



HUMN-UNC

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO A LO LARGO DE LA VIDA. QUÉ PASA EN LA PERIMENOPAUSIA?



**CURSO UNIVERSITARIO DE
FORMACIÓN EN CLIMATERIO**



**Córdoba
12 de mayo 2017**

**Dra. Fux Otta, Carolina
Dpto Endocrinología y Diabetes.**

**HUMN
-UNC-**

Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)

***D*efinición**

 **Disfunción endócrino metabólica compleja**
hiperandrogenismo
anovulación crónica
ovarios poliquísticos

-Polycystic Ovary Syndrome. Clinical Practice. NEJM, July 2016

Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)

 **Endocrinopatía ginecológica más frecuente**

 **80 % de infertilidad anovulatoria**

 **Base genética y epigenética**

-Consensus on women's health aspect of PCOS: The Amsterdam ESHRE/ASRM PCOS 3rd Consensus.

Fertil Steril, January 2012

-Polycystic Ovary Syndrome. Clinical Practice. NEJM, July 2016

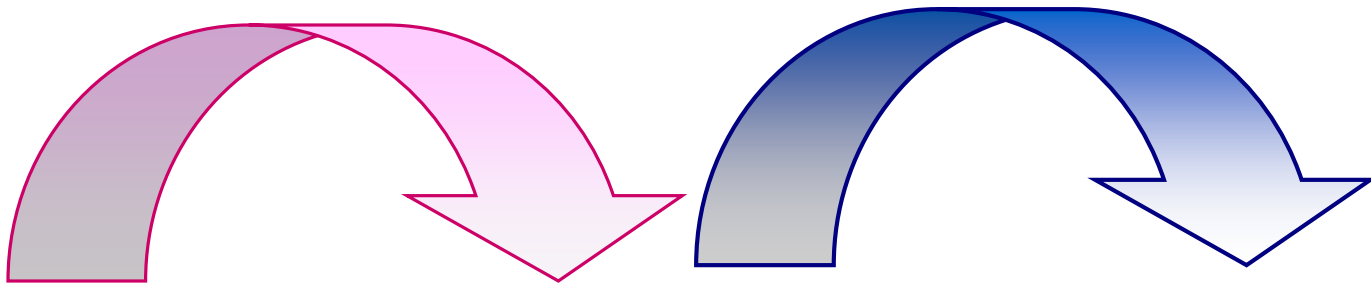


Herencia

- Aún no se ha encontrado un patrón hereditario particular
- Casos de agrupación familiar:
 - 35% de las madres
 - 40% de las hermanas de mujeres con SOP son afectadas

- Estudios realizados en grandes familias proponen la existencia de herencia AD
- Calvicie precoz masculina, el equivalente del SOP en varones

*E*volución en el estudio del SOP

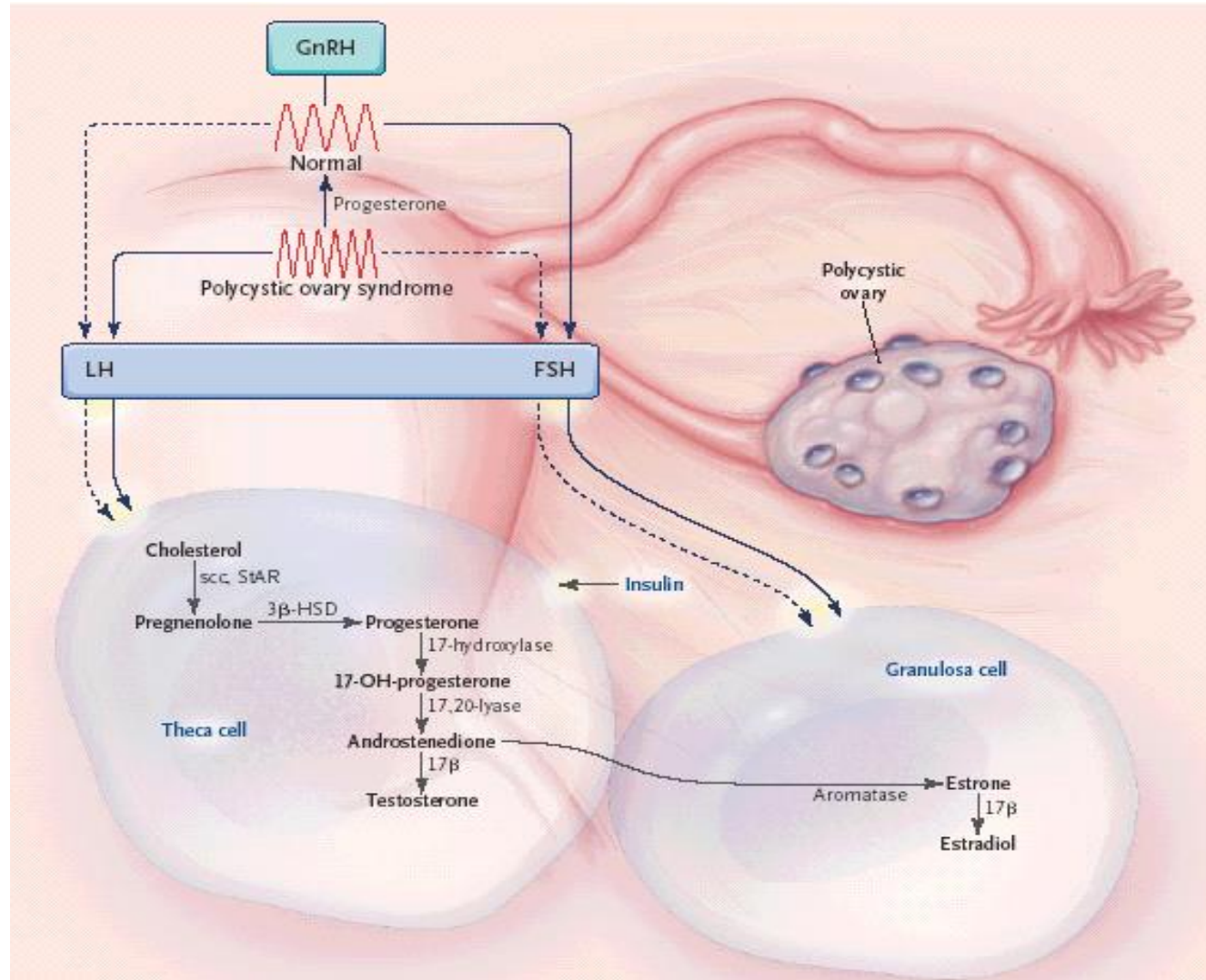


Etapa ginecológica
(teoría ovárica)

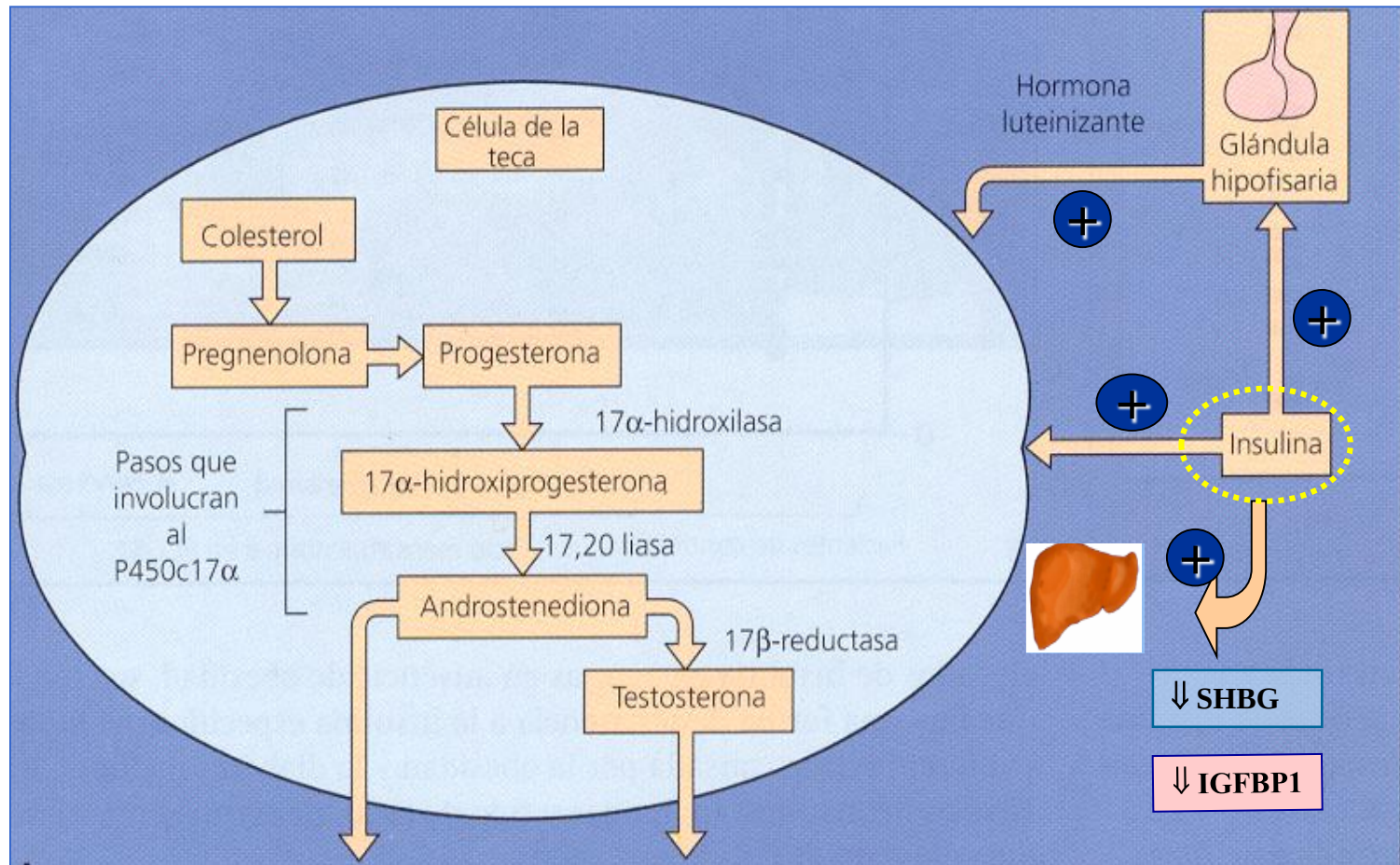
Etapa endócrina
(teoría hipotalámica)

Etapa metabólica
(teoría IR)

Etiopatogenia

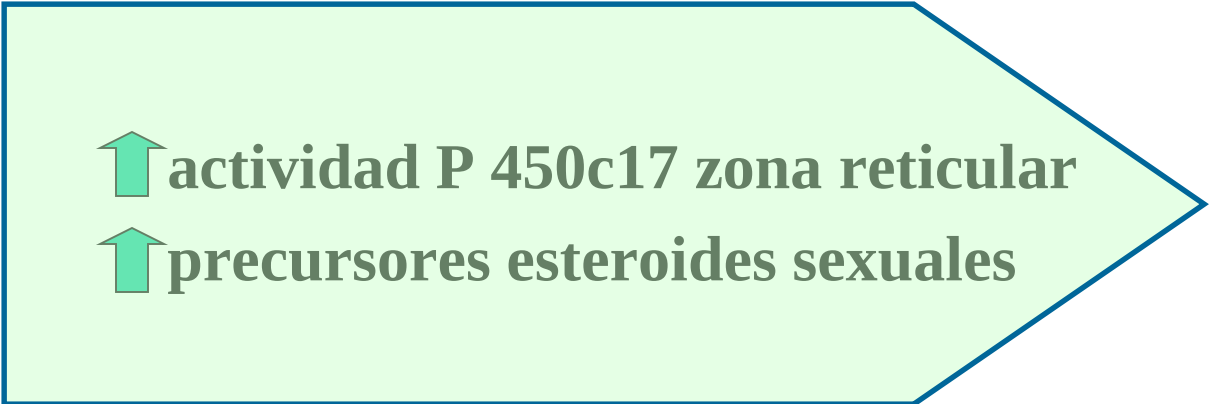


Mecanismo de acción de la insulina en la producción ovárica de andrógenos



Hiperandrogenismo adrenal funcional

25-60 % de SOP



↑ actividad P 450c17 zona reticular
↑ precursores esteroides sexuales

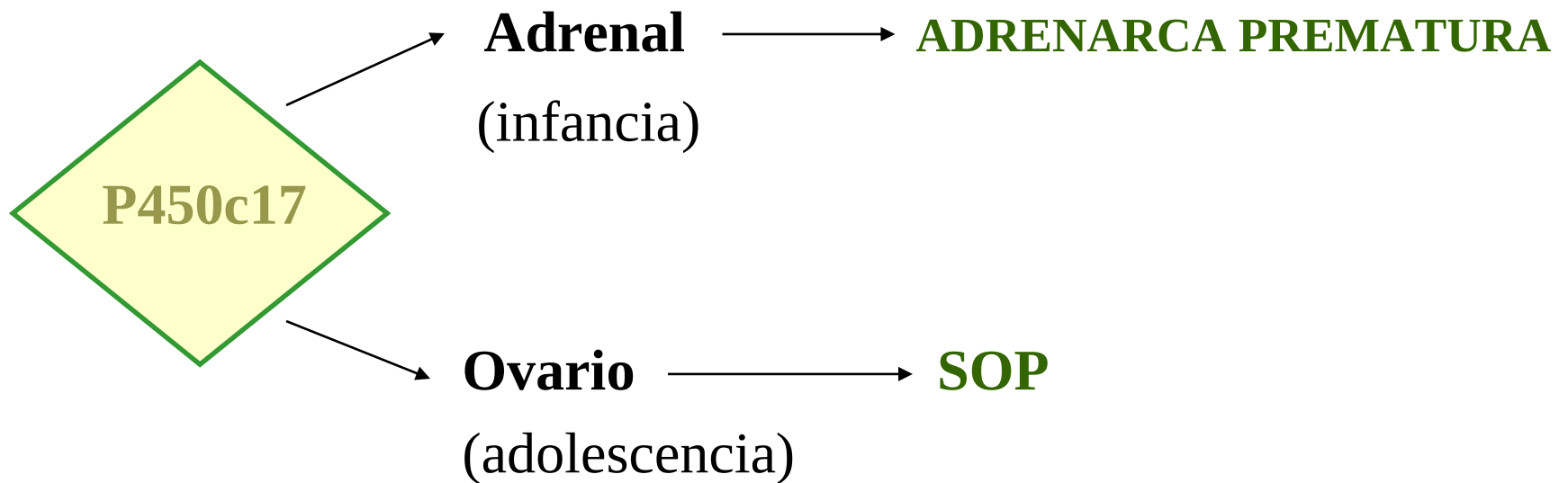
ACTH

Insulina

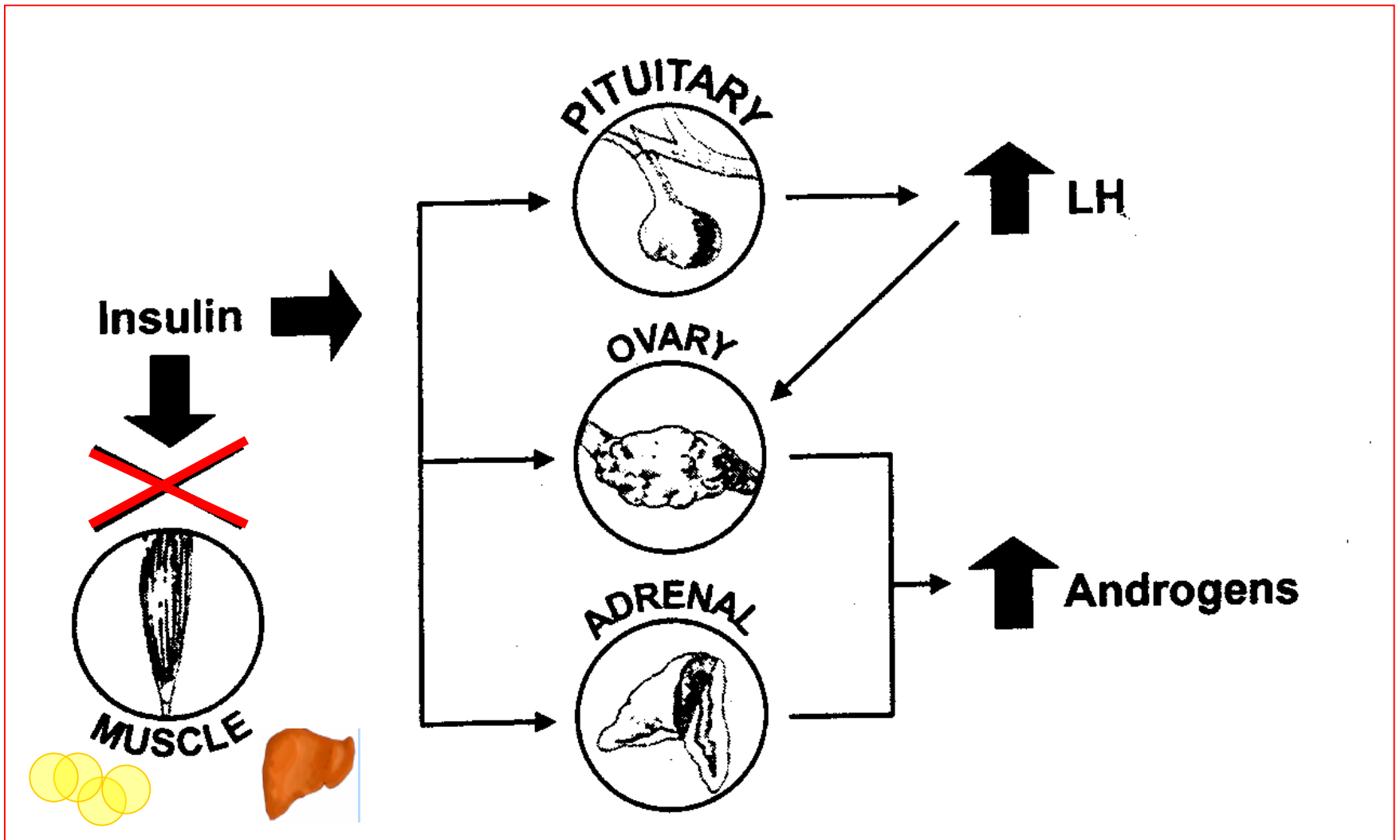
IGF-1

?

Adrenarca prematura: ¿la antesala del SOP?

