



# **INSULINORESISTENCIA A LO LARGO DE LA VIDA DE LA MUJER CON SOP**

**Dra. Teresa Sir-Petermann**  
Profesor Titular de Medicina

Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Dpto. de Medicina  
Occidente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Congreso ALOGIA 2011, Santiago de Chile

# INSULINO RESISTENCIA



La insulino resistencia (IR) es aquella condición en la cual la célula no reconoce la señal que le envía la insulina.

# IR EN CONDICIONES FISIOLÓGICAS A LO LARGO DE LA VIDA DE LA MUJER



Pubertad

Etapa  
Reproductiva



Climaterio



Senectud



Embarazo

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) se asocia a grados variables de resistencia insulínica, en más del 70% de los casos y forma parte del Síndrome Plurimetabólico de Reaven.

....Por lo tanto



*El SOP es un modelo de una condición patológica que cursa con insulinoresistencia*

# NUESTRA EXPERIENCIA

**Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo**  
**Departamento de Medicina Occidente**



**FACULTAD DE MEDICINA**  
UNIVERSIDAD DE CHILE

# IR EN EL SOP A LO LARGO DE LA VIDA DE LA MUJER



Niñez



Pubertad

Etapa  
Reproductiva



Etapa  
Reprod. tardía



Climaterio



Embarazo

**Niñez Pubertad**

# NIÑEZ



*J Clin Endocrinol Metab* 92:4637–4642, 2007

## Early Metabolic Derangements in Daughters of Women with Polycystic Ovary Syndrome

Teresa Sir-Petermann, Manuel Maliqueo, Ethel Codner, Bárbara Echiburú, Nicolás Crisosto, Virginia Pérez, Francisco Pérez-Bravo, and Fernando Cassorla

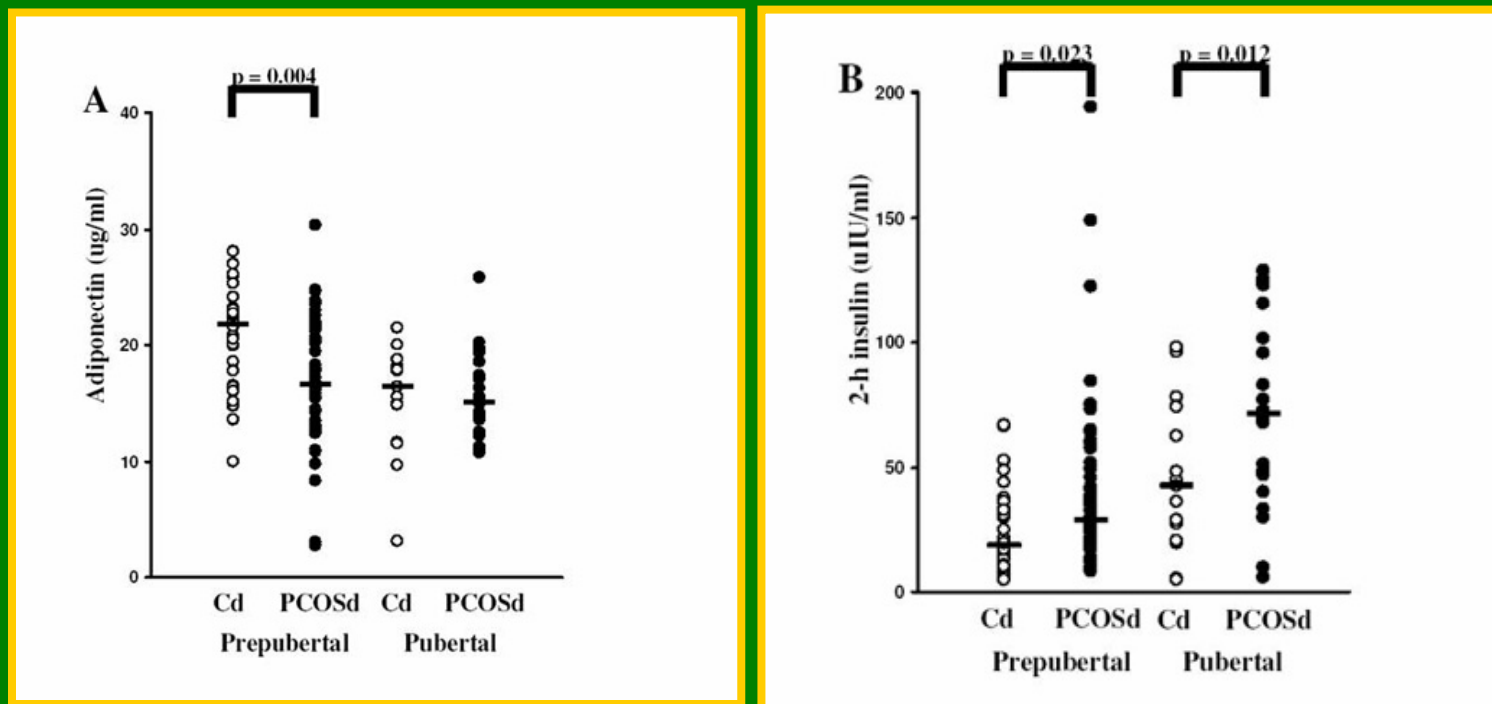
*Endocrinology and Metabolism Laboratory (T.S.-P., M.M., B.E., N.C., V.P.) and Institute of Maternal and Child Research (E.C., F.C.), School of Medicine, and Institute of Nutrition and Food Technology (F.P.-B.), University of Chile, Santiago 6640750, Chile*

