

Sindromul ovarelor polichistice. Fertilitatea ca dovadă a echilibrului energetic

Polycystic ovarian syndrome. Fertility as evidence of energy balance

Monica
Făgărășanu¹,
Bogdan
Panaite²,
Roxana Bodea³,
Dan Udrea¹,
Monica Cîrstoiu¹

1. Departamentul
de Obstetrică-Ginecologie
al Spitalului Universitar
de Urgență București

2. Departamentul
de Ginecologie
al Spitalului Universitar
de Urgență Militar Central
București

3. Departamentul
de Obstetrică-Ginecologie
al Spitalului Clinic
de Obstetrică și Ginecologie
"Prof. Dr. Panait Sârbru"

Correspondență:
Monica Făgărășanu
e-mail: mona.fagarasanu@
yahoo.com

Abstract

At the present day, polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most frequent gynecologic endocrinopathy affecting women of reproductive age (4-12%). The first data about PCOS, in 1921, described it as „the diabetes of the bearded woman”. The recognition of the association between hyperandrogenism („the beard”) and a alteration of carbohydrate metabolism („diabetes”) focused the attention of the research community in this area. In actual terms, PCOS encompassed a heterogeneous condition associating gynecologic, metabolic, mental and obstetrical complications. The key substrate underlying these various complications is represented by high plasmatic insulin levels that reflect high peripheral insulin resistance. Patients affected by PCOS, even within the normal weight range, demonstrate high peripheral insulin resistance, obesity acting as an aggravating factor. Excess tissular lipids lead to high peripheral insulin resistance, or, as is the case of genetic susceptibility of PCOS, amplify it. Adipose tissue deposited preferentially in the abdominal region, apparent by an increased waist, increases the insulin resistance and decreases the frequency of ovulatory events. Modern fast-food disrupts the metabolic balance by increasing the anabolic component and disturbing the hormonal environment. The human body is thus under great metabolic stress that affects the reproductive function. It seems that any alteration in energy balance, either anabolic or catabolic, has direct impact on fertility.

Keywords: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, energy balance, abdominal obesity, fertility

Rezumat

În prezent, sindromul ovarelor polichistice (SOP) este cea mai frecventă endocrinopatie ginecologică din cadrul categoriei femeilor de vârstă reproductivă, afectând aproximativ 4-12%. Primele date despre SOP au apărut în 1921, fiind caracterizat inițial „diabetul femeii cu barbă”. Recunoașterea asocierii hiperandrogenismului („barbă”) cu o tulburare a metabolismului carbohidraților („diabet”) a stârmit interesul comunității medicale și, implicit, cercetările în această direcție. În termeni actuali, SOP reprezintă un tablou clinic heterogen ce asociază manifestări ginecologice, metabolice, mentale și complicații obstetricale. Substratul cheie al acestor manifestări diverse este hiperinsulinemia plasmatică ce reflectă rezistența periferică la insulină. Pacientele SOP, chiar cele cu greutate normală, prezintă rezistență crescută la insulina de tip intrinsec, aceasta fiind mult amplificată de asocierea obezității. Excesul de lipide la nivel tisular provoacă rezistența periferică la insulină sau, în cazul susceptibilității genetice pentru SOP, o agravează. Țesutul adipos acumulat preponderent în regiunea abdominală, evidențiat prin circumferința crescută a taliei, crește direct proporțional rezistența periferică la insulină a pacientelor și scade frecvența evenimentelor ovulatorii. Alimentația modernă tinde să încline balanța spre un metabolism de abundență, anabolic, ce perturbă echilibrul hormonal. Organismul este supus unui stres metabolic ridicat ce are ca rezultat afectarea capacității reproductive. Perturbarea echilibrului energetic al metabolismului, fie preponderent anabolic, fie catabolic, are consecințe directe asupra fertilității.

Cuvinte-cheie: sindromul ovarelor polichistice, rezistența la insulină, echilibru energetic, obezitate abdominală, fertilitate

1. Istoric

În prezent, sindromul ovarelor polichistice (SOP) este cea mai frecventă endocrinopatie ginecologică din cadrul categoriei femeilor de vârstă reproductivă, afectând aproximativ 4-12%⁽¹⁾. Înainte de descrierea acestei afecțiuni o să menționăm primele date care au ajutat la definirea tabloului clinic al SOP.