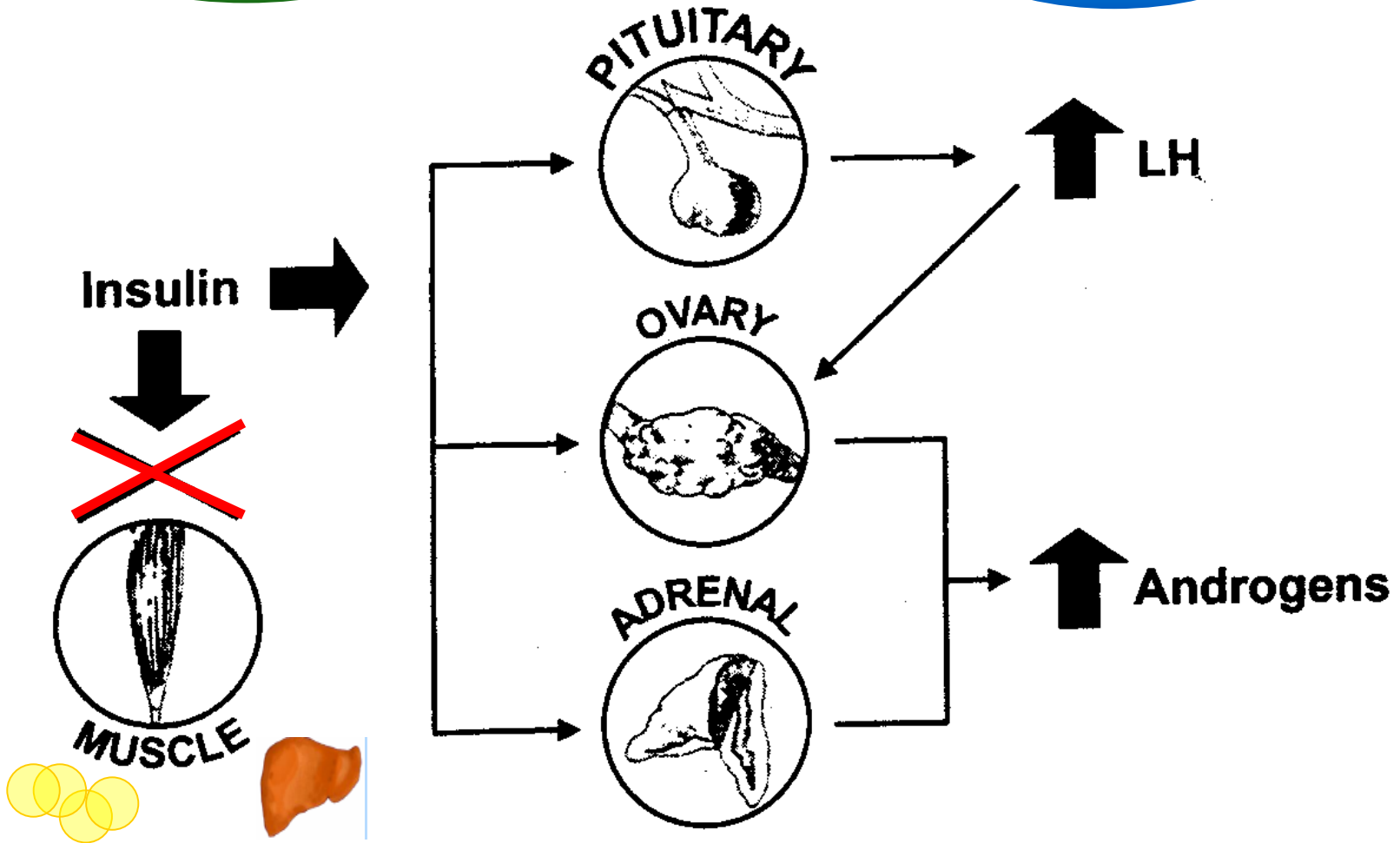


*R*esistencia selectiva en tejidos target .
Hiperinsulinismo hipófisis-ovárico-adrenal



Sdre. Metabólico

Hiperandrogenismo



Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)

Alteraciones metabólicas

- ▶ **Intolerancia a la Glucosa ~ 40 %**
 - ▶ **Diabetes Mellitus ~ 10 %**
 - ▶ **HTA ~ 20 %**
 - ▶ **Dislipidemia ~ 70 %**

- *Polycystic Ovary Syndrome. Clinical Practice. N Engl J Med. July, 2016*

IR a lo largo de la vida: Fisiológica



↑ Pubertad

Edad
reproductiva

↑ Climaterio

↑ Senectud

↑ Embarazo

*Insulin resistance and Polycystic Ovary Syndrome through life.
Current pharmaceutical design. 2012 ,18 : 5569 - 5569*

IR a lo largo de la vida: **SOP**



*Insulin resistance and Polycystic Ovary Syndrome through life.
Current pharmaceutical design. 2012 ,18 : 5569 - 5569*

Historia natural del SOP



In Utero	RN	Niñez	Adolescencia	Adulto
----------	----	-------	--------------	--------

RCIU				
------	--	--	--	--

	PEG			
--	-----	--	--	--

		Adrenarca prematura		
--	--	------------------------	--	--

			Obesidad	
--	--	--	----------	--

			S.Metabólico	
--	--	--	--------------	--

				Hiperandrogenismo
--	--	--	--	-------------------

				Anovulación
--	--	--	--	-------------

				DM
--	--	--	--	----

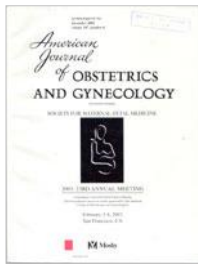
				ECV
--	--	--	--	-----



Criterios Diagnósticos. Consensos Internacionales

1935

Síndrome Stein y
Leventhal



1990
NIH



Androgen Disorder



2004

Rotterdam



2006/9

AES



2012

NIH
workshop



2013
Endocrine
Society

2014
European
Society



Fenotipos SOP



Consenso Rotterdam 2003

“Revisión de criterios diagnósticos en SOP y factores de riesgo”
(Soc. Europea de Reproducción Humana y Embriología-
Sociedad Americana de Medicina Reproductiva)
Hum Reprod, Fertil Steril 2004



Diagnóstico: 2 de 3 elementos:

1- Anovulación crónica

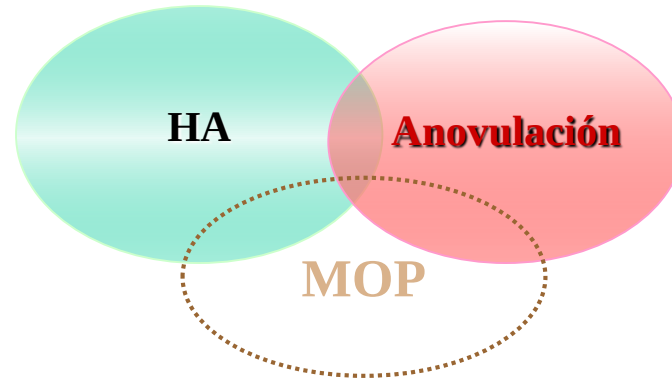
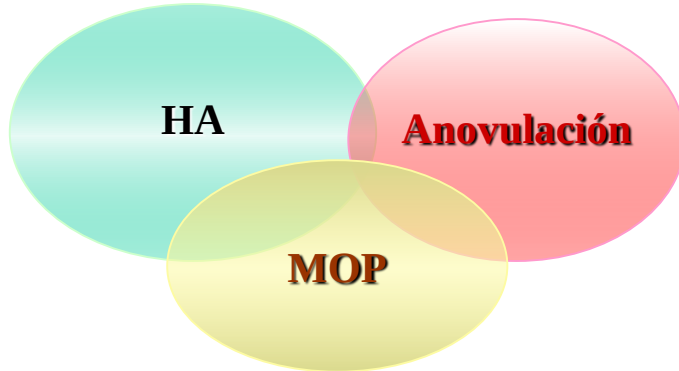
2- Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico

3- MOP

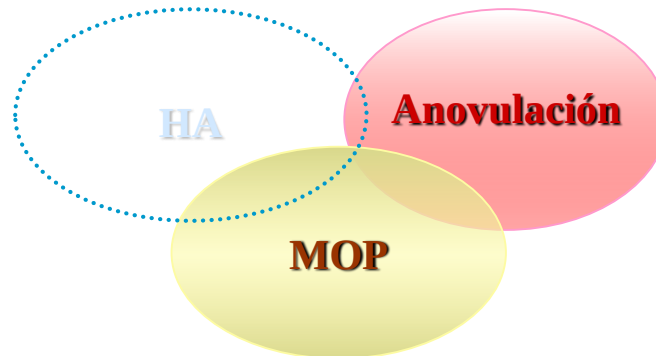
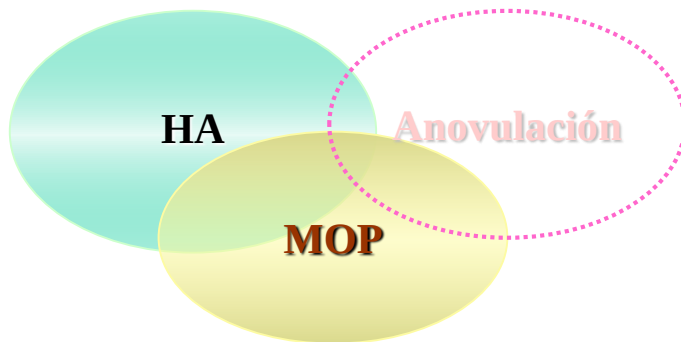
- Deben ser excluidas otras etiologías

Fenotipos del SOP

CLASICOS



NO CLASICOS

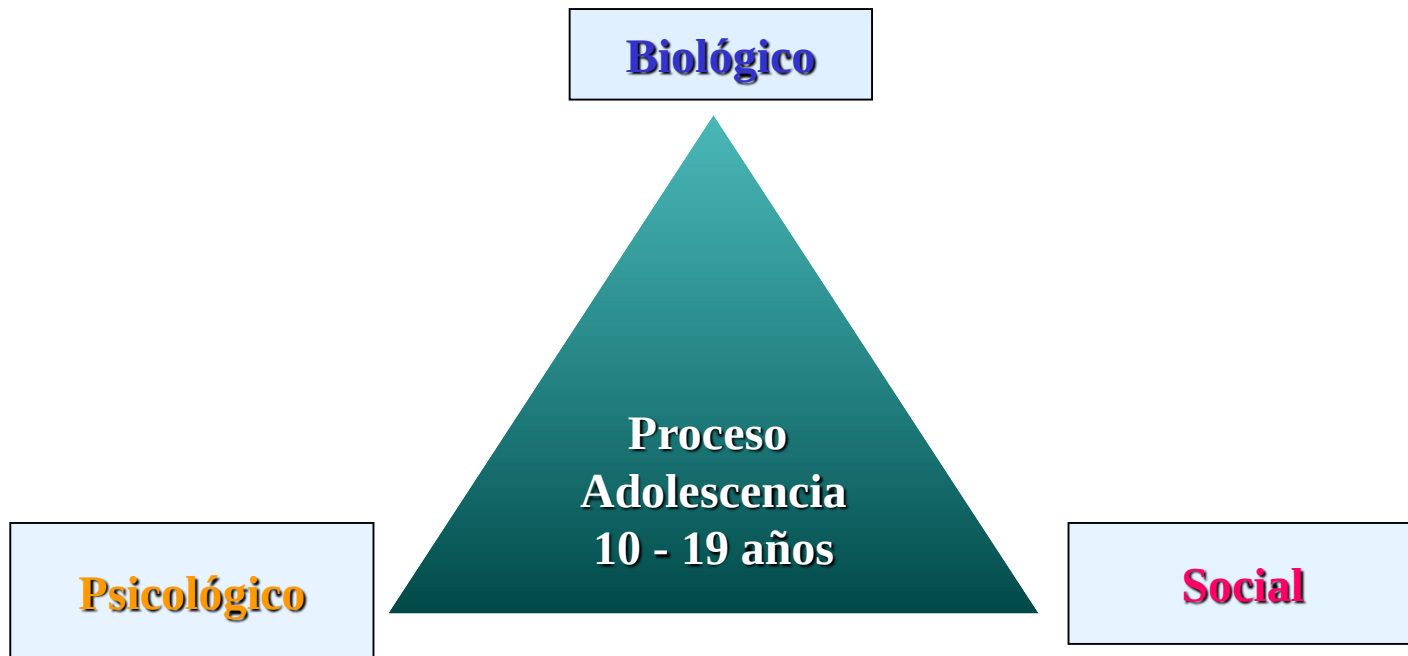


Adolescencia



Adolescencia

“Período de la vida en el cual se adquiere la capacidad de reproducción, transita los patrones psicológicos de la niñez a la adultez y consolida su independencia económica” (OMS)



CAMBIOS PSICOLÓGICOS

Elaboración de “duelos”

- Cuerpo infantil
- Padres de la infancia
- Identidad infantil
- Amigos de la infancia

*Ya sabe lo que no es,
pero aún no lo qué es.*



Motivos de consulta según maduración psicológica

- **Acompañadas**
 - ❖ Alteraciones pubertad
 - ❖ Trastornos menstruales
 - ❖ Trastornos del esquema corporal:
 - obesidad
 - bulimia



Motivos de consulta según maduración psicológica

- **Inserción precoz en mundo adulto**

(solas)

- ❖ Anticoncepción
- ❖ Hiperandrogenismo
- ❖ Alteraciones metabólicas
- ❖ Trastornos del esquema corporal:
obesidad
bulimia



Diferencias entre adolescente y adulta



- ☞ El eje H-H-G está aún en maduración
- ☞ Los R hormonales aún no completaron su desarrollo y sensibilidad
- ☞ Los motivos de consulta son diferentes

Diferencias entre adolescente y adulta



- ☞ No existen fármacos hormonales específicos para adolescentes
- ☞ La respuesta terapéutica y el pronóstico difieren según la edad
- ☞ La aceptabilidad de ttos hormonales son más resistidos por adolescente y su madre



Criterio diagnóstico en adolescencia

- ➡ No hay acuerdo en los criterios diagnósticos para adolescentes
- ➡ Limitaciones:
 - Varios características pueden estar *en evolución* aún sin manifestarse
 - Algunas pueden ser *transitorias y fisiológicas*



Criterio diagnóstico en adolescencia

Características

- ✱ Clínicas
- ✱ Bioquímicas
- ✱ Imagenológicas

***E*xpresión clínica del HA**

Acné

Alopecia androgénica

Hirsutismo

Críptico

✓ **Nivel de andrógenos**

✓ **Sensibilidad receptores**

✓ **Origen racial**

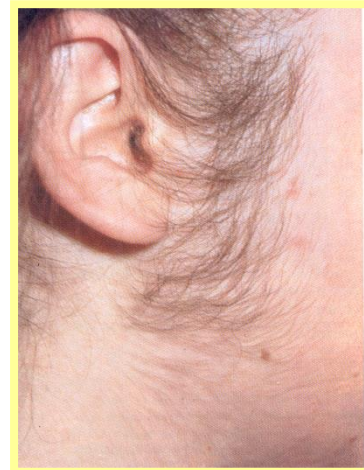
Expresión clínica del HA

Acné

Alopecia androgénica

Hirsutismo

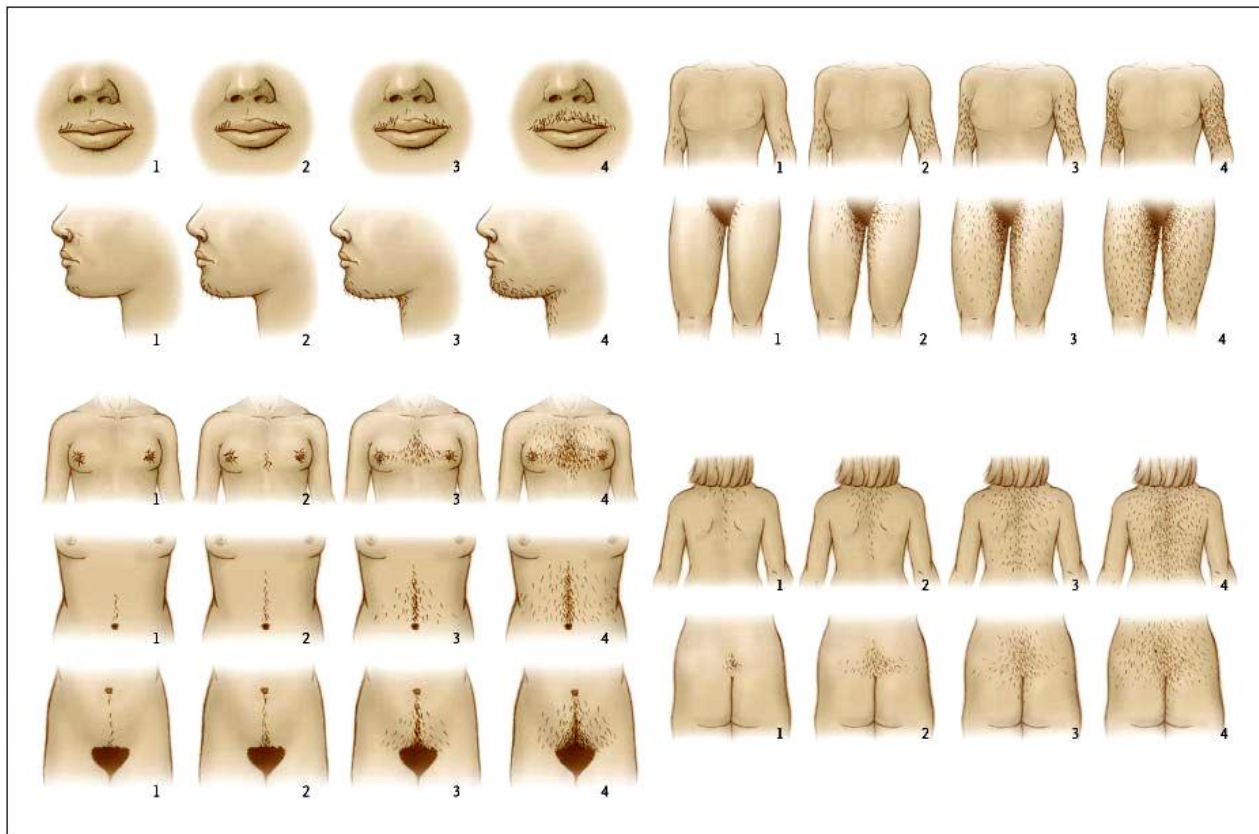
Críptico



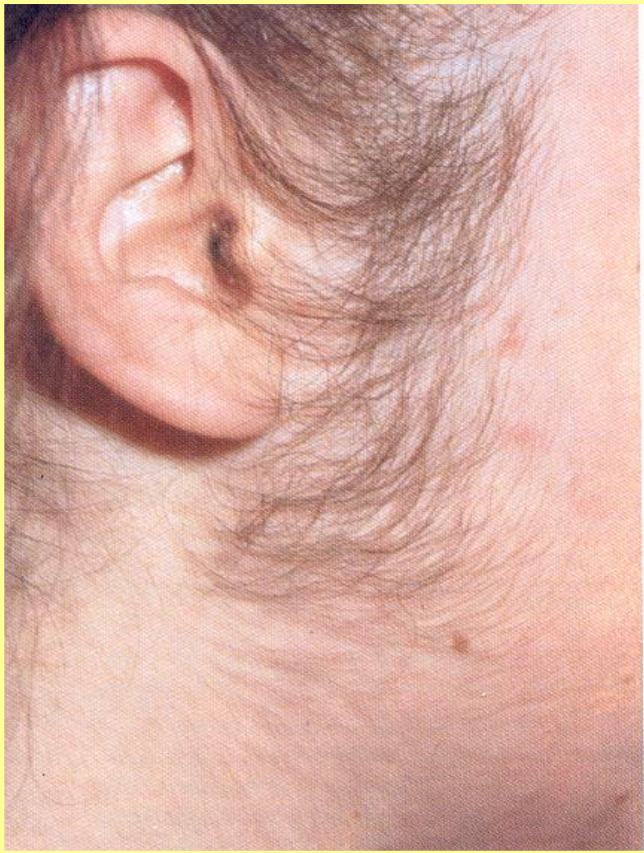
Hirsutismo

Score de Ferriman - Gallwey : ≥ 8

Este valor de corte podría ser menor en adolescencia por menor tiempo de exposición a andrógenos? De Ugarte, JCEM 2006 propone cut-off ≥ 3



Limitaciones del Score de F y G



■ **Subjetivo**

■ **No suman:**

Patilla

Glúteos

Perineal

■ **No tiene en cuenta hirsutismo focal**

■ **No hay datos de nuestra población**

Hirsutismo



Hipertrichosis

Virilización

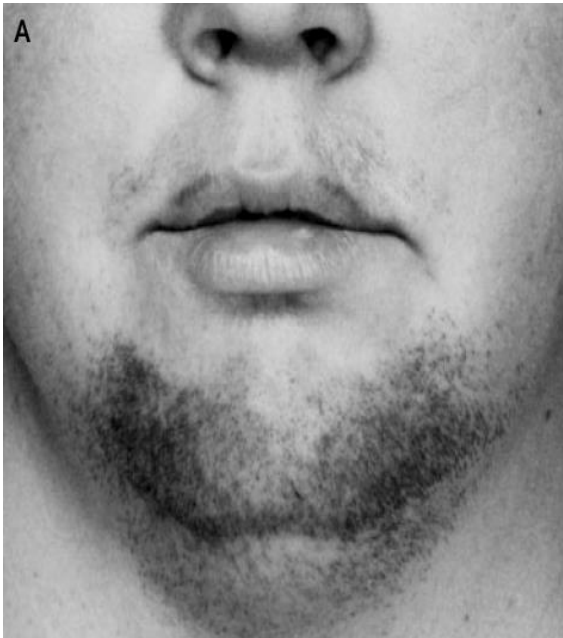
Hirsutismo

- excesivo crecimiento de *pelo terminal* (duro, pigmentado, medulado)
- áreas sensibles al estímulo androgénico
- usualmente benigno y asociado a SOP