Table 1.- Clinical characteristics of control daughters (Cd) and PCOS daughters (PCOSd).

	Prepubertal		Pubertal	
	Cd (n=32)	PCOSd (n=53)	Cd (n=17)	PCOSd (n=22)
Age (years)	6.0 (4.0 – 9.0)	6.0 (4.0 – 9.0)	12.4 (10.0 – 17.0)	12.5 (10.0 – 16.0)
Weight (kg)	23.3 (14.8 – 42.0)	22.5 (15.5 – 54.5)	44.0 (33.0 – 68.5)	55.7 (30.5 – 94.0)
Height (cm)	116.4 (101.0 – 150.0)	113.0 (98.0 – 143.0)	150.0 (138.0 – 162.0)	153.0 (131.0 – 167.0)
Weight SDS	0.9 (-0.7 – 3.0)	0.9 (-0.4 – 3.0)	0.7 (-0.2 – 2.0)	1.3 (-0.3 – 2.6)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	17.4 (14.0 – 23.0)	17.1 (14.0 – 26.7)	21.3 (16.1 – 26.7)	23.4 (17.0 – 33.7)
BMI SDS	1.0 (-1.2 – 2.7)	1.0 (-1.1 – 2.7)	1.1 (-0.3 – 1.8)	1.4 (-0.3 – 2.3)
WC (cm)	56.8 (45.0 – 74.0)	55.0 (47.0 – 85.0)	72.0 (60.0 – 88.0)	72.0 (57.0 – 98.0)
Waist to hip ratio	0.5 (0.4 – 0.6)	0.5 (0.4 – 0.6)	0.5 (0.4 – 0.6)	0.5 (0.4 – 0.6)
Birthweight (Kg)	3.3 (1.7 – 4.4)	3.3 (2.2 – 4.5)	3.3 (2.6 – 4.0)	3.2 (2.7 – 4.0)

Values are median and range.  
WC: Waist circumference

FIG. 1. Serum adiponectin (A) and 2-h insulin (B), concentrations in Cd and PCOSd during the prepubertal and pubertal periods. *Open circles*, Cd; *shaded circles*, PCOSd. The *bars* indicate the median value.



## Early Metabolic Derangements in Daughters of Women with Polycystic Ovary Syndrome

Teresa Sir-Petermann, Manuel Maliqueo, Ethel Codner, Bárbara Echiburú, Nicolás Crisosto, Virginia Pérez, Francisco Pérez-Bravo, and Fernando Cassorla

*Endocrinology and Metabolism Laboratory (T.S.-P., M.M., B.E., N.C., V.P.) and Institute of Maternal and Child Research (E.C., F.C.), School of Medicine, and Institute of Nutrition and Food Technology (F.P.-B.), University of Chile, Santiago 6640750, Chile*

**Conclusiones:** Algunas de las características metabólicas del SOP están presentes en hijas de mujeres con SOP previo al inicio del hiperandrogenismo. La adiponectina parece ser uno de los marcadores tempranos de disfunción metabólica en estas niñas. (*J Clin Endocrinol Metab* 92: 4637-4642, 2007)