Primele descrieri ale acestui sindrom au apărut încă din anul 1921 în articolul scris de Achard și Thiers, în care aceștia îl denumesc „diabetul femeii cu barbă”^(2,3). Recunoașterea asocierii hiperandrogenismului („barbă”) cu o tulburare a metabolismului carbohidraților („diabet”) a stârmit interesul comunității medicale și implicit cercetările în această direcție. Studii ulterioare au menționat apariția frecventă a leziunii cutanate „*acantosis nigricans*” la aceste paciente^(3,4). În același

timp, a fost sugerată etiologia genetică a sindromului datorită afectării unor paciente gemene identice⁽⁵⁾. De asemenea, s-a observat prezența unor grade ridicate de rezistență la insulină însoțite de hiperinsulinemie compensatorie⁽⁶⁾. Rezistența la insulină se definește ca fiind inabilitatea metabolică de a scădea glicemia prin intermediul insulinei. Altfel spus, insulina devine ineficientă la nivel celular, fiind nevoie de o cantitate crescută pentru a îndeplini aceeași sarcină, și anume scăderea glicemiei după masă. Revenind la ideea „diabetul femeii cu barbă”, același grup a confirmat biochimic observațiile inițiale, demonstrând o relație pozitivă liniară între nivelurile sangvine crescute de insulină și androgeni^(3,6). S-a emis ipoteza unei posibile relații de cauzalitate. Din punct de vedere morfologic, examinarea ecografică a ovarelor a identificat elemente caracteristice: insule de celule tecale

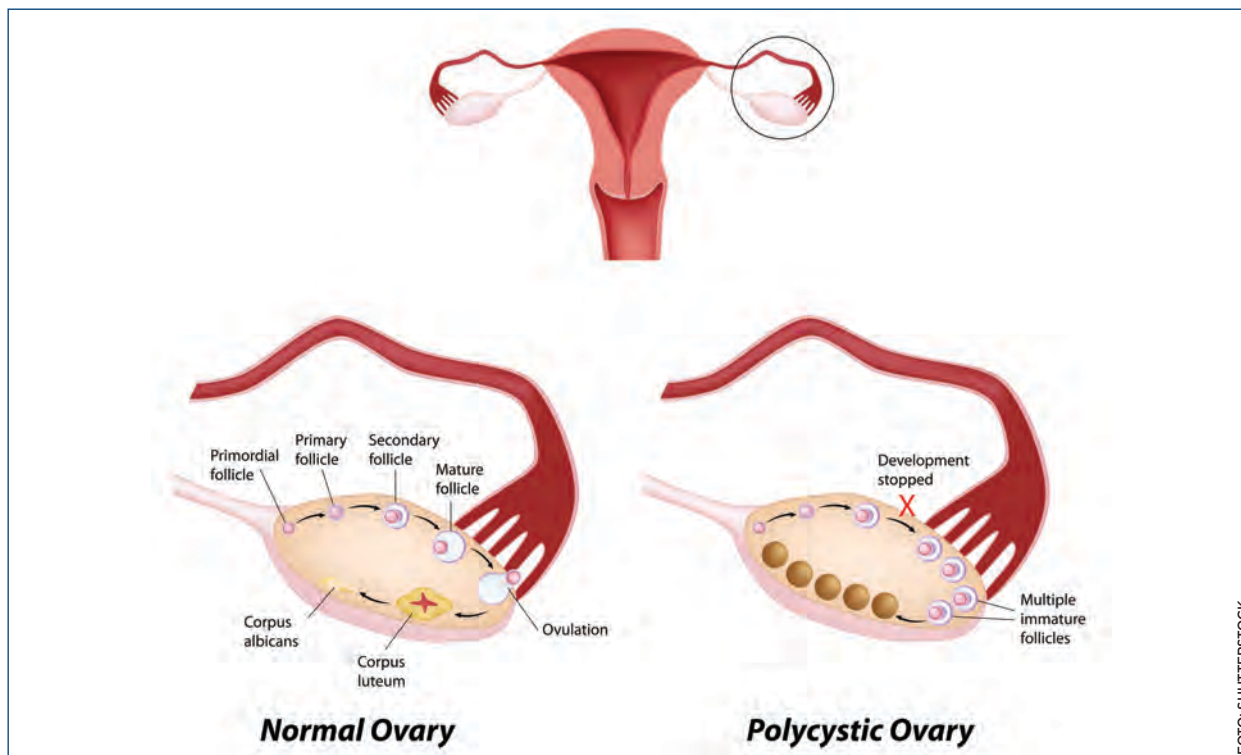


FOTO: SHUTTERSTOCK

luteinizate în stroma ovariană⁽³⁾. Astfel, studiile efectuate de-a lungul timpului conturează un tablou clinic complex al SOP, cu morbidități atât metabolice, cât și reproductive. De asemenea, pornind de tabloul clinic evident al “femeii cu barbă” care a folosit ca un bun semnal de alarmă, un set standardizat de criterii diagnostice a permis includerea în SOP a unor paciente ce prezentau manifestări clinice subtile.