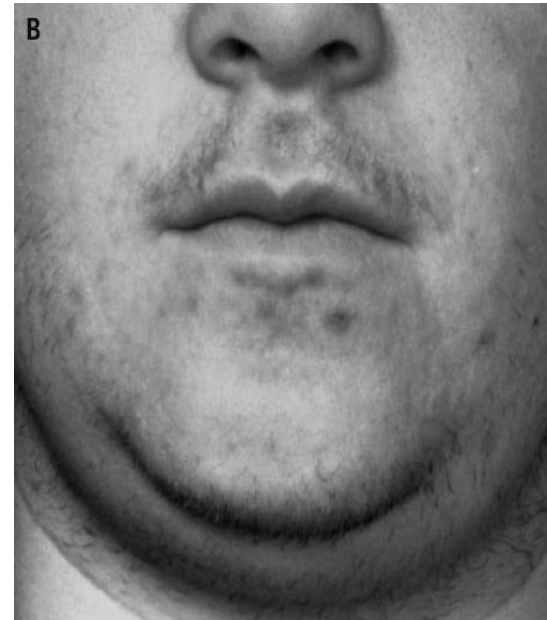
Hirsutismo

- excesivo crecimiento de *pelo terminal* (duro, pigmentado, medulado)
- áreas sensibles al estímulo androgénico
- usualmente benigno y asociado a SOP



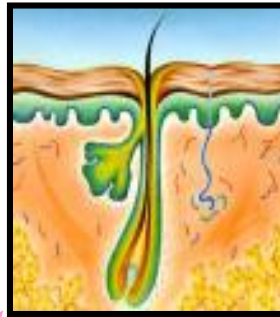
1 labio

4 mentón



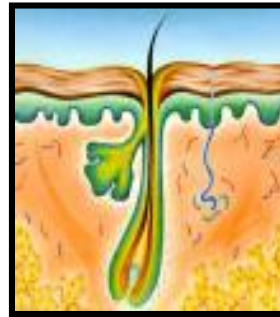
4 labio

3 mentón



Hipertrichosis

- generalizado, sin patrón sexual
- no relacionado con HA
- usualmente heredado o 2° fármacos



Virilización

- hirsutismo “**severo**” + virilización
- generalmente asociado a tumor

*E*xpresión clínica del HA

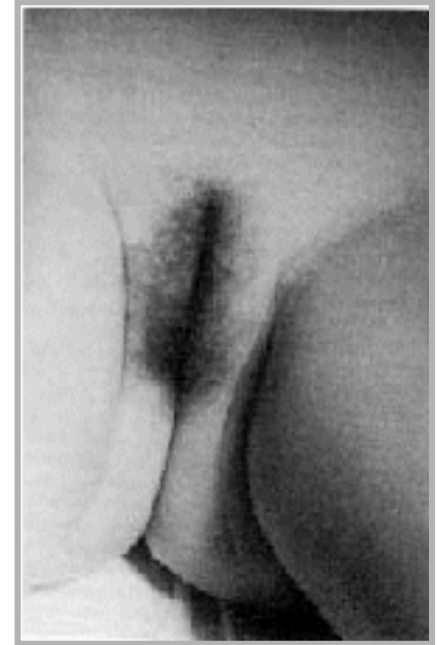
Acné

Alopecia androgenética

Hirsutismo

Pubarca prematura

Pubertad precoz



Interrogar pubarca
retrospectivamente

Disfunción ovulatoria

- **Menarca:** normal o leve retraso seguida de
 - ciclos irregulares
 - ciclos regulares al comienzo y luego irregulares en asociación con aumento de peso

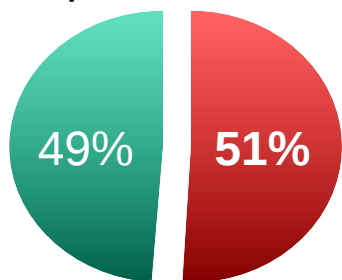
- **Sangrado uterino irregular:** *Inicio perimenárquico*
 - Oligomenorrea: 43%
 - Amenorrea 2º: 21%
 - Polimenorrea: 7%
 - Amenorrea 1º: 7%

- **Disfunción ovulatoria subclínica:** 20 - 30%



Anovulación transitoria

Trast. menstruales
después de menarca



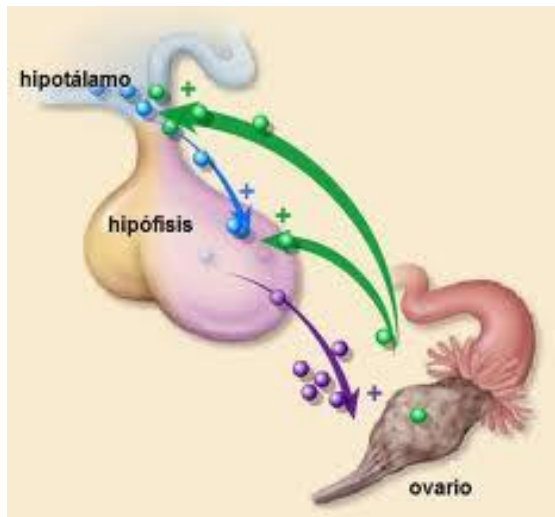
anovulación



Años post menarca	Prevalencia ciclos ovulatorios
1º	23 - 35 %
5º	63 - 65 %
6 - 10º	70 - 80 %

Apter D. Hormone pattern of adolescent menstrual cycles. JCEM 1978

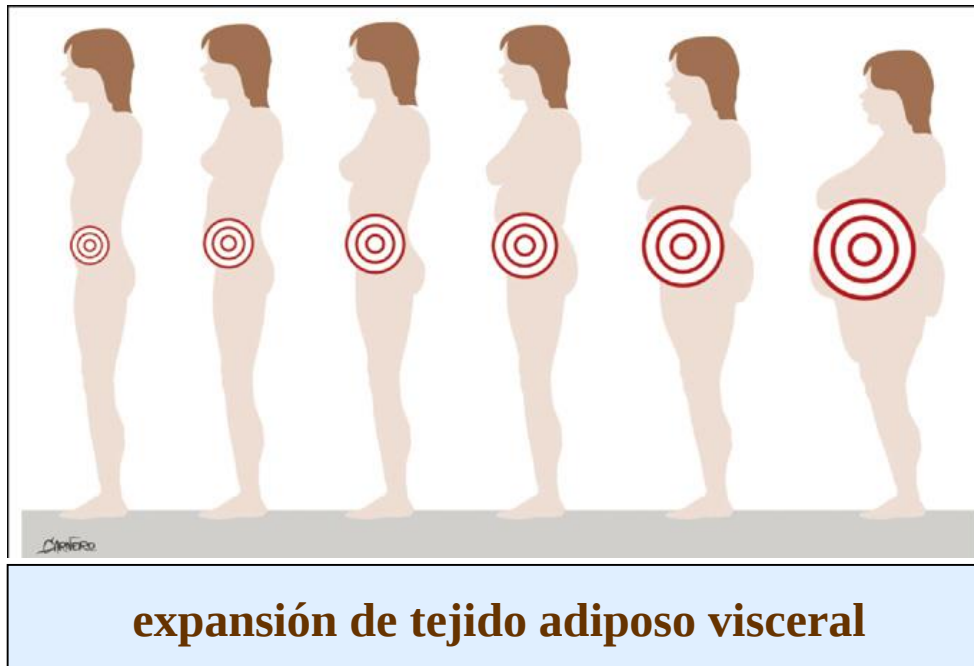
Sucesos fisiológicos en la pubertad



- Entre pubarca y menarca: $\uparrow$ LH, T y A, persistiendo aumentadas 2-3 años post-menarca asociadas a “anovulación fisiológica”
- $\uparrow$ GH : - $\uparrow$ RI
 - $\uparrow$ Insulinemia
 - $\downarrow$ SHBG

Obesidad

- No es un criterio diagnóstico pero está presente ~ 50 %
- Generalmente se inicia en niñez y acentúa en la pubertad



Acantosis nigricans



■ Marcador cutáneo de IR

■ Buscar en pliegues:

- axila
- cuello
- submamaria
- región interna muslos
- codos

HAIR-AN



- **HA:** Hiperandrogenismo
- **IR:** Insulino Resistencia
- **AN:** Acanthosis Nigricans

*The AES and PCOS society criteria for the PCOS:
the complete task force report
Fertil Steril 91: 456-88, 2009*



Laboratorio hormonal

Testosterona Total	<50 ng/dl SOP poco probable 50-200 ng/dl SOP probable >200 ng/dl descartar tumor * >150 ng/dl a partir de menopausia*
--------------------	---

*The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents.
Am J Obstet Gynecol 2010*



Laboratorio hormonal

Indice de andrógenos libres (IAL):

$$\frac{\text{T total (nmol/L)} \times 100}{\text{SHBG (nmol/L)}} > 4.5$$

No hay cut-off definido para adolescente



Laboratorio hormonal

Δ 4-Androstenediona	LH-FSH-Estradiol
DHEA-S	TSH
17-OH P	PRL

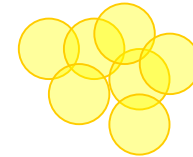
CLU e IGF-1: según clínica



Laboratorio hormonal

Heterogeneidad de los valores de LH en el SOP

efecto negativo adiposidad



carácter pulsátil de la secreción de LH

40 % de SOP no tienen elevación de LH o LH:FSH



Laboratorio hormonal

Sociedades de Endocrinología y Reproducción destacan la falta de valores normativos de andrógenos

*-Position statement: utility, limitations and pitfalls in measuring testosterone:
an Endocrine Society position statement.*

JCEM 2007; 92:405-13

*-Consensus on women's health aspect of PCOS: The Amsterdam ESHRE/ASRM.
Fertil and Steril 2012; 97:28-38*

*I*nsulinemia- Controversias

Insulina ayunas (uU/ml)	> 12-18
Insulina post PTOG (uU/ml)	> 60-100
INDICE LEGRO $\frac{\text{Glucemia}}{\text{Insulinemia}}$	< 4,5 obesas < 7 adolescentes
HOMA IR $\frac{\text{Glu}/18 \times \text{Insulina}}{22.5}$	> 2-2,5
QUICKI $\frac{1}{\text{Log Insu} + \text{Log Glu}}$	< 0,3

Limitaciones

* Alto coeficiente de variación
s/metodología y **s/ edad**

Gold Standard

Clamp Euglucémico
Hiperinsulinémico
(De Fronzo).

*I*nsulinemia- Controversias

Insulina ayunas (uU/ml)	> 12-18
Insulina post PTOG (uU/ml)	> 60-100
INDICE LEGRO $\frac{\text{Glucemia}}{\text{Insulinemia}}$	< 4,5 obesas < 7 adolescentes
HOMA IR $\frac{\text{Glu}/18 \times \text{Insulina}}{22.5}$	> 2-2,5
QUICKI $\frac{1}{\text{Log Insu} + \text{Log Glu}}$	< 0,3

No es criterio diagnóstico
No la recomienda:
-NIH
-ESHRE/ASRM
-AES

-Rotterdam ESHRE/ASRM-S PCOS Consensus Workshop Group. Hum Reprod 2004

-The AES and PCOS society criteria for the PCOS: the complete task force report Fertil Steril 2009

-The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. Am J Obstet Gynecol 2010

Morfología ovárica



CRITERIO ROTTERDAM

- ≥ 12 folículos entre 2 a 9 mm $\varnothing$
y / o
- ≥ 10 ml volumen en al menos un ovario

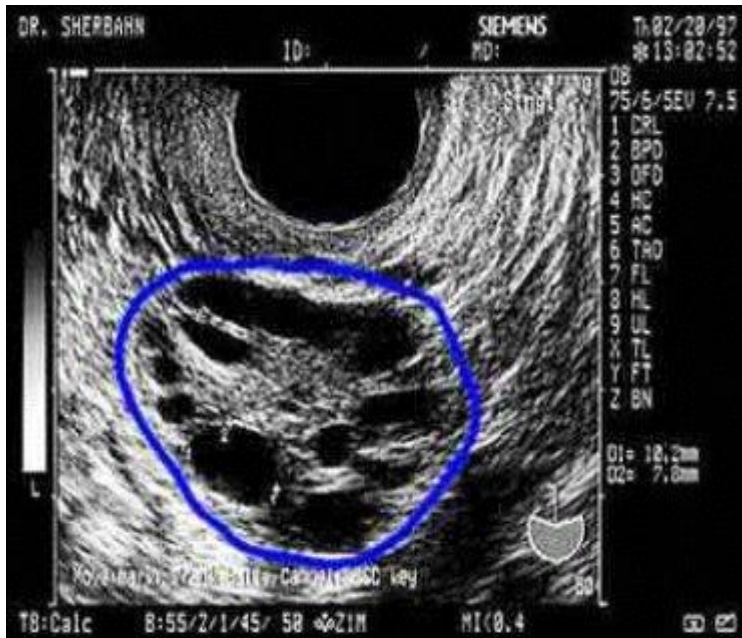
**Masa estromal: incrementa la sensibilidad dx ecográfico
(volumen estromal/volumen ovárico $>0,32$)**

Rotterdam ESHRE/ASRM-S PCOS Consensus Workshop Group. Hum Reprod 19: 41-47, 2004

The AES and PCOS society criteria for the PCOS: the complete task force report Fertil Steril 91: 456-88, 2009

Morfología ovárica

LIMITACIONES EN ADOLESCENTES



-Diferenciar de ovarios multifoliculares

-Vía abdominal

-55% de las adolescentes MOP

Rotterdam ESHRE/ASRM-S PCOS Consensus Workshop Group. Hum Reprod 2004

The AES and PCOS society criteria for the PCOS: the complete task force report Fertil Steril 2009

The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. Am J Obstet Gynecol 2010



Criterio diagnóstico en adolescencia

El diagnóstico es difícil en esta etapa por cambios fisiológicos

**Los ciclos anovulatorios postmenarca producen ovarios polifoliculares
con andrógenos discretamente elevados.**

La mayoría se normaliza 3 años después.

The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. Am J Obstet Gynecol 2010

Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS)[†]

The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus
Workshop Group^{*‡}

Human Reproduction 2012; 27: 14-24

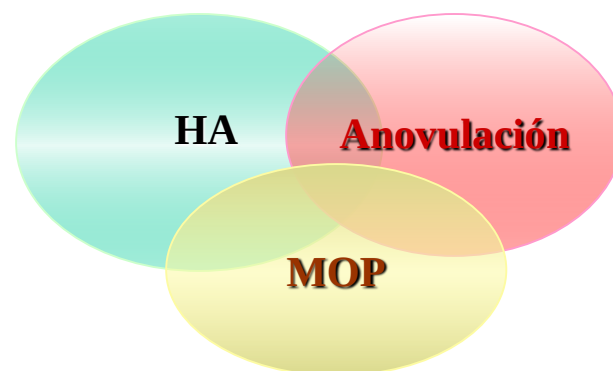
► **Diag en adolescentes: fenotipos clásicos**

► **HIPERANDROGENEMIA**
Excepto hirsutismo progresivo

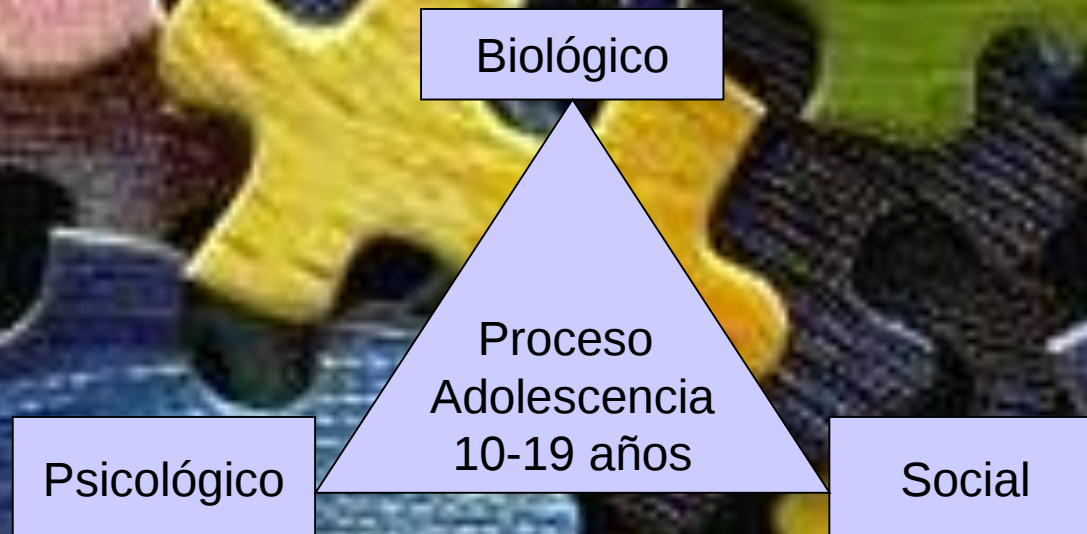
► **Trastornos del ciclo**
evaluar a 2 años de EG
tener duración mínima de 2 años

► **MOP: usar volumen ovárico**

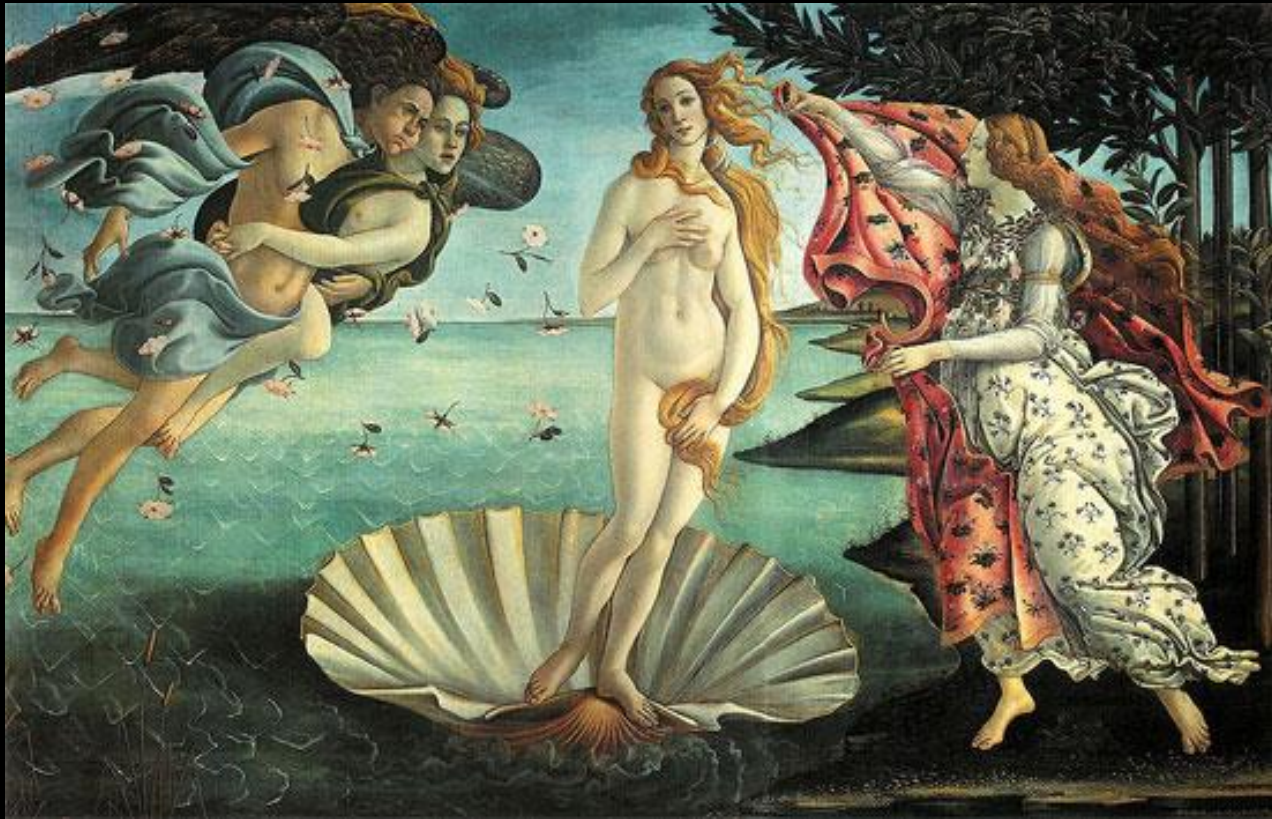
► **Sólo considerar diag 2 años postmenarca** *** discrepancia !!**