# PUBERTAD



J Clin Endocrinol Metab, June 2009, 94(6):1923–1930

ORIGINAL ARTICLE

Endocrine Care

---

## **Metabolic and Reproductive Features before and during Puberty in Daughters of Women with Polycystic Ovary Syndrome**

Teresa Sir-Petermann, Ethel Codner, Virginia Pérez, Bárbara Echiburú, Manuel Maliqueo, Amanda Ladrón de Guevara, Jessica Preisler, Nicolás Crisosto, Fernando Sánchez, Fernando Cassorla, and Shalender Bhasin

Endocrinology and Metabolism Laboratory (T.S.-P., V.P., B.E., M.M., A.L.d.G., J.P., N.C., F.S.), West Division, and Institute of Maternal and Child Research (E.C., F.C.), School of Medicine, University of Chile, Santiago 8320000, Chile; and Boston University School of Medicine (S.B.), Boston Medical Center, Boston, Massachusetts 02118

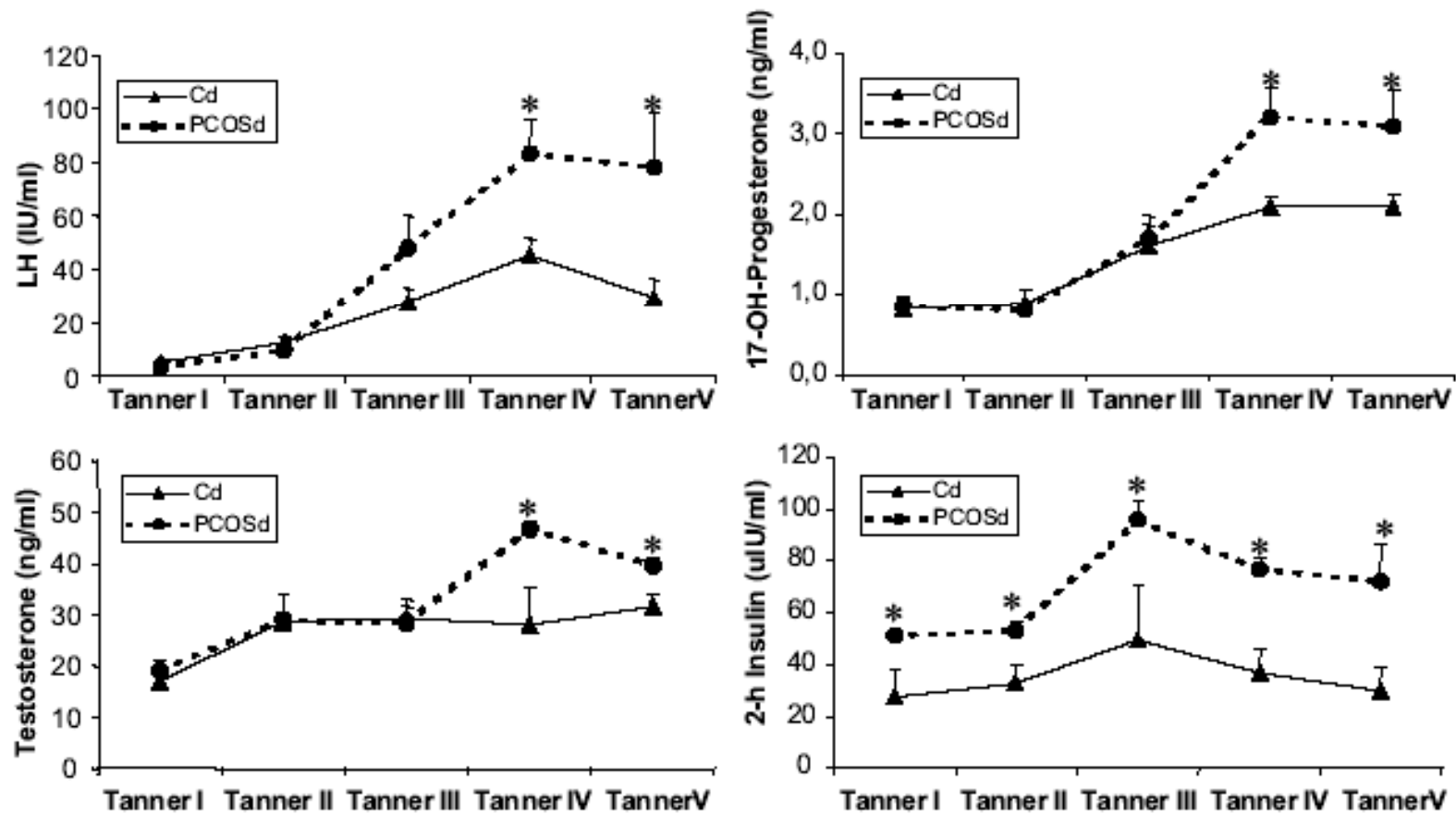
**TABLE 1.** Clinical characteristics of Cd and PCOSd during different Tanner stages