2. Criterii de diagnostic

Conferința din 2003 din Rotterdam, Olanda, a redefinit criteriile de diagnostic a SOP⁽¹⁾. Astfel, în momentul actual, diagnosticarea unei paciente cu SOP necesită prezența a cel puțin două din următoarele trei condiții:

- oligo/anovulație;
- semne clinice sau biochimice de hiperandrogenism;
- ovare polichistice la examinarea ecografică.

Menționăm că diagnosticul SOP este “de excludere”, deoarece există alte etiologii care determină aceste tulburări. Investigații suplimentare sunt necesare pentru a exclude cauze precum: hiperplazie congenitală de suprarenală, hiperprolactinemia și tumori secretante de androgeni⁽¹⁾.

Scăderea frecvenței evenimentelor ovulatorii (oligo-ovulație) sau lipsa acestora (anovulație) se manifestă clinic prin menstruații neregulate. Hiperandrogenismul reprezintă un nivel excesiv de hormoni androgeni, consecința fiind în mod firesc o tendință de virilizare a femeii. Printre semnele clinice ale acestei anomalii se numără:

- hirsutismul sau pilozitate facială și corporală în exces (de la câteva fire deranjante la barbă organizată), de tip masculin;
- acnee seboreică;

- dezvoltare musculară excesivă și hipertrofie a clitorisului;

- alopecie androgenică (căderea părului scalpului);
- voce îngroșată, gravă.

Redefinirea criteriilor din 2003 a lărgit limitele includerii pacienților în acest tablou clinic, cu includerea unui criteriu în plus, și anume aspectul ecografic al ovarelor. Ovarile polichistice examinate ecografic se caracterizează prin prezența a 12 sau mai multe chisturi foliculare subcapsulare (diametrul între 2-9 mm) sau volum ovarian crescut (>10 ml) sau ambele⁽¹⁾. Anterior, în 1990, Institutul Național al Sănătății din SUA stabilise doar primele două criterii de includere, cu un tablou clinic tipic caracterizat de hiperandrogenism și anovulație cronică⁽⁷⁾.

3. Forme atipice ale sindromului ovarelor polichistice

Pe măsură ce se descoperă cazuri atipice de SOP, ce prezintă, de exemplu, doar un singur criteriu de diagnostic, există controverse în legătură cu aceste norme stabilite în Rotterdam în 2003^(8,9). Substratul acestor controverse este reprezentat de posibilitatea ca aceste forme subtile să mascheze un stadiu evolutiv precoce care, fără evaluare de specialitate, vor evolua în timp spre SOP tipic⁽¹⁰⁾. Într-adevăr, se aplică și în cazul de față zicala general valabilă “prevenția este mai bună decât tratamentul” existând beneficii ale prevenției atât din punct de vedere social, medical, cât și financiar. O depistare a SOP în stadiile precoce ar fi posibilă atât prin creșterea gradului de informare a populației feminine, așa cum ne propunem în acest articol, cât și printr-o angajare activă în măsuri de prevenire și controale regulate.

Sindromul HAIRAN este o afecțiune rară, frecvent considerată o formă extremă de SOP, caracterizată prin hiperandrogenism sever sau chiar virilizare evidentă clinic (hirsutism excesiv, clitoromegalie, voce îngroșată, comportament cu tendințe agresive). De asemenea, există un grad mult mai ridicat de rezistență la insulină și leziuni *acantosis nigricans* severe¹).

4. Manifestări clinice

SOP se asociază cu manifestări ginecologice, metabolice, mentale și complicații obstetricale. Printre **manifestările ginecologice**, așa cum am menționat anterior, se numără oligo/anovulația însoțită de tulburări ale menstruației, hiperandrogenismul și infertilitatea. Din punct de vedere **metabolic**, SOP se asociază cu rezistența la insulină, diabetul zaharat II, obezitatea, sindromul metabolic, ateroscleroza și implicatele boli cardiovasculare^(10,11). Complicațiile **obstetricale** includ avortul în primul trimestru de sarcină, diabetul gestațional și hipertensiunea arterială^(10,12). În plan **psihologic**, pacientele cu SOP prezintă diferite grade de depresie și anxietate, tulburări ce afectează dramatic calitatea vieții acestor femei^(10,13).