**No olvidar , cuando evaluamos estas pacientes, que son
“adolescentes en maduración psicofísica”,
por lo tanto es prioritario realizar un enfoque integral.**

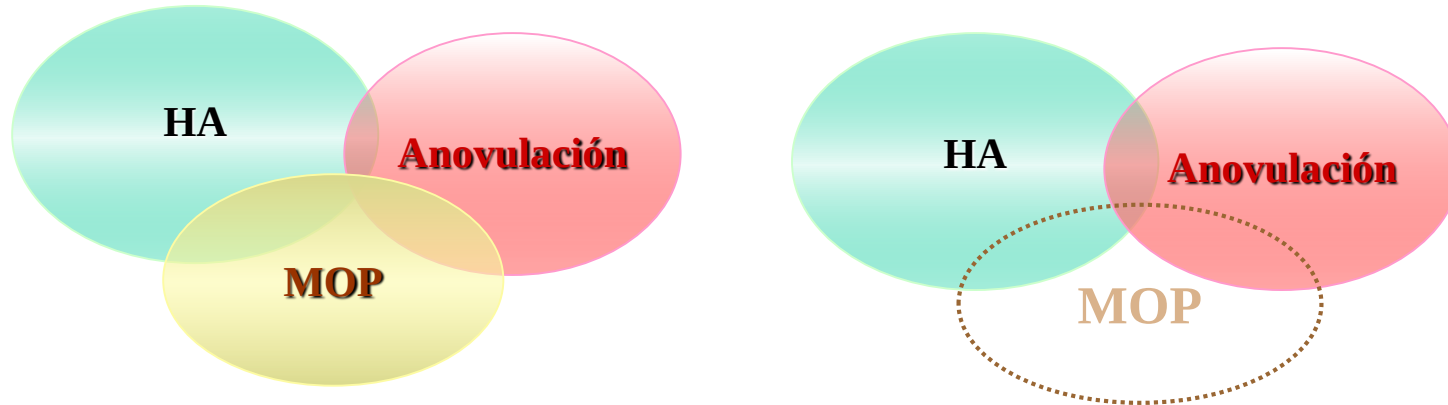


Edad fértil

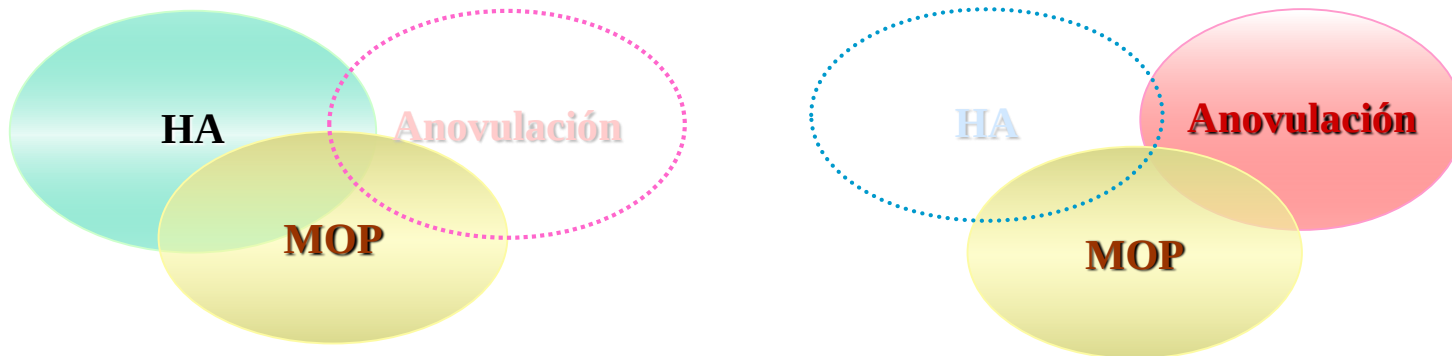


Identificar fenotipos del SOP

CLASICOS



NO CLASICOS





Objetivo: 1º etapa



➤ Evaluación del perfil endócrino-metabólico de fenotipos del SOP en la población de Córdoba.
(2006-2009)

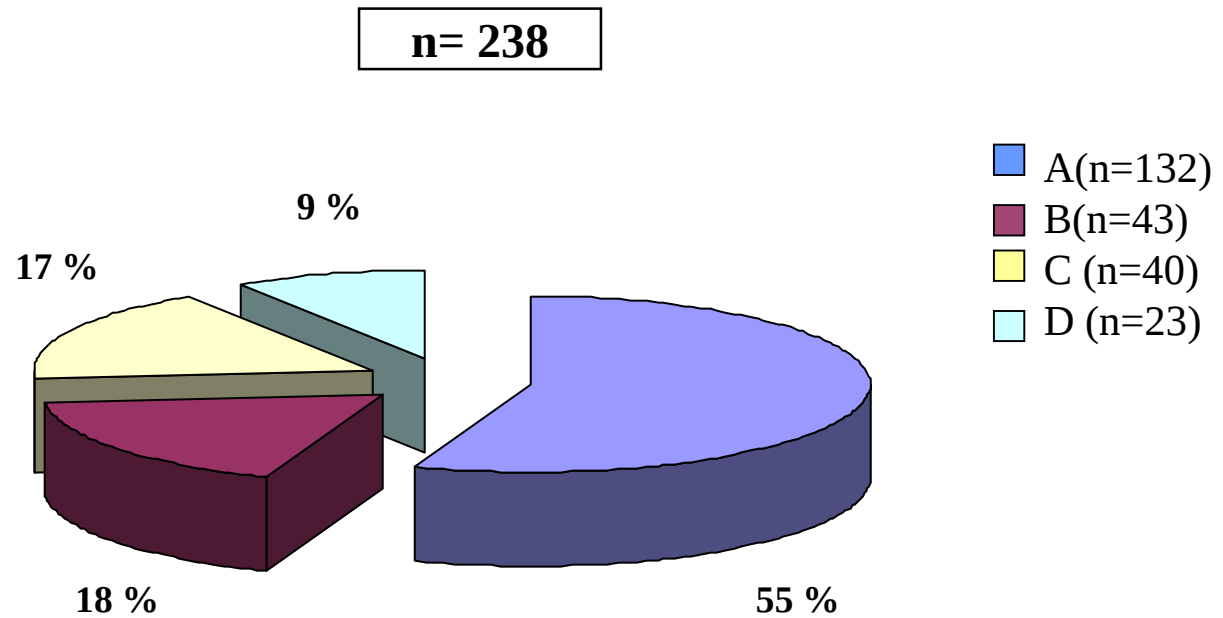
Gynecological Endocrinology, 2010 , 173-8

Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases, 2012, 125-31



HUMN-UNC

Distribución porcentual fenotipos SOP

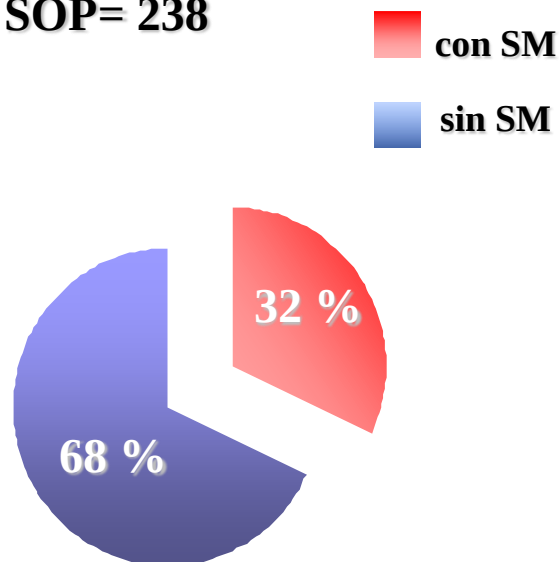




HUMN-UNC

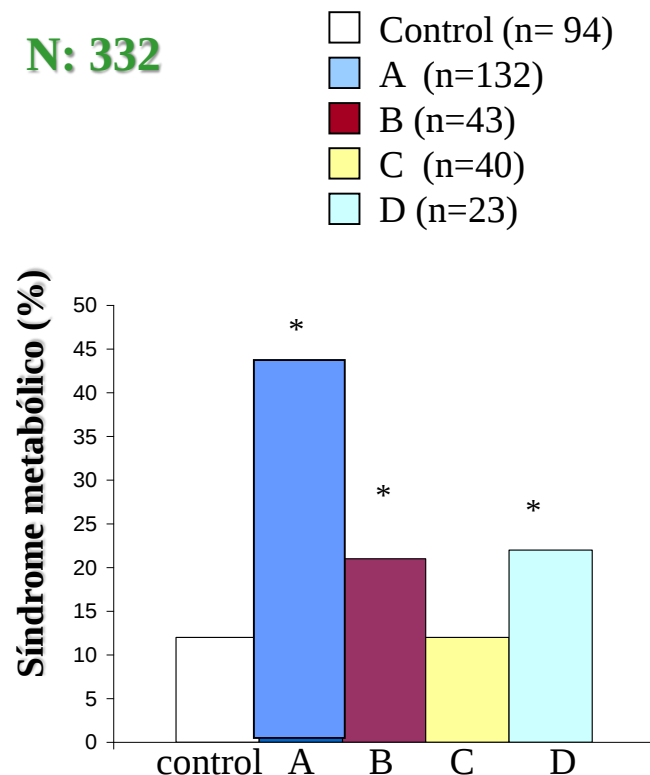
Características metabólicas en los fenotipos del SOP

N SOP= 238



**Prevalencia SM de 20-29 años:
6-14 %**

N: 332



* < 0.05 vs control

Serum Adiponectin levels in Different Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome

Fux Otta, C(1); Szafryk de Mereshian, P (1);

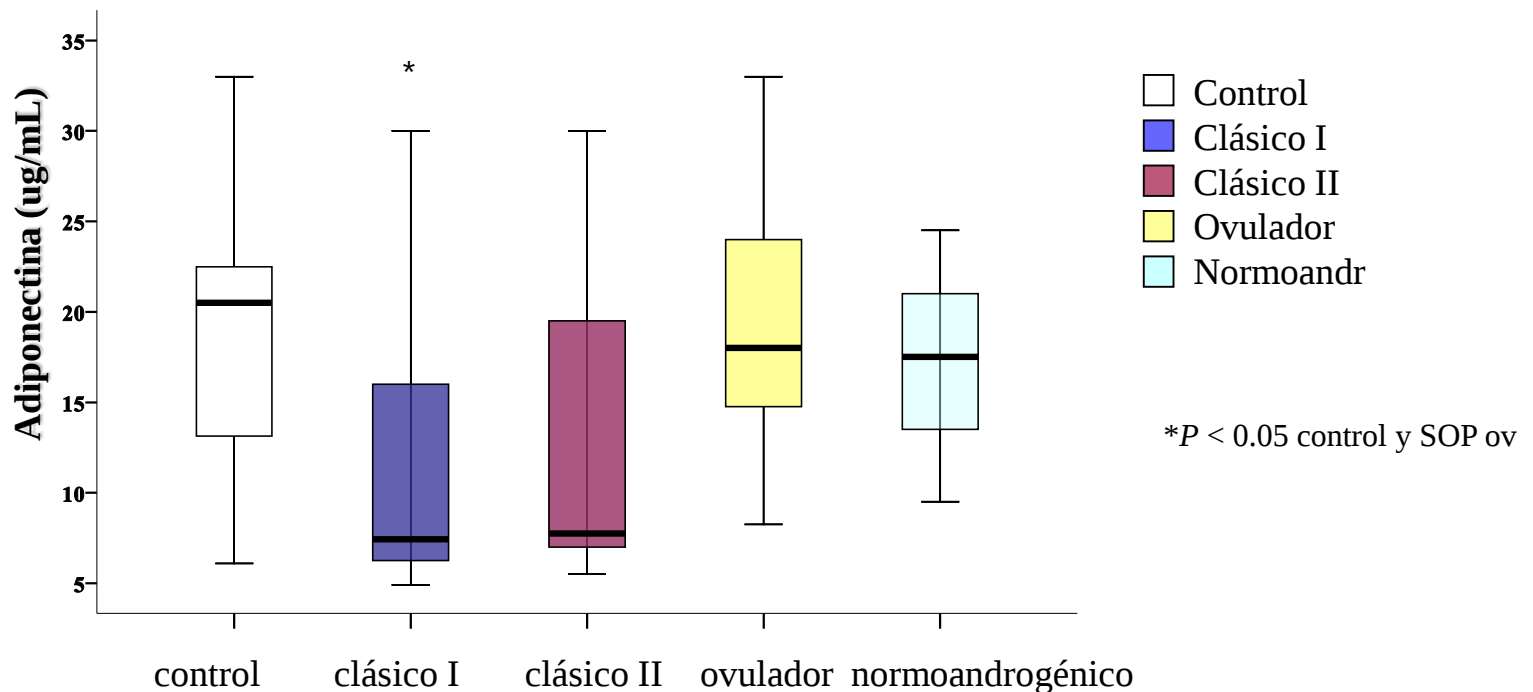
Kaplan, R (2); Iraci,GS (3); Ochoa, J (4); Fiol de Cuneo, M (2,5).

1 Departamento de Endocrinología y Diabetes. Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología (HUM y N)

2 Cátedra de Fisiología Humana. 3 Cátedra de Farmacología Aplicada. Fac. de C. Médicas. Universidad Nacional de Córdoba (UNC)

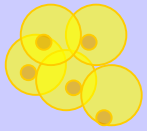
4 Diangus. 5 Established Investigator of CONICET. Córdoba. Argentina

Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases, 2012



Modificadores de Fenotipos SOP



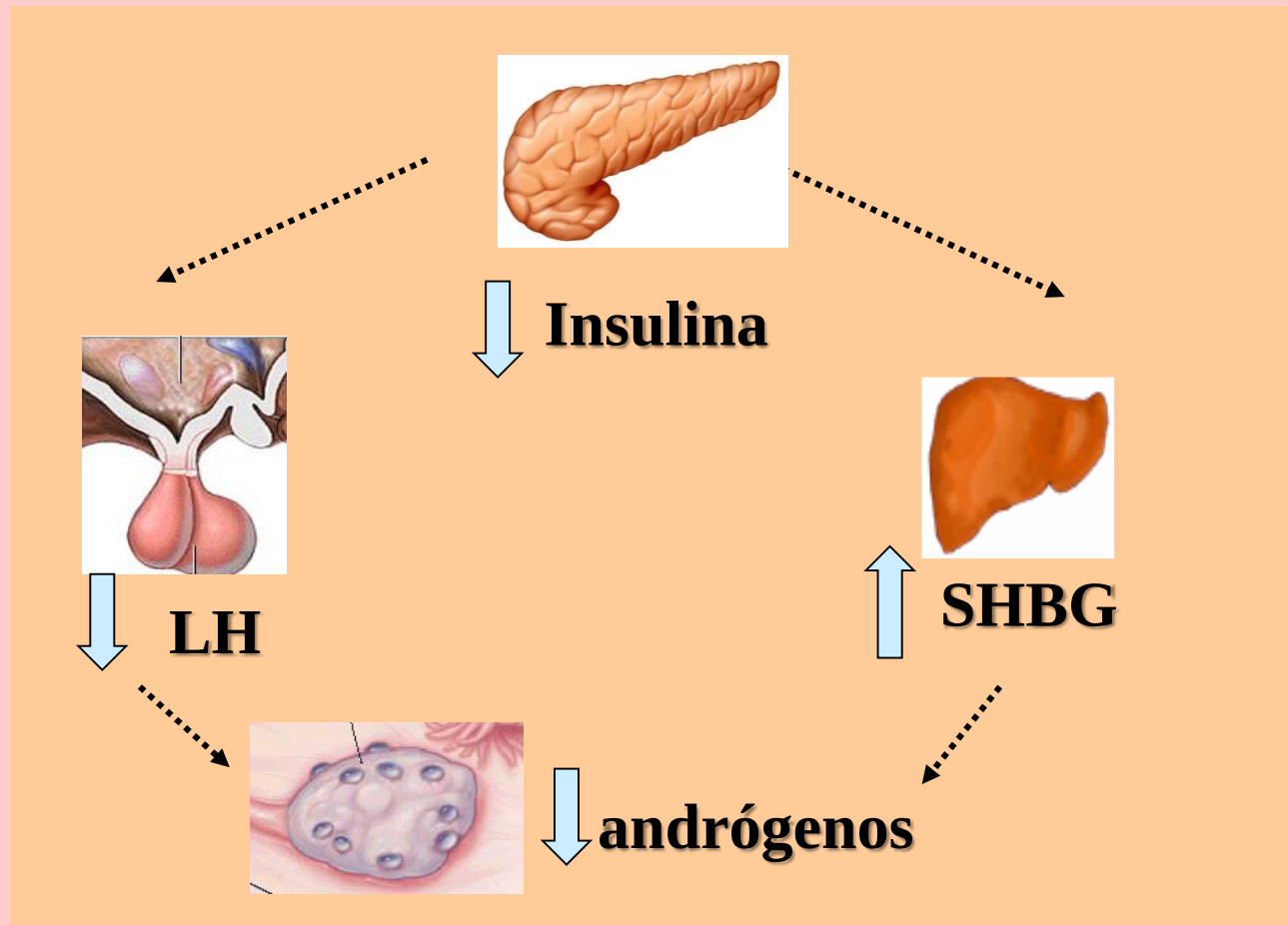


Tejido adiposo: principal modificador de fenotipos



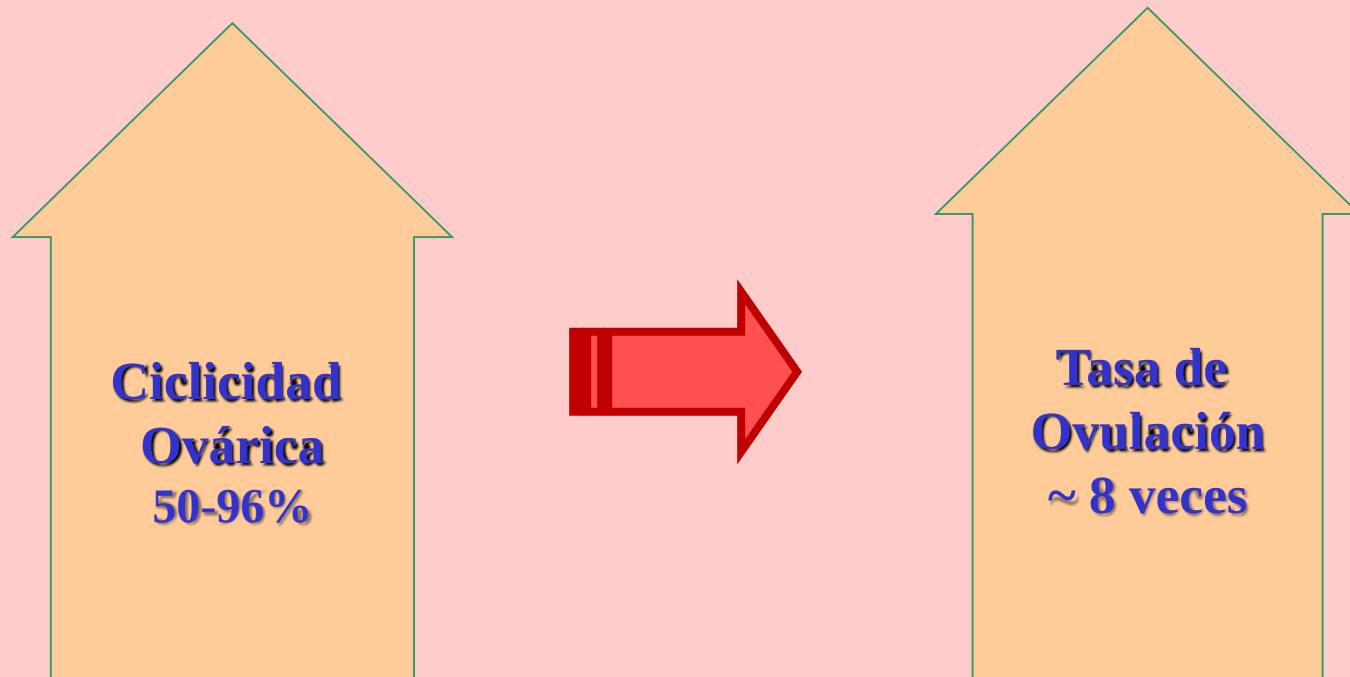
- ❖ El incremento del tejido graso
fenotipo leve ovulatorio a fenotipo anovulatorio severo
- ❖ El tratamiento de la obesidad puede revertir el fenotipo del SOP de *anovulatorio a ovulatorio*