	Tanner I		Tanner II		Tanner III		Tanner IV		Tanner V	
	Cd (n = 20)	PCOSd (n = 30)	Cd (n = 15)	PCOSd (n = 13)	Cd (n = 19)	PCOSd (n = 21)	Cd (n = 16)	PCOSd (n = 20)	Cd (n = 14)	PCOSd (n = 15)
Age (yr)	8.5 ± 1.2	8.2 ± 0.9	9.7 ± 0.7	9.6 ± 1.0	10.7 ± 1.0	10.8 ± 1.5	12.0 ± 1.4	12.1 ± 1.5	13.2 ± 1.1	13.1 ± 1.7
Weight (kg)	31 ± 6	30 ± 7	39 ± 8	35 ± 7	44 ± 8	45 ± 14	51 ± 5	50 ± 11	55 ± 8	60 ± 17
Weight SDS	0.6 ± 0.9	0.8 ± 0.9	0.9 ± 0.8	0.4 ± 1.1	0.8 ± 0.8	0.8 ± 1.1	0.9 ± 0.6	0.7 ± 0.8	0.7 ± 0.8	1.1 ± 0.8
Height (cm)	130 ± 9	126 ± 8	139 ± 5	137 ± 8	145 ± 7	144 ± 9	153 ± 7	152 ± 7	154 ± 4	155 ± 7
Height SDS	-0.1 ± 1.0	0.1 ± 1.2	0.4 ± 0.9	0.1 ± 1.0	0.5 ± 0.9	0.9 ± 0.9	0.4 ± 1.2	0.1 ± 0.8	0.3 ± 0.9	0.1 ± 0.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19 ± 3	19 ± 3	20 ± 3	19 ± 3	21 ± 3	21 ± 4	22 ± 2	22 ± 3	23 ± 3	25 ± 5
BMI SDS	0.8 ± 1.0	1.1 ± 0.8	1.0 ± 0.8	0.6 ± 1.0	0.9 ± 0.7	0.9 ± 0.9	1.0 ± 0.4	0.8 ± 0.7	1.0 ± 0.6	1.3 ± 0.6
Waist circumference (cm)	61 ± 6	62 ± 9	67 ± 8	64 ± 9	70 ± 8	70 ± 12	70 ± 4	70 ± 7	71 ± 6	74 ± 9
WHR	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1
Birth weight (kg)	3.3 ± 0.4	3.2 ± 0.4	3.3 ± 0.5	3.3 ± 0.7	3.3 ± 0.4	3.3 ± 0.7	3.2 ± 0.3	3.3 ± 0.5	3.4 ± 0.3	3.2 ± 0.2
% Postmenarcheal	0	0	0	0	26.4	26.6	53.6	63.2	100	100
Ovarian volume (cm <sup>3</sup> )	2.6 ± 1.2	5.1 ± 4.9 <sup>a</sup>	2.9 ± 1.3	6.9 ± 5 <sup>a</sup>	3.1 ± 1.6	6.1 ± 2.2 <sup>a</sup>	6.1 ± 2.4	9.3 ± 4.2 <sup>a</sup>	6.9 ± 3.9	13.7 ± 4.4 <sup>a</sup>

Values are expressed as median ± SD.

<sup>a</sup>  $P < 0.05$  between Cd and PCOSd.

**FIG. 2.** LH, 17-OHP, and testosterone (LC-MS/MS) levels after stimulation with leuprolide acetate and the insulin levels after the glucose load (2-h) in PCOSd and Cd. Values are expressed as mean  $\pm$  SEM. \*,  $P < 0.05$ .