5. Mecanism. Rezistența periferică la insulină

Substratul-cheie al acestor manifestări diverse este hiperinsulinemia plasmatică ce reflectă rezistența periferică la insulină. Mecanismul prin care crește nivelul bazal al insulinei plasmatică cât și stimularea insulinică exagerată după o încărcare glucidică orală (testul de toleranță la glucoză) sunt secundare unei rate secretorii pancreatice crescute. În timp, celulele beta pancreatice ce produc insulina în exces devin disfuncționale într-o relație direct proporțională cu rezistența periferică la insulină⁽¹⁰⁾. Pe de altă parte, hiperinsulinemia stimulează secreția ovariană de androgeni și scade secreția hepatică a globulinei care leagă hormonii sexuali (SHBG)⁽¹⁾. Scăderea SHBG crește nivelul hormonilor sexuali liberi, aceștia din urmă fiind cei activi metabolic⁽¹⁴⁾. Rezultatul va fi un nivel plasmatic crescut de androgeni ce provoacă mare parte din semnele și simptomele SOP.

Rezistența la insulină este un factor etiopatogenic cheie fiind prezent la majoritatea pacientelor SOP. Datorită unei rezistențe metabolice crescute, pacientele SOP tind să fie supraponderale sau obeze, câștigul ponderal situându-se în special în regiunea abdominală⁽¹⁵⁾. Pe de altă parte, țesutul adipos în exces ce caracterizează statusul obez reprezintă de asemenea un factor etiologic independent în dezvoltarea rezistenței la insulină. Apare o întrebare implicită: rezistența la insulină este cauzată de obezitatea ce însoțește deseori SOP sau este un factor intrinsec al SOP? S-a emis ipoteza conform căreia pacientele SOP, chiar cele cu greutate normală, prezintă rezistență intrinsecă la insulină, aceasta fiind mult amplificată de asocierea statusului obez⁽¹⁶⁾.

6. Riscul metabolic se măsoară în circumferința taliei

Manifestările diverse ale SOP, cu semne și simptome de severitate diferită, conturează o condiție patologică heterogenă. Criteriile diagnostice, menționate anterior, aparțin

manifestărilor reproductive ale sindromului, indiferent de prezența sau severitatea semnelor metabolice⁽¹⁰⁾. Atunci când este prezent, riscul metabolic implică complicații redutabile pe termen lung precum diabetul zaharat II, sindromul metabolic și boli cardiovasculare^(17,18,19). Impactul obstetrical al riscului metabolic al SOP se reflectă în încadrarea unei eventuale sarcini în categoria celor cu risc obstetrical crescut. Riscul ar însemna dezvoltarea pe parcursul sarcinii a diabetului gestațional și al hipertensiunii arteriale^(10,12).

Deoarece tulburările metabolice nu sunt incluse în criteriile diagnostice, acestea fiind totuși inerente evoluției SOP, se ridică întrebarea dacă există elemente clinice sugestive pentru dezvoltarea în timp a complicațiilor metabolice?

■ Rezistența la insulină, de exemplu, crește semnificativ riscul metabolic pe termen lung.

■ Greutatea pacientei este un alt factor care influențează evoluția metabolică. Țesutul adipos excesiv are un efect sinergistic, crescând mult gradul rezistenței la insulină și implicit riscul altor complicații^(10,20).

Susținând această idee, au fost efectuate studii care au evaluat greutatea corporală și corelarea acesteia cu diferiți markeri biochimici ce indică riscul metabolic. Pacientele incluse în studii prezentau grade diferite de afectare ginecologică, unele prezentând un tablou clinic tipic al SOP (conform criteriilor de diagnostic stabilite în Rotterdam 2003), altele un tablou clinic al SOP atipic (de exemplu: ovulație regulată/hiperandrogenism sau anovulație cronică/fără hiperandrogenism)⁽¹⁰⁾. Rezultatele obținute au fost inconsistente atunci când a fost măsurată greutatea corporală totală măsurată prin IMC (indicele de masă corporală). Conform unor studii, parametrii biochimici studiați au fost similari între paciente cu aceeași greutate - glicemia à jeun⁽²¹⁾, rezistența la insulină^(21,22,23), profilul lipidic și istoricul familial de boli cardiovasculare și diabet zaharat⁽²²⁾. În contrast, alte surse au arătat că greutatea corporală totală nu se corelează fidel cu parametrii biochimici studiați^(24,25). Explicația acestor rezultate inconsistente a venit odată cu evaluarea unei noi variabile în măsurarea greutății corporale și anume - distribuția țesutului adipos. Se pot diferenția două tipuri de obezitate în funcție de acumularea preferențială a țesutului adipos, tipul abdominal sau visceral (formă de „măr”) și cel total (formă de „pară”)⁽¹⁰⁾.