Efectos de MTF en SOP



Palomba S, et al . Evidence based and potencial beneficts of metformin in the PCOS : a comprehensive Review.
Endocrine Reviews 30 (1): 1-50, 2009

Efectos de MTF en SOP



Tang T, et al. Insulin sensitizing drugs for women with PCOS and subfertility. Cochrane Database Syst rev. 2010, 1: CD003053

Nestler J, et al. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene induced ovulation in the PCOS. NEJM 1998, 338:1876-80

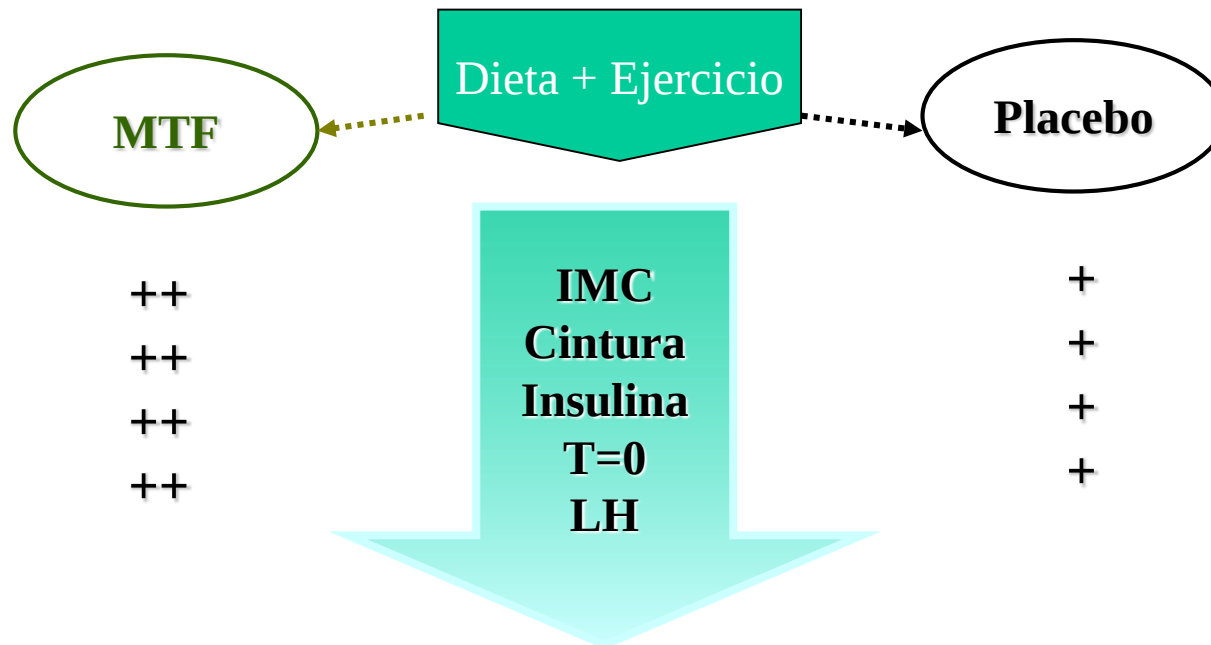
Los fenotipos pueden modificarse

**Clinical, metabolic, and endocrine parameters in response to metformin and lifestyle intervention in women with polycystic ovary syndrome:
A randomized, double-blind, and placebo control trial**

Fux Otta C, Wior M, Iraci G, Kaplan R, Torres D, Gaido I, Wyse E

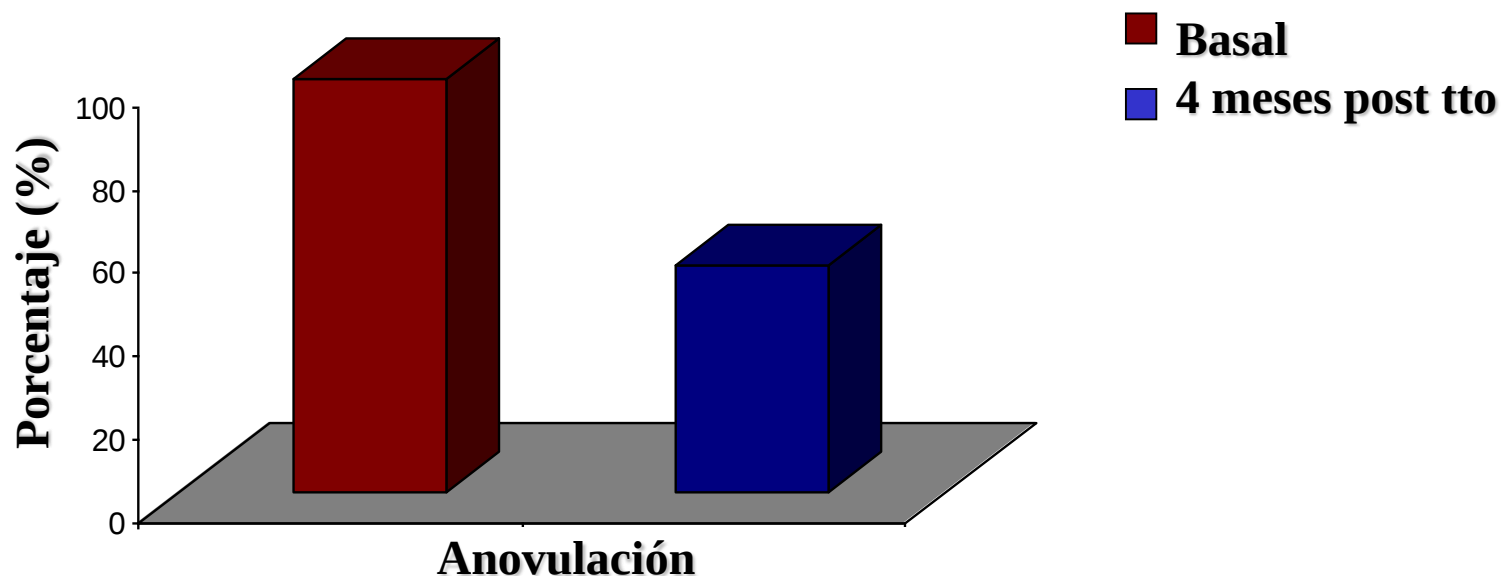
Gynecological Endocrinology, 2010 Mar; 173-8.

SOP - IR



Los fenotipos pueden modificarse

DE SOP CLASICO A SOP OVULATORIO



Gynecological Endocrinology, 2010 Mar; 173-8.

Modificaciones en el estilo de vida

Modesta reducción de peso ~5 a 7% :

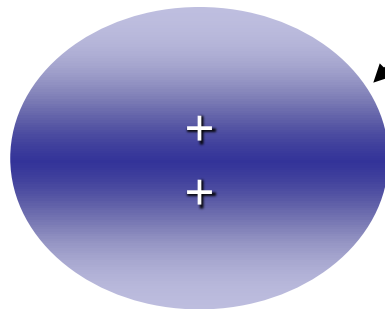
(*JCEM* 2003, *Fertil Steril*, 2004, 2008, 2011)

- ✓ mejora la insulinosensibilidad
- ✓ ↑ SHBG
- ✓ reduce los niveles de andrógenos
- ✓ restaura ovulación y gestas espontáneas



Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis

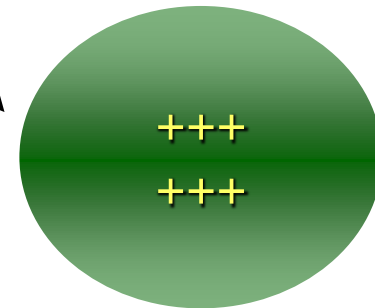
**Estilo de Vida
PCB**



N= 608 SOP

-IMC
-Grasa subcutánea
-Ciclos menstruales

**Estilo de vida
MTF**

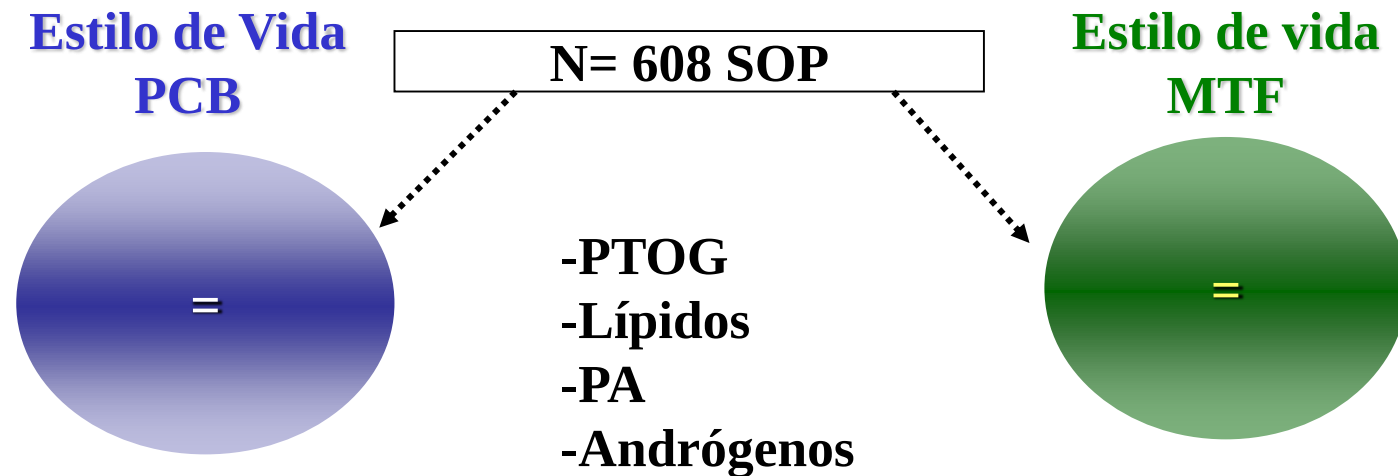


2372 - 12 RCT

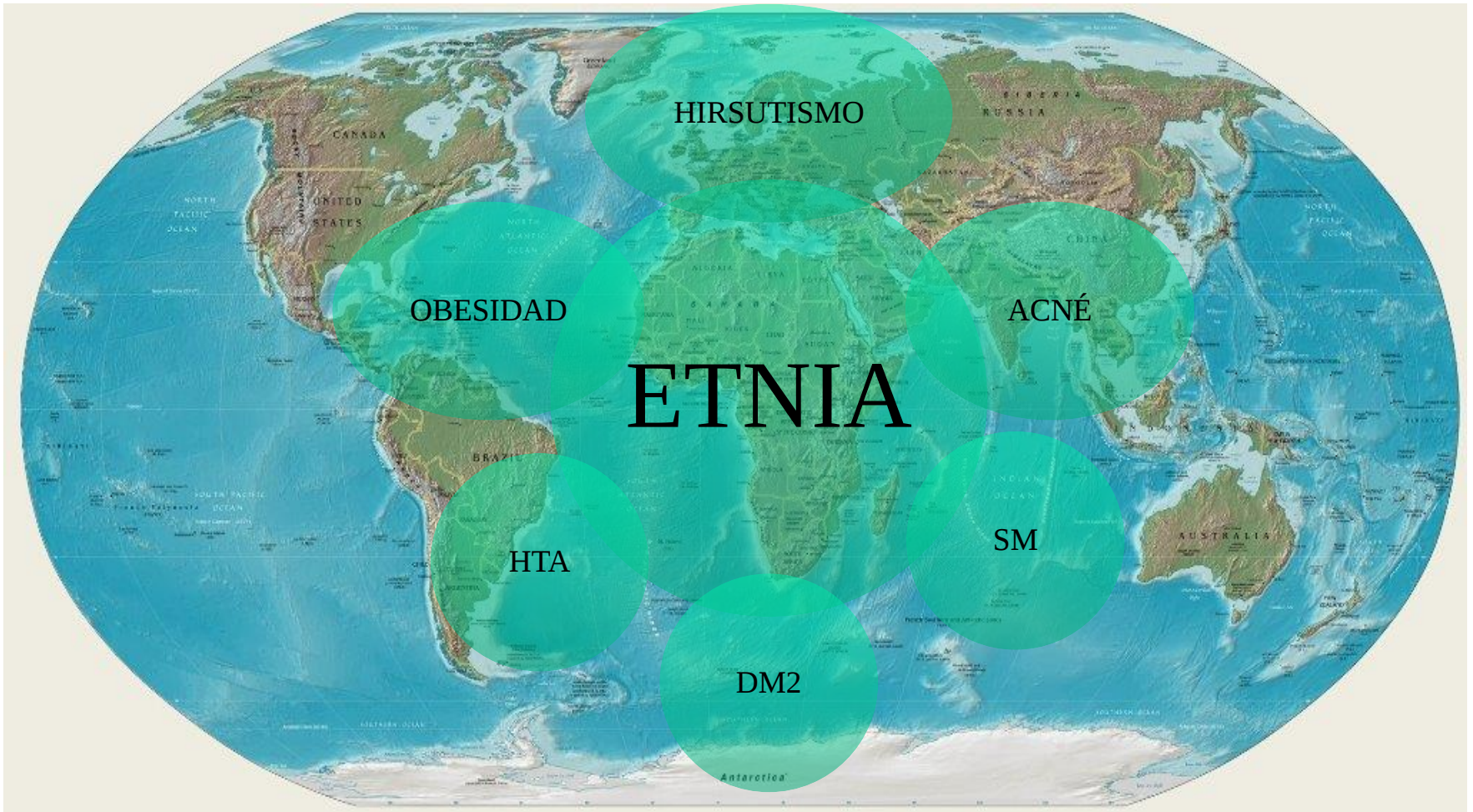
Pascuali 2000
Vanky 2004
Hoeger 2004
Gambineri 2006
Tang 2006

Hoeger 2004
Karimzadeh 2010
Fux Otta 2010
Ladson (2) 2011
Esfahanian 2012
Curi 2012

Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis



Variación étnica en los fenotipos del SOP



Consensus on women's health aspect of PCOS: The Amsterdam ESHRE/ASRM PCOS 3rd Consensus. Fertil Steril, 2012;97:28-38
Diamanti Kandarakis E. Phenotypes and environmental factors: their influence in PCOS. Curr Pharm Des 2012; 18:270-82

Objetivo: 2º etapa



➤ Comparar el perfil endócrino-metabólico de fenotipos del SOP con la población de S de Chile (2009-2012)



Metabolic profile of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome in two Latin American populations

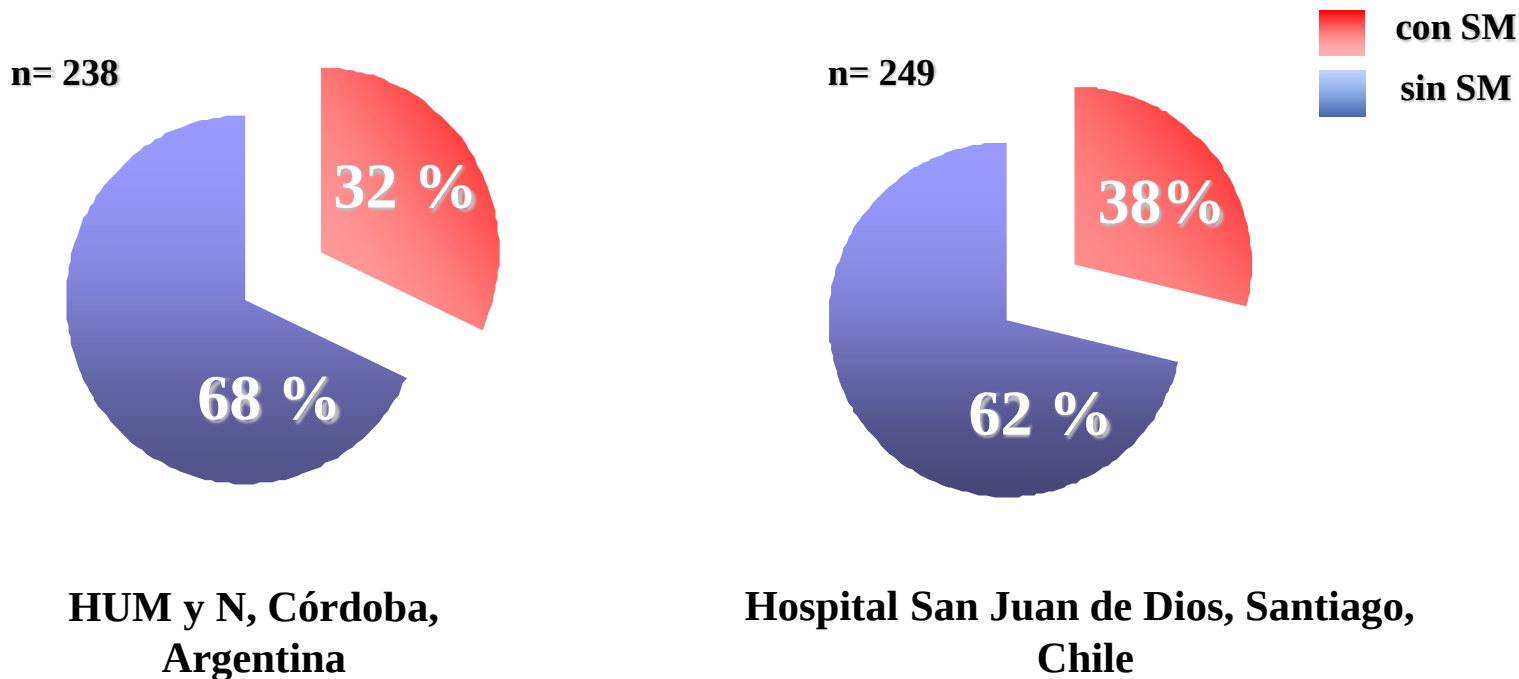
*Ladrón de Guevara A, Fux-Otta C, Crisosto N, Mereshian P,
Echiburú B, Iraci G, Perez Bravo F, Sir -Petermann T
Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Chile,
Santiago de Chile, Chile
Departamento de Endocrinología y Diabetes. HUMyN. UNC.
Córdoba, Argentina*



Fertil Steril. 2014 Jun;101(6):1732-9.