## **Metabolic and Reproductive Features before and during Puberty in Daughters of Women with Polycystic Ovary Syndrome**

Teresa Sir-Petermann, Ethel Codner, Virginia Pérez, Bárbara Echiburú, Manuel Maliqueo, Amanda Ladrón de Guevara, Jessica Preisler, Nicolás Crisosto, Fernando Sánchez, Fernando Cassorla, and Shalender Bhasin

Endocrinology and Metabolism Laboratory (T.S.-P., V.P., B.E., M.M., A.L.d.G., J.P., N.C., F.S.), West Division, and Institute of Maternal and Child Research (E.C., F.C.), School of Medicine, University of Chile, Santiago 8320000, Chile; and Boston University School of Medicine (S.B.), Boston Medical Center, Boston, Massachusetts 02118

**Conclusión:** El presente estudio indica que durante la pubertad, las hijas de mujeres con SOP muestran inicialmente algunos rasgos del síndrome tales como aumento de las concentraciones de LH, testosterona, 17-OHP, hiperinsulinemia y aumento del volumen ovárico. Obviamente, no todas las niñas tienen la totalidad de estas manifestaciones, no obstante algunas niñas exhiben todos estos rasgos mientras que otras sólo presentan uno de ellos. Tomando el hiperandrogenismo bioquímico como el principal criterio, 45% de las hijas SOP están afectadas en Tanner IV y un 60% en Tanner V. Consideramos que este estudio representa un esfuerzo significativo para dilucidar la ontogenia de las alteraciones metabólicas y reproductivas del SOP.

# CONCLUSIONES

- **Algunos rasgos metabólicos del SOP se presentan precozmente en estas niñas, y preceden el debut del hiperandrogenismo.**
- **La hiperinsulinemia y el aumento del volumen ovárico están presentes antes del inicio de la pubertad y persisten durante el desarrollo puberal.**
- **Las características bioquímicas del SOP se manifiestan durante la pubertad tardía (Tanner IV).**
- **Considerando el inicio precoz de las alteraciones, las hijas de mujeres con SOP podrían constituir un grupo de alto riesgo para el desarrollo de alteraciones metabólicas y reproductivas.**

# IR EN CONDICIONES PATOLÓGICAS A LO LARGO DE LA VIDA DE LA MUJER



Niñez



Pubertad

Etapa  
Reproductiva



Etapa  
Reprod tardía



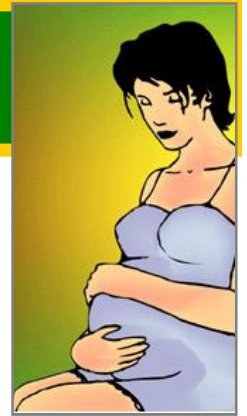
Climaterio



Embarazo

**Embarazo**

# SOP: Embarazo



■ Rev Med Chile 2007; 135: 1530-1538

## Síndrome de ovario poliquístico (SOP) y embarazo: Experiencia clínica

Ana Claudia Villarroel<sup>1</sup>, Bárbara Echiburú<sup>2a</sup>, Virginia Riesco<sup>1b</sup>, Manuel Maliqueo<sup>2a</sup>, Michael Cárcamo<sup>2d</sup>, Catalina Hitschfeld<sup>2</sup>, Fernando Sánchez<sup>2</sup>, María Paz del Solar<sup>2</sup> y Teresa Sir-Petermann<sup>2</sup>.

Human Reproduction Vol.22, No.7 pp. 1830-1836, 2007  
Advance Access publication on April 27, 2007

doi:10.1093/humrep/dem090

## Serum adiponectin and lipid concentrations in pregnant women with polycystic ovary syndrome

Teresa Sir-Petermann<sup>1,3</sup>, Bárbara Echiburú<sup>1</sup>, M Manuel Maliqueo<sup>1</sup>, Nicolas Crisosto<sup>1</sup>, Fernando Sánchez<sup>1</sup>, Catalina Hitschfeld<sup>1</sup>, Michel Cárcamo<sup>1</sup>, Pablo Amigo<sup>1</sup> and Francisco Pérez-Bravo<sup>2</sup>

Human Reproduction Vol.17, No.10 pp. 2573-2579, 2002

## Maternal serum androgens in pregnant women with polycystic ovarian syndrome: possible implications in prenatal androgenization

T.Sir-Petermann<sup>1,5</sup>, M.Maliqueo<sup>1</sup>, B.Angel<sup>1</sup>, H.E.Lara<sup>2</sup>, F.Pérez-Bravo<sup>3</sup> and S.E.Recab