Obezitatea abdominală se poate cuantifica clinic prin simpla măsurare a taliei pacientei sau prin măsurători extrem de precise precum DEXA (absorbțimetria cu fascicul dual de raze X). Rezultatele obținute în funcție de acest nou parametru au fost clare, circumferința taliei corelându-se pozitiv cu nivelul insulinei sangvine și implicit cu gradul de rezistență la insulină⁽²⁶⁾. Mai mult, alți autori au comparat paciente cu aceeași greutate corporală, dar diferențiate în funcție de evenimentele ovulatorii, un grup cu ovulație prezentă și altul fără ovulație. Ovulația s-a corelat pozitiv cu nivelul scăzut de țesut adipos abdominal măsurat prin DEXA și gradul scăzut de rezistență la insulină⁽²⁷⁾. Simplificând, țesutul adipos acumulat preponderent în regiunea abdominală, evidențiat prin cir-

cumferința crescută a taliei, a crescut direct proporțional rezistența la insulină a pacientelor și a scăzut frecvența evenimentelor ovulatorii⁽¹⁰⁾.

7. Insulina și metabolismul abundenței nutritive

Din punct de vedere evoluționist, încercarea organismelor de a supraviețui și a se adapta într-un mediu înconjurător deseori nefavorabil a ajutat la selecția unor mecanisme flexibile care să asigure funcțiile vitale necesare perpetuării speciei. Ansamblul acestor mecanisme flexibile necesare păstrării viabilității unui organism este reprezentat de metabolism. Definit ca setul de reacții chimice ce permit creșterea, reproducerea și adaptarea la mediu, are la bază numeroși factori enzimatici și hormonal. Deoarece sursele de hrană nu erau constant disponibile, o situație rar întâlnită în societatea modernă, s-au dezvoltat mecanisme care să asigure energia atât în situații de abundență, cât și de lipsă: anabolice și catabolice. Anabolismul folosește energia ca să construiască structuri celulare complexe prin asamblarea unor unități moleculare mici, în opoziție cu catabolismul care eliberează energia păstrată în structurile celulare complexe, asigurând astfel un echilibru energetic. Pe scurt, anabolismul transformă energia nutrițională într-o formă conservabilă pentru a fi folosită apoi în momentele lipsite de resurse când catabolismul o va folosi.

Alimentația modernă tinde să încline balanța spre un metabolism de abundență, anabolic, ce perturbă echilibrul hormonal. Sedentarismul și disponibilitatea excesivă a resurselor alimentare acționează ca factori favorizanți ai obezității. Insulina este un hormon anabolic, transformând excesul de nutrienți într-o formă conservabilă de energie, țesutul adipos. Excesul de lipide la nivel tisular provoacă rezistența periferică la insulină sau, în cazul susceptibilității genetice pentru SOP, o agravează⁽²⁸⁾. Astfel, scena este pregătită pentru repercusiunile reproductive, metabolice, obstetricale și psihice ale acestui cerc vicios. Organismul este supus unui stres metabolic ridicat ce are ca rezultat afectarea capacității reproductive. O situație similară se întâlnește și în cazul amenoreei hipotalamice funcționale, cauzată de anorexia nervoasă sau de efortul fizic excesiv al sportivelor de performanță, ce se poate defini ca fiind un dezechilibru catabolic ce reprimă funcția reproductivă.