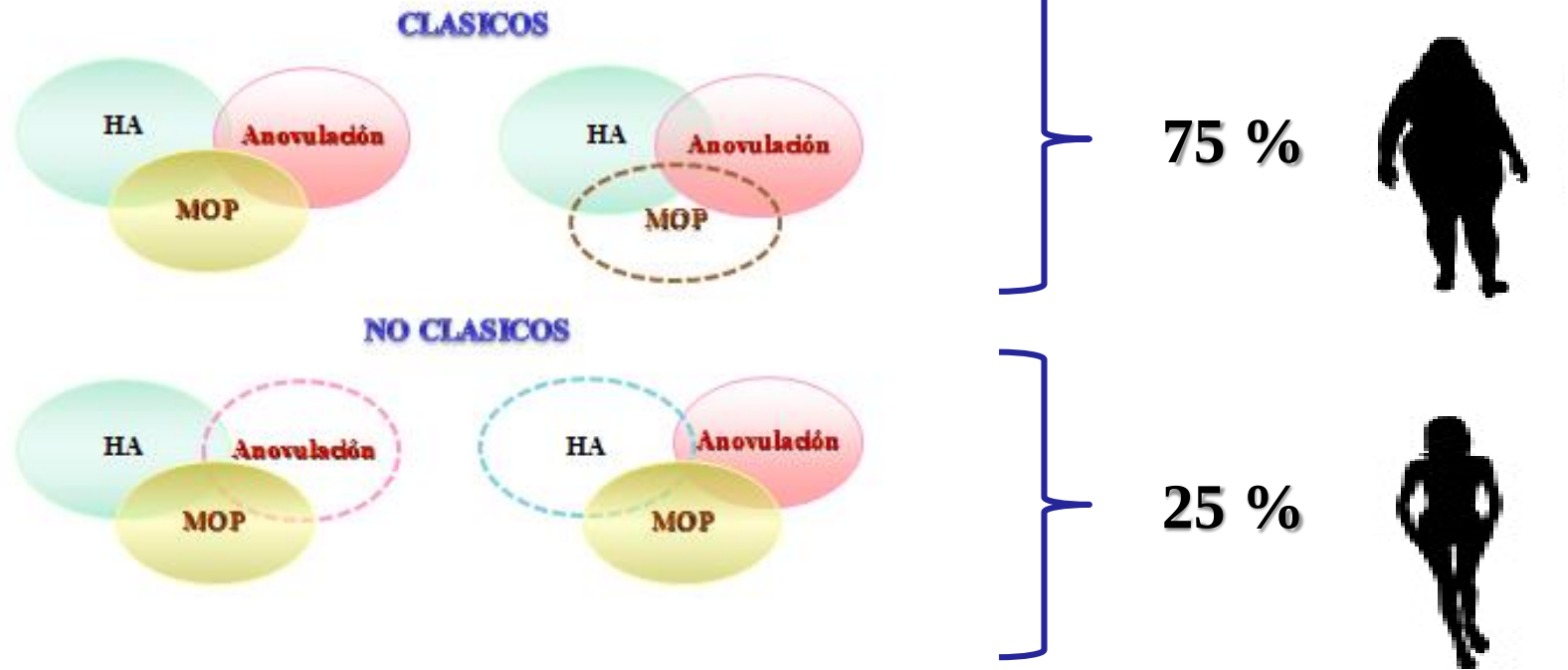
Estudio colaborativo de mujeres argentinas y chilenas con SOP provenientes de dos hospitales públicos.

Porcentaje de síndrome metabólico en mujeres con SOP según ATP III





Fenotipos del SOP población latinoamericana



Fertil Steril. 2014 Jun;101(6):1732-9.



Conclusiones



➔ Las mujeres de S de Chile presentan mayor alteraciones lipídicas.

➔ Las mujeres de Córdoba mayores cifras de presión arterial.

■ La expresión fenotípica podría estar determinada por:

factores genéticos

medio-ambientales

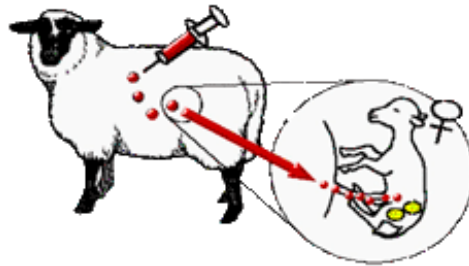


Embarazada con SOP



Maliqueo M, et al. Placental steroidogenesis in pregnant women with polycystic ovary syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Feb;166(2):151-5.

EPA y función reproductiva-metabólica



**Hembras
androgenizadas**

- RCIU
- Infertilidad
- Obesidad
- IR
- Conducta



Manikkamm M, et al. Fetal programming: Prenatal testosterone excess leads to fetal growth retardation and postnatal catch-up growth in sheep. *Endocrinology* 2004; 145: 790-6.

EPA y función reproductiva-metabólica



H.A.C.
*autoandrogenización
fetal*

- Genitales ambiguos
- Irregularidades menstruales
- Virilización progresiva
- Disminución fertilidad
- Conductas agresivas

New M, Endocr Dev, 2011

genética

ambiente



EPA

**Tejido
Reproductivo**

**Tejido
metabólico**



**Anormalidades
endócrinas**

**Anormalidades
metabólicas**

Fenotipos del SOP

Efectos negativos del SOP sobre el embarazo

- **Complicaciones maternas:**

- abortos: **3 veces**
- diabetes gestacional: 2.94
- HIE: 3.67
- preeclampsia: 3.47
- cesárea: 1.56

- **Complicaciones neonatales:**

- PEG: 2.62
- GEG: 1.56



- *A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with PCOS. Hum Reprod Update 2006*
- *Pregnancy outcomes in women with PCOS: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2011*
- *Obstetric complications in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol 2013*



Estudios incluidos en dos meta-análisis: limitaciones

Hum Reprod Update, 12: 673-83, 2006
Am J Obstet Gynecol, 204: 558.e1-6, 2011

- Diamanti *et al* (1982)
- Levran *et al* (1990)
- Wortsman *et al* (1991)
- Cardenas *et al* (1996)
- Urman *et al* (1997)
- Lesser and García (1997)
- Fridstrom *et al* (1999)
- Radon *et al* (2000)
- Kashyap *et al* (2000)
- Vollenhoven *et al* (2000)
- Mikola *et al* (2001)
- Bjercke *et al* (2002)
- Haakova *et al* (2003)
- Turhan *et al* (2003)
- Weerakiet *et al* (2004)
- Sir Petermann *et al* (2005)
- Lo *et al* (2006)
- Sir Petermann *et al* (2007)
- Hu *et al* (2007)
- Maliqueo *et al* (2009)
- Li *et al* (2010)
- Altieri *et al* (2010)
- Palomba *et al* (2010)

Materiales y Métodos



Criterios

Inclusión

- 18-35 años
- Primigestas
- Embarazo único
- Embarazo espontáneo

Exclusión

- HTA
- DBT
- Tabaquismo
- Alcohol
- Abuso de drogas



	Control n=96	SOP n=87	<i>p</i>
Abortos (%)	5.5	26.4	0.0001
DG (%)	5.5	11	0.0001
HIE (%)	13	29	0.0001
Pre-término (%)	4	14	0.007
PEG (%)	9	17	0.0001
GEG (%)	5	11	0.0001



Complicaciones obstétricas-neonatales según Fenotipos SOP



	FA n=53	FB n=9	FC n=16	FD n=9
Abortos (%)	30	0	19	44
DG (%)	27	0	0	0
HIE (%)	35	22	15	40
Pre-término (%)	19	11	7.6	0
RN bajo peso (%)	16	33	15	0
RN macrosómicos (%)	19	0	0	0



Impacto de masa corporal en complicaciones obstétricas-neonatales:



Normopeso (n=68)



Sobrepeso/ob (n=115)

Ctrol (n=38)	SOP (n=30)	RR	<i>p</i>
9%	18%	2.5	0.003

Ctrol (n=58)	SOP (n=57)	RR	<i>p</i>
20%	38%	1.9	0.0008

Variables predictoras de complicaciones perinatales:

- T=0
- $\Delta 4A$
- Glu pre-gestacional
- Gluc e insulinemia intra-embarazo



SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: Impacto en la Salud Reproductiva y Materno-Fetal de dos Poblaciones Latinoamericanas.



Tabla1: Características clínicas pre-gestacionales

	SOP Cba n= 70	SOP Ch n=80
Edad (años)	29 (25 -33)	27 (23 - 30) *
IMC (kg/m ²)	28 (23-32)	29 (25– 32)
Cintura (cm)	94 (83-102)	90 (79 - 102)
PAS (mmHg)	120 (114-130)	115 (110 - 120)*
PAD (mmHg)	80 (74-85)	70 (60 - 70) *
Glu (mg%)	84 (78-91)	89 (82 – 99)
Glu 120'(mg%)	83 (63-119)	98 (70-140) *
Insulina (UI/ml)	12.7 (7-21)	15.9 (9–25)
IAL	9 (6-13)	11 (8 – 21)
Fliar DBT (%)	27	64 *
Fliar HTA (%)	47	25 *

Tabla 2: Resultados obstétricos-neonatales

	SOP Cba n= 70	SOP Ch n=80
IMC (kg/m ²)	27 (23-29)	27 (25-30)
Insulina (UI/ml)	18 (11-27)	13 (5-20) *
HIE (%)	29	7 *
DG (%)	20	36 *
Abortos (%)	16	9
Cesáreas (%)	39	26
Pretérn (%)	14	12
PEG (%)	15	6 *
GEG(%)	10	7

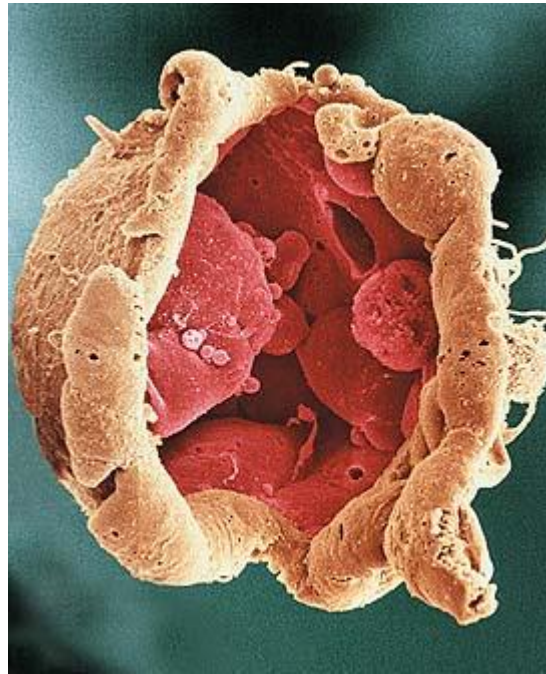
IR: daño preimplantación

Hiperinsulinemia

↓ IGFBP-1

↑ IGF-1
Retroalimenta
negativamente
señal del R IGF-1
traslocación GLUT-8

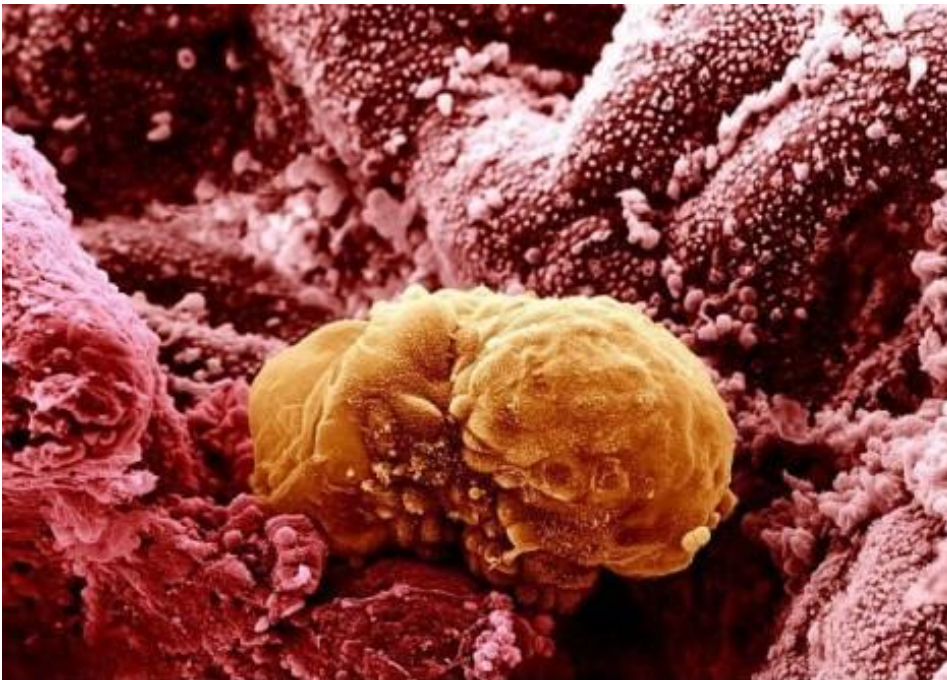
↓ captación glucosa



↑ expresión caspasa

APOPTOSIS

IR → Hiperinsulinemia → Hiperandrogenismo



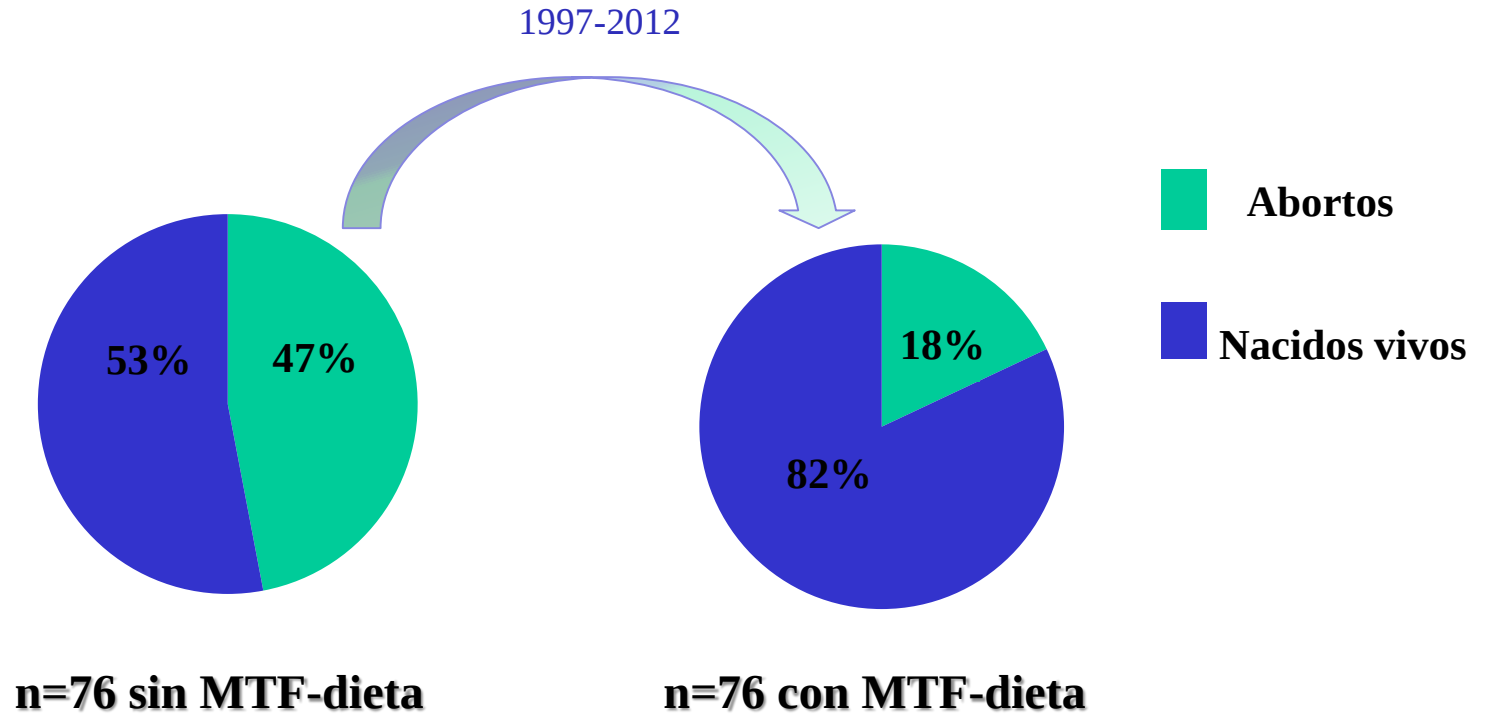
↓ GLUT-4
↑ RA
↓ Integrinas
↓ Glicodelina
↓ IGFBP-1

Disfunción endometrial

Pérdida temprana embarazo

Efectos de metformina y dieta antes y durante embarazo en mujeres con SOP.

Glueck C. *et al*

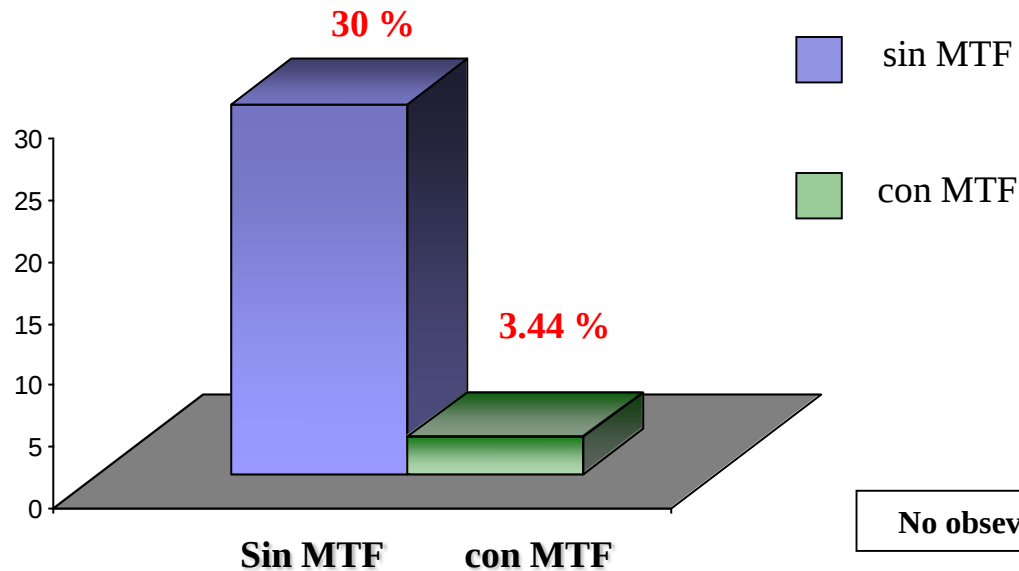


Metformina: prevención de DG en mujeres con SOP

J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 34, No. 5: 832–837, October 2008

J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 35, No. 2: 282–286, April 2009

Fertility and Sterility® Vol. 89, No. 3, March 2008



Seguimiento de niños expuestos *in utero* a MTF



SOP



DG

Height, weight, and motor–social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy

C.J.Glueck^{1,2}, N.Goldenberg¹, J.Pranikoff¹, M.Loftspring¹, L.Sieve¹ and P.Wang¹

Feto: crecimiento y desarrollo normal

Hasta los 18 meses: crecimiento y desarrollo
motriz – social normales

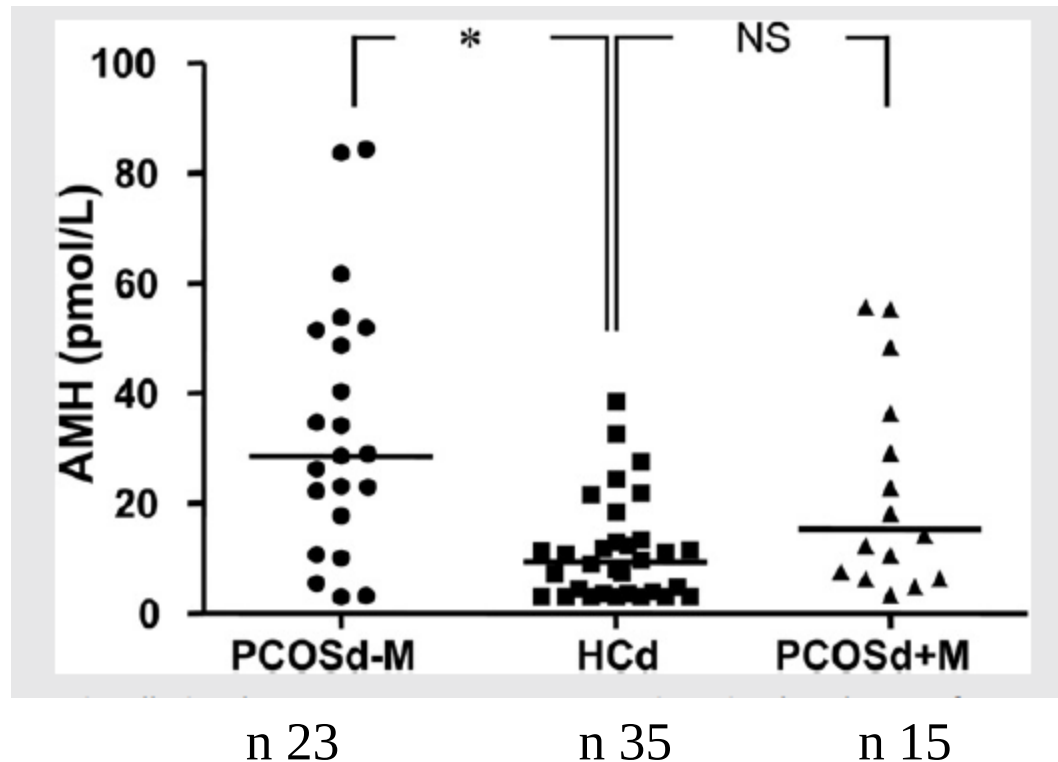
Improvement of hyperandrogenism and hyperinsulinemia during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: possible effect in the ovarian follicular mass of their daughters

Nicolás Crisosto, Ph.D., Bárbara Echiburú, Ph.D., Manuel Maliqueo, Ph.D., Virginia Pérez, M.D., Amanda Ladrón de Guevara, M.D., Jessica Preisler, M.D., Fernando Sánchez, M.D., and Teresa Sir-Petermann, Ph.D.