Gynecological Endocrinology, Month 2010; 00(0): 1-5

informa  
healthcare

## Serological markers of autoimmunity in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a pilot study

FRANCISCO PÉREZ-BRAVO<sup>1</sup>, ELENA CARRASCO<sup>2</sup>, BÁRBARA ECHIBURÚ<sup>3</sup>, MANUEL MALIQUEO<sup>3</sup>, JAIME DIAZ<sup>2</sup>, & TERESA SIR-PETERMANN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Nutritional Genomics, Department of Nutrition, Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile, <sup>2</sup>Diabetes Unit, San Juan de Dios Hospital, School of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile, and <sup>3</sup>Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, San Juan de Dios Hospital, School of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile

# Las embarazadas con SOP presentan:

- ❖ Elevadas concentraciones de andrógenos.
- ❖ Mayores concentraciones de insulina y triglicéridos.
- ❖ Menores concentraciones de adiponectina.
- ❖ Exacerbación de la insulinoresistencia fisiológica del embarazo.



# IR EN CONDICIONES PATOLÓGICAS A LO LARGO DE LA VIDA DE LA MUJER



Niñez



Pubertad

Etapa  
Reproductiva



Etapa  
Reprod tardía



Climaterio



Embarazo

# Etapa reproductiva tardía



## SOP etapa Reproductiva Tardía: Características Clínicas

	<b>Controles (31)</b>	<b>SOP (31)</b>
Edad (años)	37.3 (35-40)	36.5 (35-40)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.8 (20.1-37.3)	28.3 (20.5-40.8)
Cintura (cm)	83 (66-108)	87 (71-111)
ICC	0.86 (0.73-1.02)	0.87 (0.75-0.96)
% Ferriman > 7	0	72 *
Paridad	2 (0-4)	1 (0-3)
Peso nacimiento (Kg)	3120 (2100-3800)	3244 (2100-3900)
Tabaco (%)	51	32

