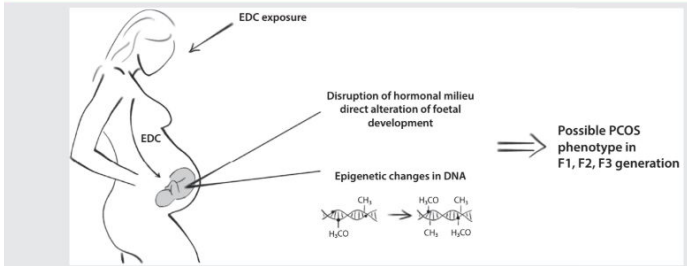


Figura 1

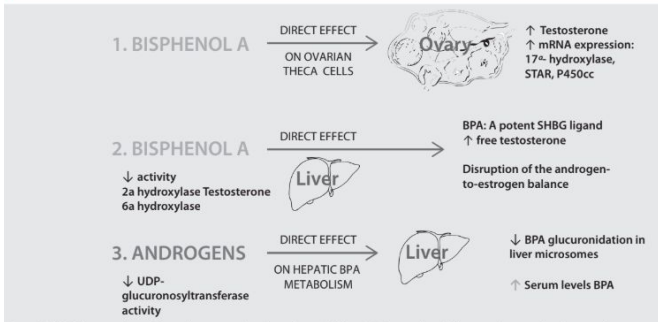


Figura 2

Mariana Obaya
HZA Manuel Belgrano