Endocrinology and Metabolism Laboratory, West Division, School of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile

Fertility and Sterility® Vol. 97, No. 1, January 2012

Concentración de Hormona Antimülleriana (AMH) en hijas (2-3 meses) de mujeres con SOP tratadas con MTF durante el embarazo.



Conclusión:

MTF durante el embarazo en mujeres con SOP :

- disminuye los niveles de andrógenos e insulina
- no presentan PEG ni GEG
- favorable desde el punto de vista de la reprogramación fetal
- mejoraría la foliculogénesis alterada de las hijas (HAM)

Metformina en embarazadas

Estado actual:

AES and PCOS Society

ESHRE/ASRM

Endocrine Society

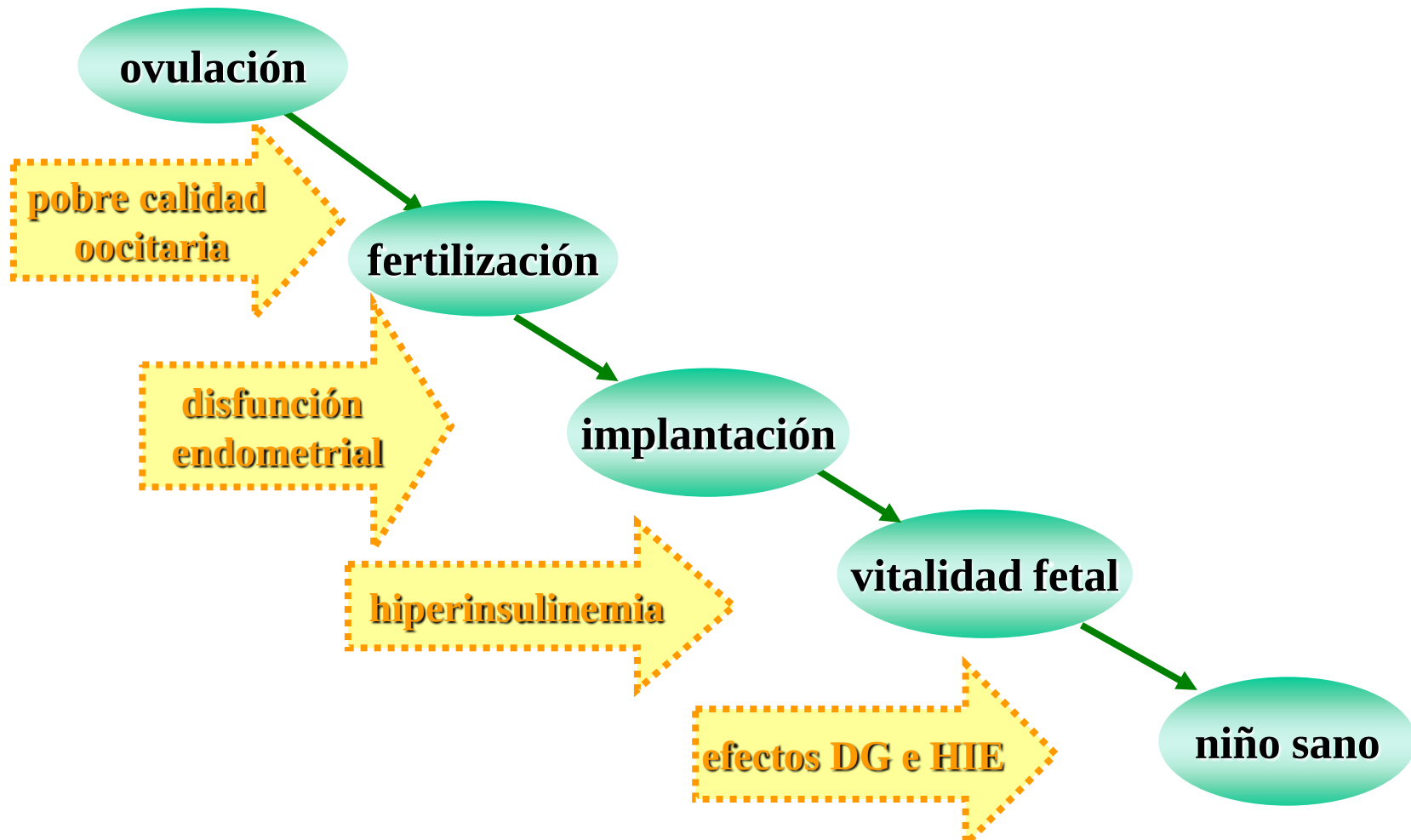


Aprobada para DM2

Droga Categoría B:

- ↗ sin efectos teratogénicos en animales
- ↗ pero sin estudios adecuados de seguridad para humanos.

Múltiples áreas donde el SOP puede generar efectos adversos en la mujer que desea fertilidad



SOP y fertilidad: guías y consensos



Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome

The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group March 2–3, 2007, Thessaloniki, Greece*

Fertil Steril 2008

The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology

European Journal of Endocrinol 2014

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ANDROGEN EXCESS AND PCOS SOCIETY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: GUIDE TO THE BEST PRACTICES IN THE EVALUATION AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME – PART 2

Endocrine Practice 2015

1. Reducción peso

2. Citrato de clomifeno

3. Gonadotrofinas

Hiperandrogenismo

Hyperandrogenism

León Schurman^{a,b}, Claudio Gonzalez^c, Susana Mabel Leiderman^{b,*},
Cecilia Elizabeth Calvar^d, Marina Inés Curriá^e, Gladys Isabel Fernández^b,
Carolina Fux Otta^f y Miriam Llano^g



HA e Infertilidad

❖ **MTF y prevención de aborto: evidencia insuficiente**

Recomendación: A

❖ **MTF recomendada para evitar el SHEO en ICSI**

Recomendación: B

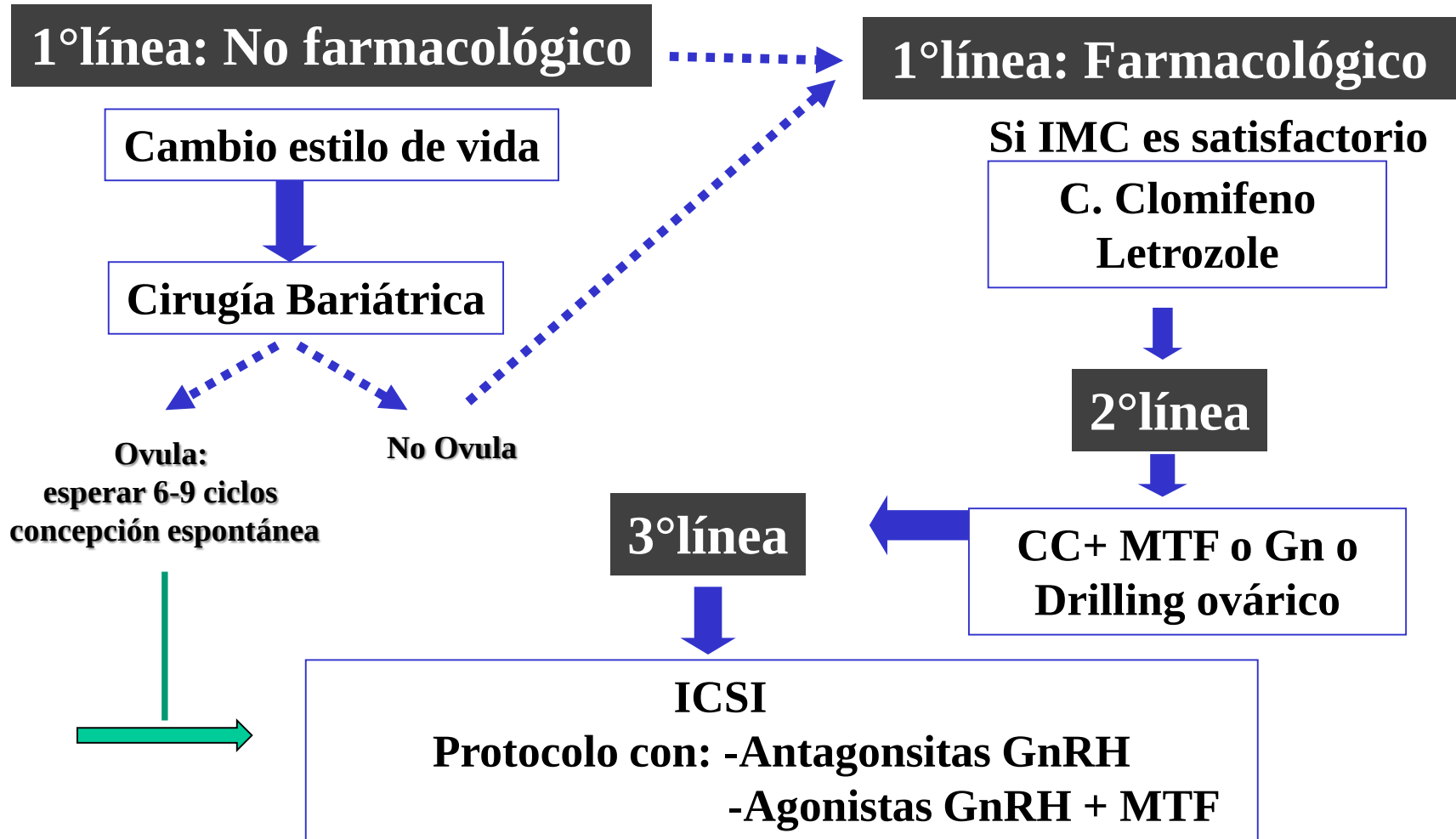


The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance

Adam H. Balen^{1,*}, Lara C. Morley¹, Marie Misso², Stephen Franks³, Richard S. Legro⁴, Chandrika N. Wijeyaratne⁵, Elisabet Stener-Victorin⁶, Bart C.J.M. Fauser⁷, Robert J. Norman⁸, and Helena Teede²

¹Leeds Centre for Reproductive Medicine, Leeds Teaching Hospitals, Leeds LS14 6UH, UK ²Monash Centre for Health Research and Implementation, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Monash Medical Centre, 43–51 Kanooka Grove, Clayton, VIC 3168, Australia ³Institute of Reproductive & Developmental Biology, Hammersmith Hospital, London, UK ⁴Penn State College of Medicine, 500 University Drive, H103, Hershey, PA 17033, USA ⁵Faculty of Medicine, University of Colombo, PO Box 271, Kynsey Road, Colombo 008, Sri Lanka ⁶Department of Physiology and Pharmacology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden ⁷Department of Reproductive Medicine & Gynaecology, University Medical Center, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, The Netherlands ⁸The Robinson Institute, University of Adelaide, Norwich House, 55 King William Street, North Adelaide, SA 5005, Australia

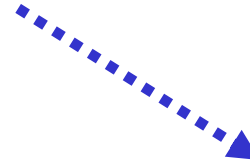
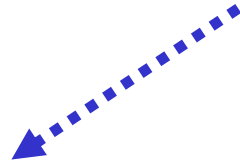
SOP-Infertilidad



The management of anovulatory infertility in women with PCOS: analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. Hum Reprod Update. 2016 Aug

SOP deseo reproductivo

Identificar fenotipos y factores de riesgo



SOP Clásico

Alteración metabólica

SOP no clásico

Sin alteración metabólica



IHC

PTOG N



**Medidas HD
+**

Metformina

Medidas HD

Mantener medidas HD

Metformina y embarazo.

Conclusiones de trabajos recientes:



❖ En mujeres con SOP:

- Riesgo de abortos: no beneficios
- Favorable reprogramación fetal
- Ausencia de anomalías congénitas

❖ En mujeres con DG (MTFvs Ins):

- Ausencia de complicaciones perinatales y en infancia
- Menor ganancia ponderal
- Las pacientes prefieren el tto con MTF



Modificación en estilo de vida

■ Pre-concepcional:



-**Identificar y corregir** factores de riesgo para fallas reproductivas **antes** y no al mismo tiempo de iniciar la búsqueda de embarazo.

Consensus on infertility treatment related to PCOS
Fertil Steril. 2008 March; 89(3): 505-22

Modificación en estilo de vida



■ Durante el embarazo:

- Plan nutricional
- Actividad física moderada

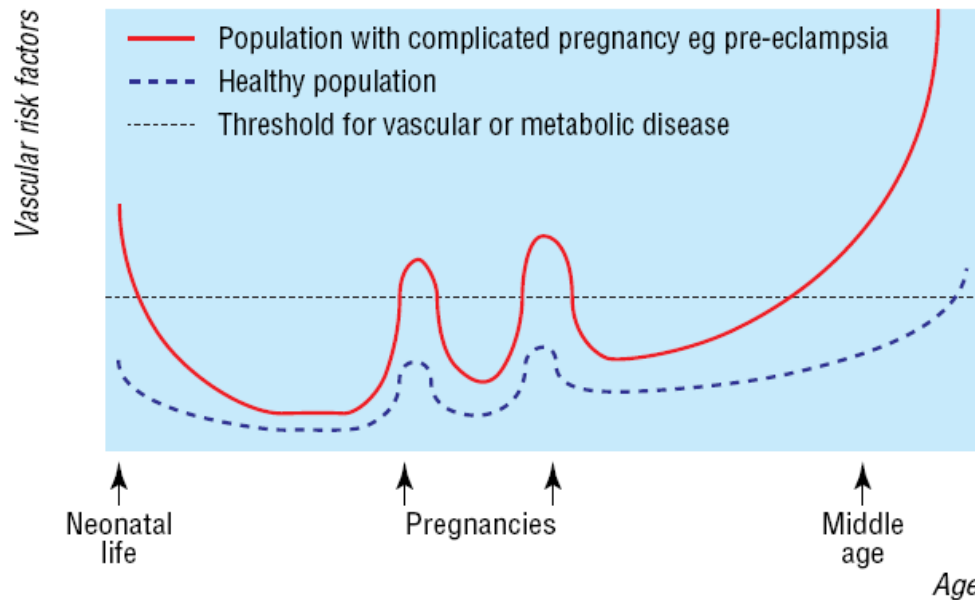
Obstet Gynecol Clin North Am. 2009 Jun; 36(2): 301-16

Modificación en estilo de vida



■ Post- embarazo:

- Complicaciones durante el embarazo predicen riesgo de sufrir en el futuro enfermedad cardiovascular para la madre y probablemente para el niño.



Naveed Sattar, Ian A Greer

BMJ 2002;325:157-60

Diferentes fenotipos de embarazadas con SOP

Etnias

Genética

Edad

Medio ambiente



Etapa reproductiva tardía y climaterio



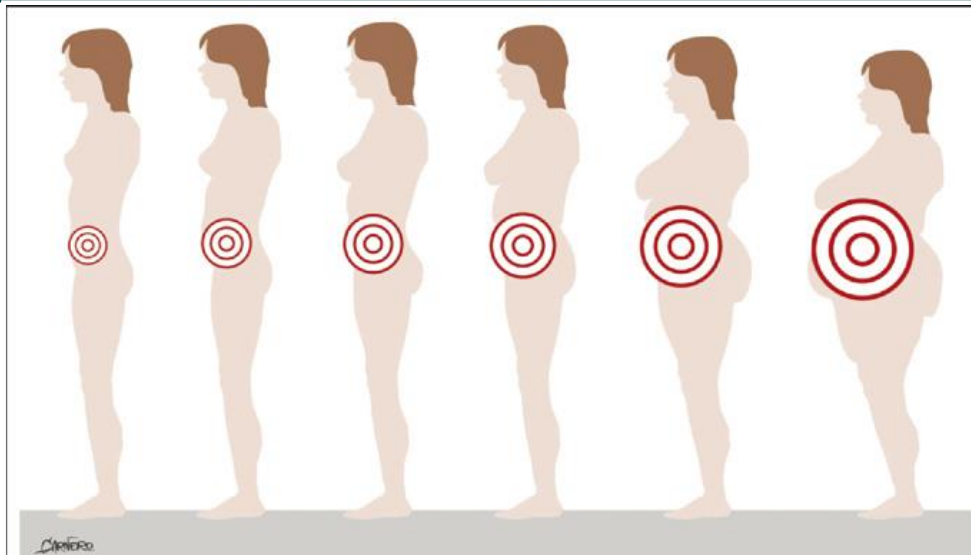
El SOP es la versión femenina del Síndrome X
(Andrea Dunaif, Trends Endocrinol Metab'03)

“Síndrome XX”

WHY ARE WE SO
fat?



SOP y fertilidad: etapa reproductiva tardía



Niveles de andrógenos en diferentes edades de la mujer

Total Testosterone

55%

DHEAS

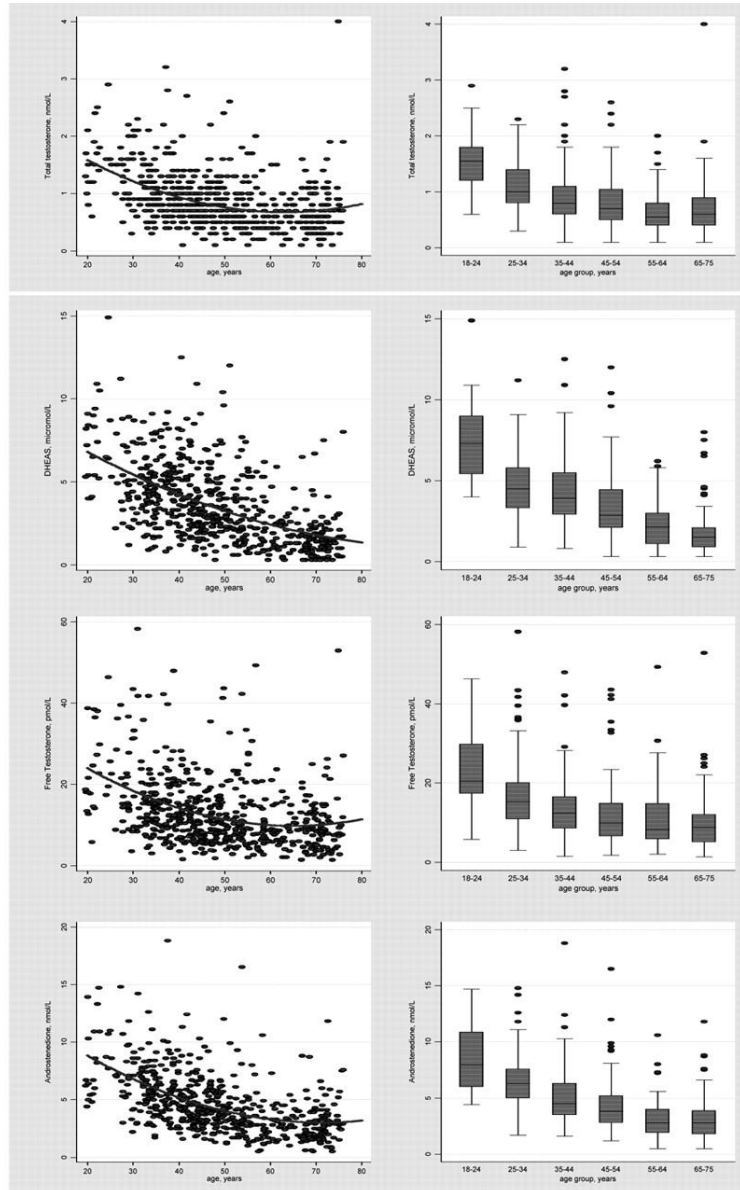
77%

Free Testosterone

49%

Androstenedione

64%



N=595
18-75 años

Davison S L et al.
JCEM 2005,90: 3847-53

Etapa reproductiva tardía y climaterio

Morfología ovárica



- Fisiológicamente: < volumen
- SOP: > volumen vs Controles?