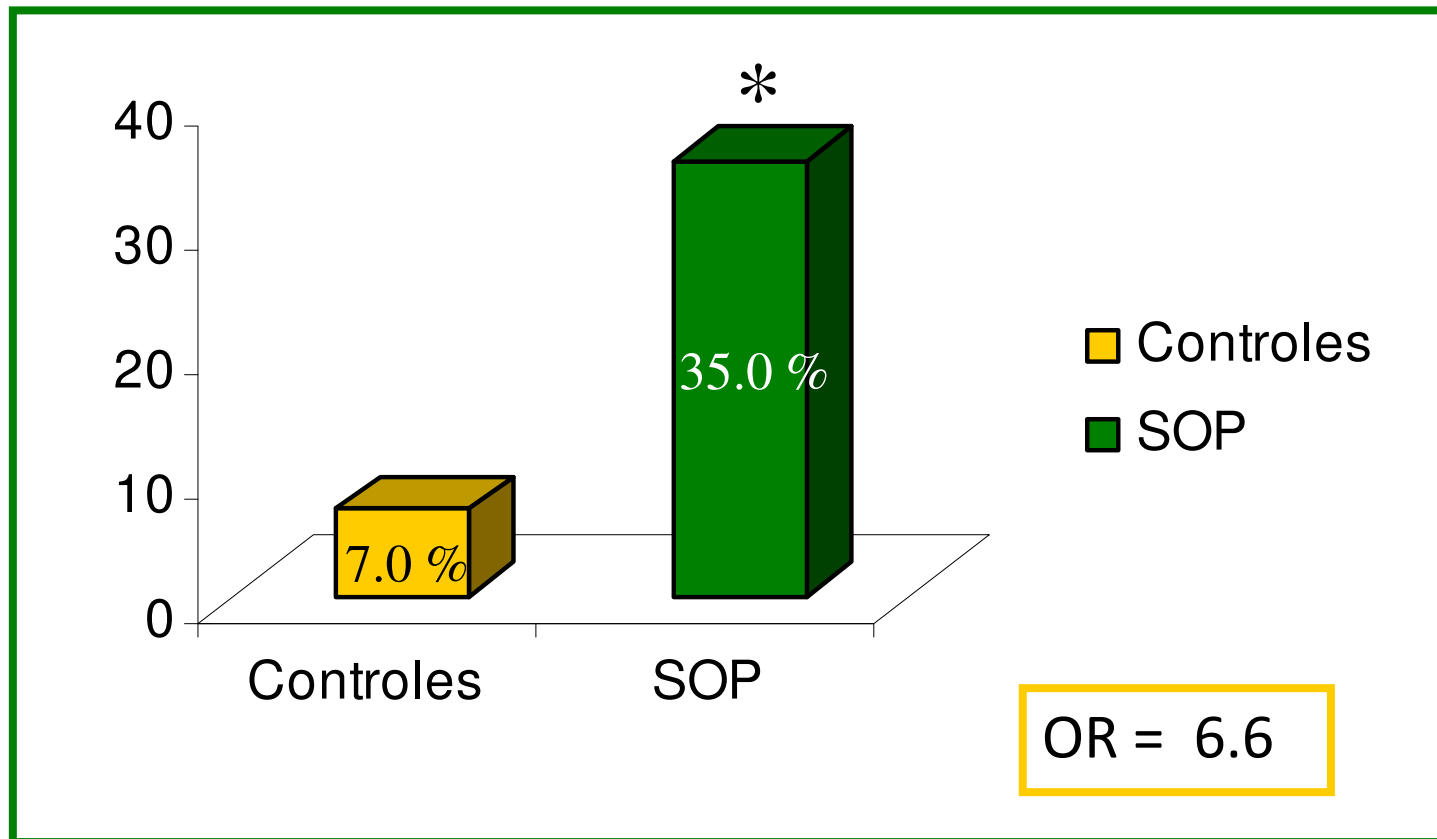
Valores expresados en promedio y rangos

# Porcentaje de alteraciones metabólicas en mujeres chilenas entre 35- 40 años

	Mujeres controles (n=31)	Mujeres SOP (n=31)
<i>Anormalidades metabólicas (%)</i>		
Hipertensión (>130/85)	4.8	17.4*
Cintura (>88 cm)	18.2	38.5*
Intolerancia a la glucosa (ayuno:>100; postcarga: >140)	0	31.9*
Hipercolesterolemia (>200)	12.5	31.9*
Colesterol LDL alto (>130)	12.5	45.5*
Colesterol HDL bajo (<50)	62.5	81.0
Hipertrigliceridemia (>150)	6.3	24.0*
◆ Síndrome metabólico	6.3	41.0*

Dra. Amanda Ladrón de Guevara. Proyecto SOCHED 2009-05.

# Porcentaje de síndrome metabólico en mujeres chilenas entre 35- 40 años



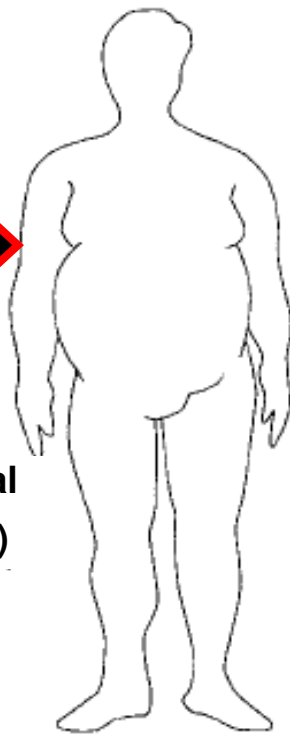
# Climaterio

## Ausencia de Estrógenos

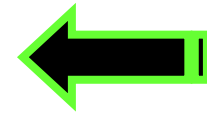
( Poelmann et al.  
Ann Inter Med 1995)



**Abdominal  
(androide)**



**Glúteos y  
muslos  
(ginecoide)**



## Presencia de Estrógenos

( Krotkiewski et al.  
J Clin Invest 1983)



- Aumento de la masa folicular y del tamaño ovárico
- Persistencia de elevados niveles de andrógenos
- Aumento de la grasa abdominal, mayor a lo esperado para la mujer normal durante la menopausia
- Agravación de las anomalías metabólicas comúnmente observadas en mujeres con SOP
- Probable mayor riesgo de enfermedad cardiovascular

# SÍNTESIS GENERAL

- ❖ La pubertad, el embarazo, la transición menopáusica y la senectud son etapas de la vida que cursan con insulinoresistencia fisiológica.
- ❖ El SOP es una patología endocrino-metabólica frecuente, que presenta una insulinoresistencia de base que se exacerba en dichas etapas.
- ❖ Además, en esta condición patológica, la insulinoresistencia se presenta antes de lo observado en la condición fisiológica (niñez vs pubertad y edad reproductiva tardía vs transición menopáusica).