8. Fertilitatea ca dovadă a echilibrului energetic

În concluzie, sub influența unui stres extrem, nefavorabil procreării, dezvoltarea unor astfel de mecanisme adaptogene permite inhibarea reversibilă a funcției reproductive. Astfel, perturbarea echilibrului energetic al metabolismului, fie preponderent anabolic, fie catabolic, are consecințe directe asupra capacității de reproducere. ■

Bibliografie

1. J. Schaffer, Halvorson L., Hoffman B., Bradshaw K., Schorge J. Williams Gynecology, prima ediție. 2009.
2. Achard C., Thiers J. Le virilisme pileire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barb). Bull Acad Natl Med 86:51-64. 1921.
3. Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis. Endocrine Reviews 18(6): 774-800. 1997.
4. Kierland R.R., Lakatos I., Szijarto L. Acanthosis nigricans: An analysis of data in twenty-two cases and a study of its frequency in necropsy material. J Invest Dermatol 9:299-305. 1947.
5. Barnes N.D., Palumbo P.J., Hayles A.M., Folgar H. Insulin resistance, skin changes and virilization: a recessively inherited syndrome possibly due to pineal gland dysfunction. Diabetologia 10:284-289. 1974.
6. Burghen G.A., Givens J.R., Kitabchi A.E. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab 50:113-116. 1980.
7. Dunaif A., Givens J.R., Haseltine F., Merriam G.R. The Polycystic Ovary Syndrome. Blackwell Scientific, Cambridge, MA. 1992.
8. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. J Clin Endocrinol Metab. 91:781-785. 2006.
9. Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. J Clin Endocrinol Metab. 91:786-789. 2006.
10. Moran L. and Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. Human Reproduction Update, Vol.15, No.4 pp. 477-488. 2009.
11. Shaw L.J., Bairey Merz C.N., Azziz R., Stanczyk F.Z., Sopko G., Braunstein G.D., Kelsey S.F., Kip K.E., Cooper-Dehoff R.M., Johnson B.D. et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. J Clin Endocrinol Metab. 93:1276-1284. 2008.
12. Boomsma C.M., Eijkemans M.J., Hughes E.G., Visser G.H., Fauser B.C., Macklon N.S. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 12:673-683. 2006.
13. Himelein M.J., Thatcher S.S. Polycystic ovary syndrome and mental health: a review. Obstet Gynecol Surv. 61:723-732. 2006.
14. Diamanti-Kandaraki E., Papavassiliou A.G. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Trends Mol Med. 12:324-332. 2006.
15. Escobar-Morreale H.F., San Millan J.L. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. Trends Endocrinol Metab. 18:266-272. 2007.
16. Teede H., Hutchison S.K., Zoungas S. The management of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Trends Endocrinol Metab. 18:273-279. 2007.
17. Rutter M.K., Meigs J.B., Sullivan L.M., D'Agostino R.B. Sr, Wilson P.W. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and incident cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. Diabetes. 54:3252-3257. 2005.
18. Lehto S., Ronnemaa T., Pyorala K., Laakso M. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with Type II diabetes. Diabetologia. 43:148-155. 2000.
19. Lundgren H., Bengtsson C., Blohme G., Lapidus L., Waldenstrom J. Fasting serum insulin concentration and early insulin response as risk determinants for developing diabetes. Diabet Med. 7:407-413. 1990.
20. Carmina E., Chu M.C., Longo R.A., Rini G.B., Lobo R.A. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. J Clin Endocrinol Metab. 90:2545-2549. 2005.
21. Diamanti-Kandaraki E., Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. Clin Endocrinol (Oxf). 7:735-742. 2007.
22. Shroff R., Syrop C.H., Davis W., Van Voorhis B.J., Dokras A. Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria. Fertil Steril. 88:1389-1395. 2007.
23. Kauffman R.P., Baker T.E., Baker V.M., DiMarino P., Castracane V.D. Endocrine and metabolic differences among phenotypic expressions of polycystic ovary syndrome according to the 2003 Rotterdam consensus criteria. Am J Obstet Gynecol. 198:670.e1-670.e7; discussion 670.e7-670.e10. 2008.
24. Robinson S., Kiddy D., Gelding S.V., Willis D., Nithyananthan R., Bush A., Johnston D.G., Franks S. The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. Clin Endocrinol (Oxf). 39:351-355. 1993.
25. Carmina E., Longo A., Lobo R.A. Does ovarian blood flow distinguish between ovulatory and anovulatory patients with polycystic ovary syndrome? Am J Obstet Gynecol. 189:1283-1286. 2003.
26. Dewailly D., Catteau-Jonard S., Reyss A.C., Leroy M., Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab. 91:3922-3927. 2006.
27. Carmina E., Bucchieri S., Mansueto P., Rini G., Ferin M., Lobo R.A. Circulating levels of adipose products and differences in fat distribution in the ovulatory and anovulatory phenotypes of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2008.
28. Samuel V.T., Shulman G.I. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. Cell. Mar 2;148(5):852-71. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.017. 2012.