*Ovarian volume in pre- and perimenopausal women: a population-based study.
Menopause.2003;10(3):209-13.*

Evaluation of ovarian function in 35–40-year-old women with polycystic ovary syndrome

Amanda Ladrón de Guevara^a, Nicolás Crisosto^a, Bárbara Echiburú^a, Jessica Preisler^a, Natalie Vantman^a, Josefina Bollmann^a, Francisco Pérez-Bravo^b, Teresa Sir-Petermann^{a,*}

^aEndocrinology and Metabolism Laboratory, West Division, School of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile

^bLaboratory of Nutritional Genomics, Department of Nutrition, Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile

Table 1

Clinical characteristics of control women and PCOS women during the 35–40 year old period.

	Control women (n = 35)	PCOS women (n = 40)
Age (years)	37.0 (35.0–40.0)	36.0 (35.0–40.0)
Weight (kg)	63.5 (50.5–88.5)	65.5 (48.0–94.0)
Height (m)	1.57 (1.45–1.69)	1.57 (1.46–1.70)
BMI (kg/m ²)	26.0 (20.1–34.8)	27.1 (20.5–35.8)
Waist circumference (cm)	81.0 (66.0–100.0)	82.5 (68.0–111.0)
Regular menses (%)	100	22.5*
Parity (No.)	2 (0–4)	1 (0–4)*
Hirsutism (Ferriman–Gallwey score)	2.0 (0–7)	12 (8–29)*

BMI: body mass index. Results are expressed as median and range.

* $p < 0.05$.

Evaluation of ovarian function in 35–40-year-old women with polycystic ovary syndrome

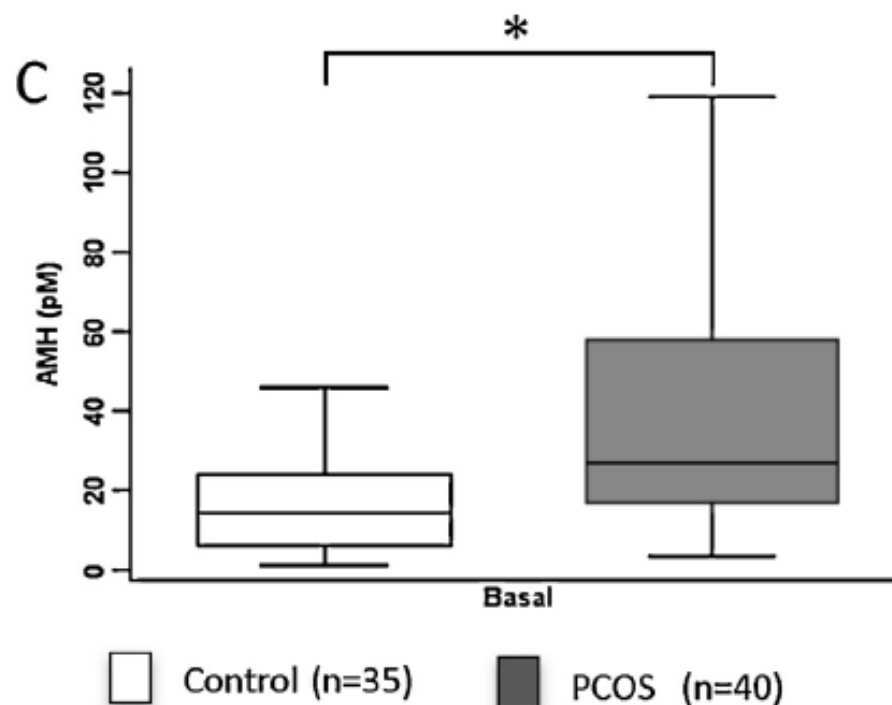
Ovarian reserve of control women and PCOS women according to different parameters during the 35–40 year old period.

	Control women (<i>n</i> = 35)	PCOS women (<i>n</i> = 40)
Ovarian volume (cc)	5.6 (2.0–10.0)	10.0 (3.1–25.8)*
Number of follicles	7 (0–14)	14 (2–25)*
Inhibin B (pg/ml)	83.1 (2.6–216.4)	92.9 (2.6–676.0)

Results are expressed as median and range.

* $p < 0.05$.

Evaluation of ovarian function in 35–40-year-old women with polycystic ovary syndrome





SOP: etapa reproductiva tardía

■ **Disminuyen alteraciones menstruales**

■ **Disminuyen andrógenos**

■ **Mejora fertilidad**

-Vulpoi C et al. Ageing and reproduction: is PCOS an exception? Ann Endocrinol 68: 45-50, 2007

-Tehrani FR et al. Is polycystic ovary syndrome an exception for reproductive aging? Hum Reprod 25: 1775-81, 2010

-Consensus on women's health aspect of PCOS: The Amsterdam ESHRE/ASRM PCOS 3rd Consensus. Fertil Steril, January 2012



Identificación del SOP en la postmenopausia

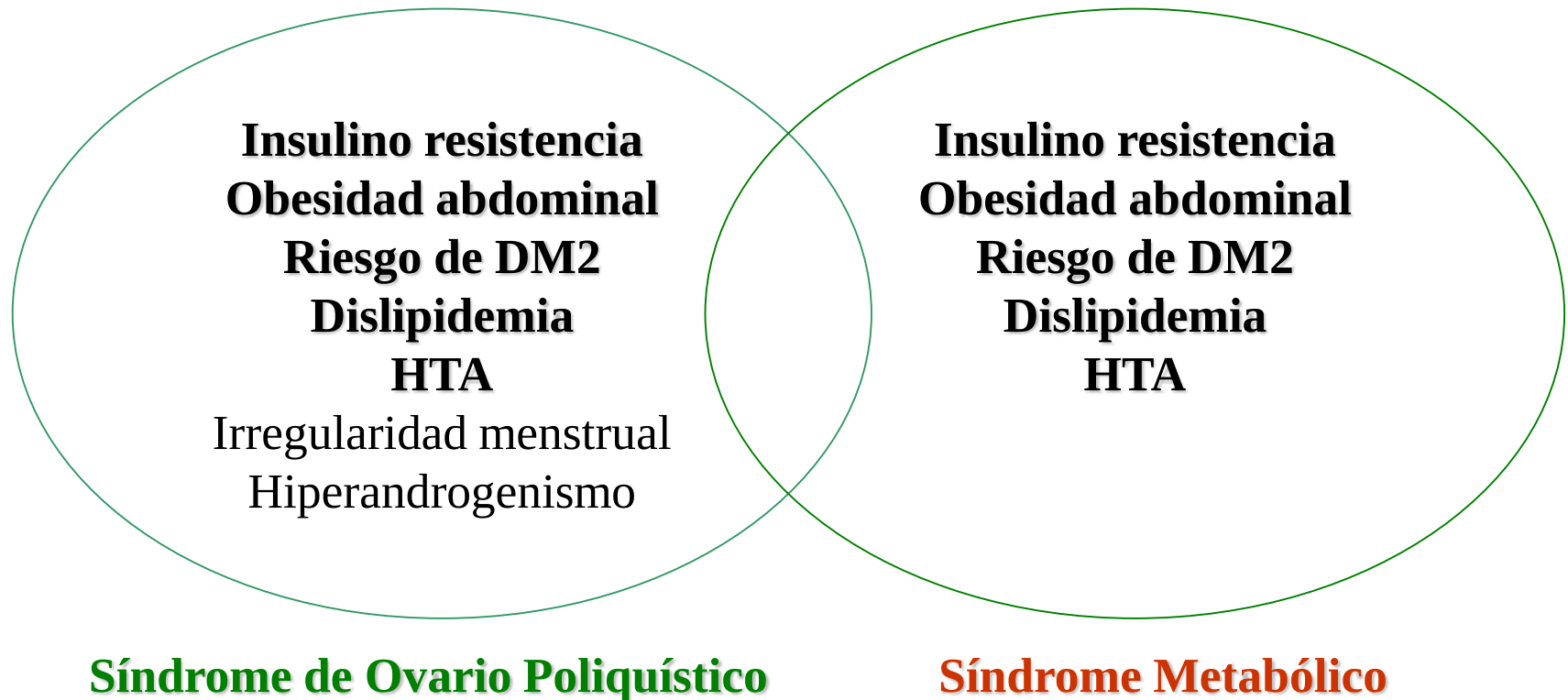
Definición de nuevo fenotipo: ≥ 3 elementos

- ➔ **Ciclos irregulares entre 20-40 años**
- ➔ **HA clínico o bioquímico < 50 años o actual**
- ➔ **Antecedentes de infertilidad o abortos**
- ➔ **Obesidad central**
- ➔ **IR (GAA)**

Krentz A et al. Menopause 2007, 14 (2):284-92

Krentz A et al. Metabolism 2012, 61 (9):1238-41

Características comunes SOP y Síndrome Metabólico



Evaluación de factores de riesgo cardiovascular

Síndrome Metabólico (ATP III)



Cintura ≥ 88 cm



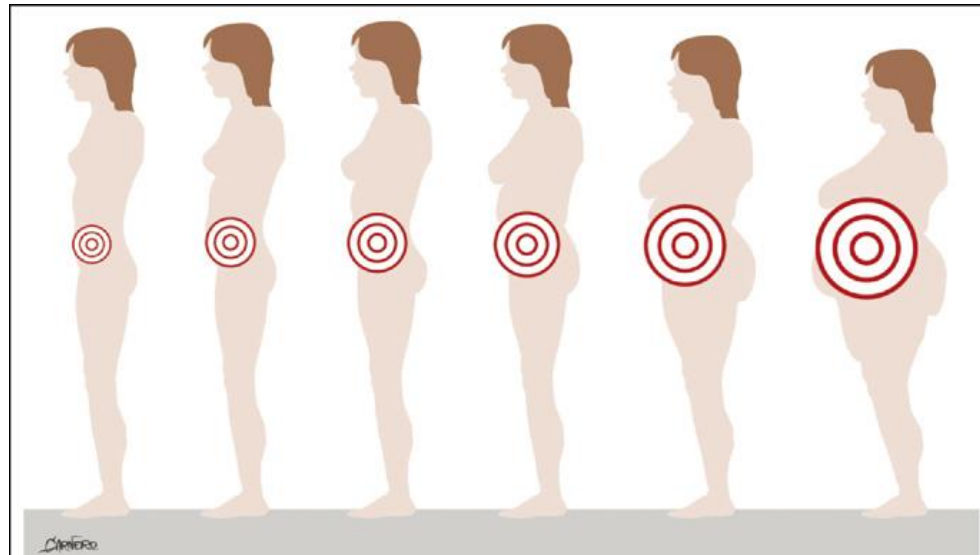
PA $\geq 130/85$ mmHg



**PTOG alterada
HDL ≤ 50 mg/dl
TG ≥ 150 mg/dl**

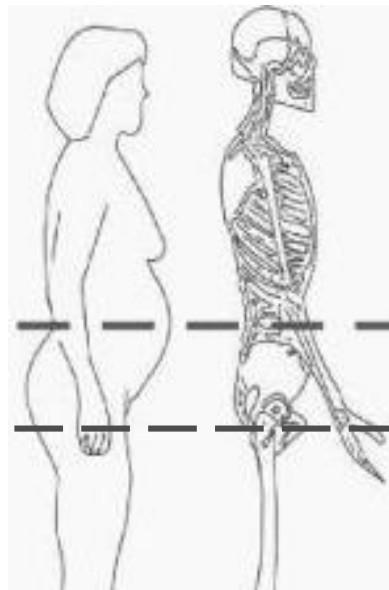
Evaluación de factores de riesgo cardiovascular

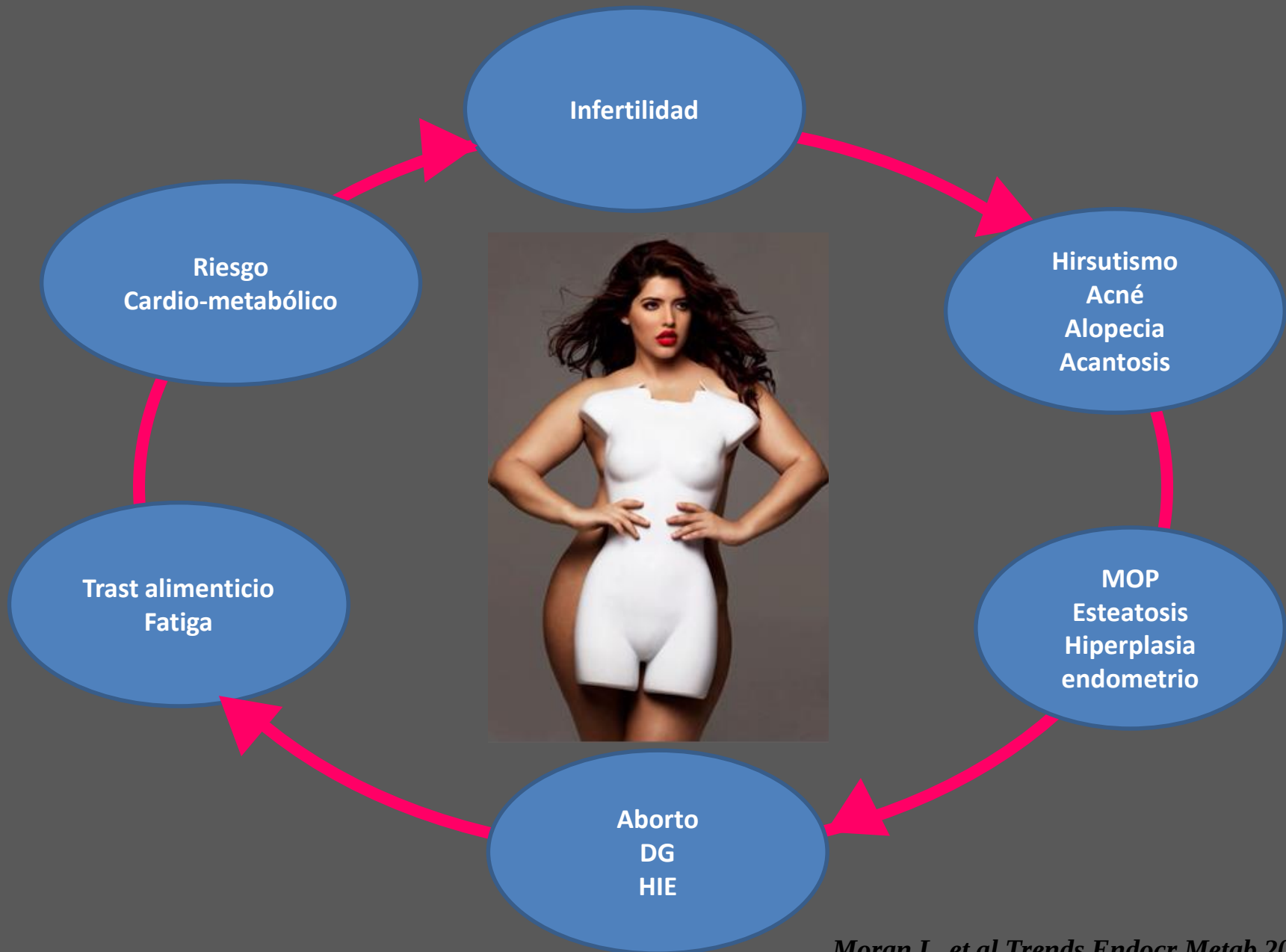
Circunferencia cintura > 88 cm

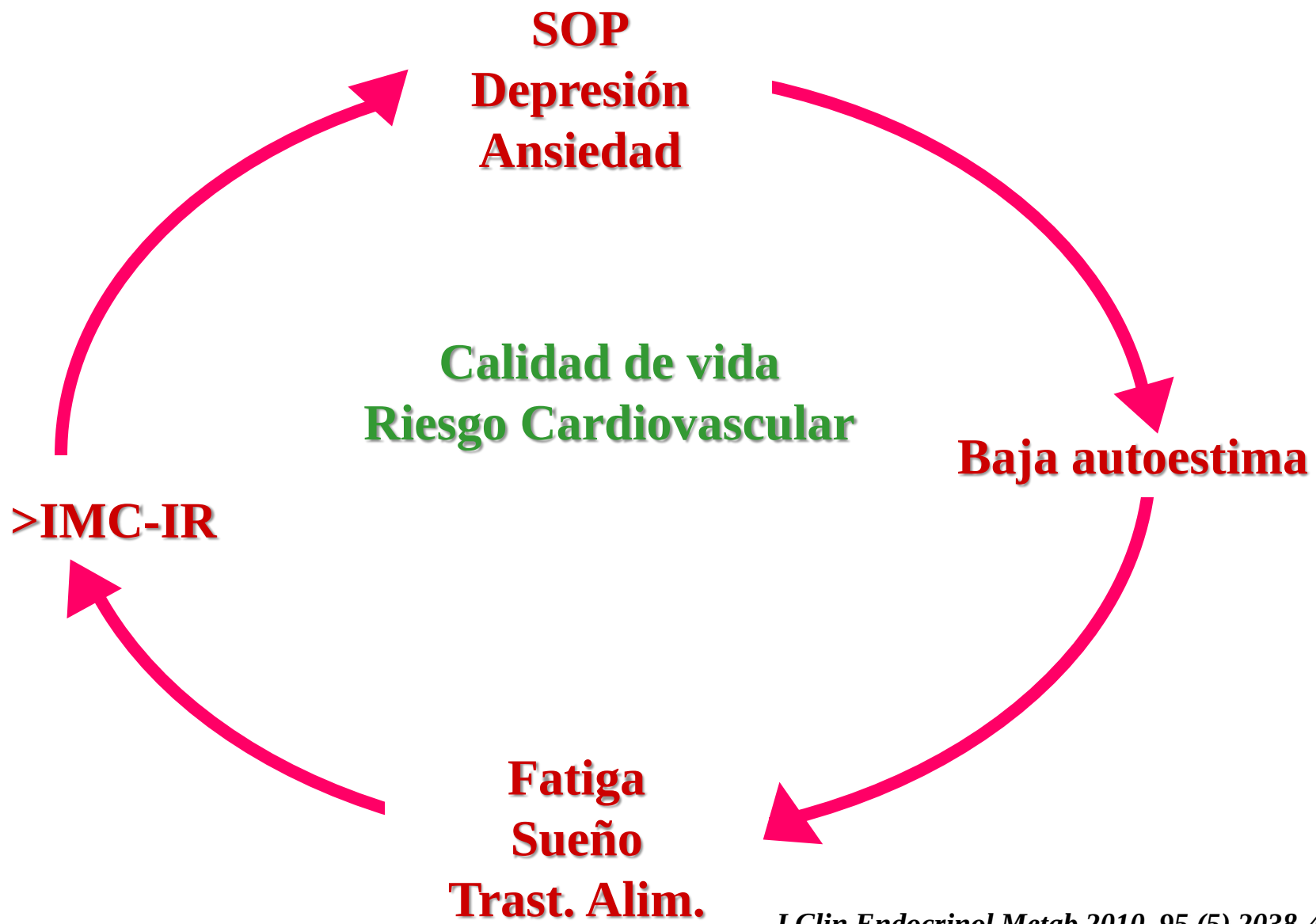


Evaluación de factores de riesgo cardiovascular

Cintura/cadera > 0.85 cm





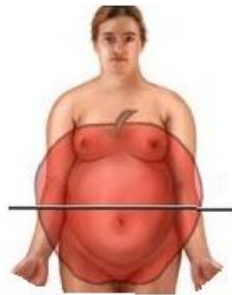




Riesgo Cardiovascular en SOP durante postmenopausia

713 ♀, caucásicas- clase media, 73.8±7 años, BMI: 24 ± 3.5 kg/m²

SOP
N=66



No SOP
N=647

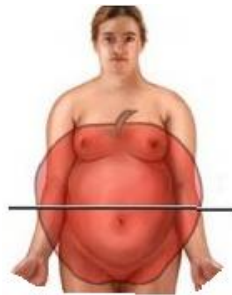


IMC (kg/m ²)	28	24	$p < 0.001$
Cintura (cm)	89	78	$p < 0.001$
T=0(nmol/L)	0.66	0.58	NS
T biod (nmo/L)	0.21	0.15	$p < 0.001$
SHBG (nmol/L)	3.6	6.2	$p < 0.001$
HOMA IR	5.3	2.8	$p < 0.01$

Riesgo Cardiovascular en SOP durante postmenopausia

713 ♀, caucásicas- clase media, 73.8±7 años, BMI: 24 ± 3.5 kg/m²

SOP
N=66



No SOP
N=647

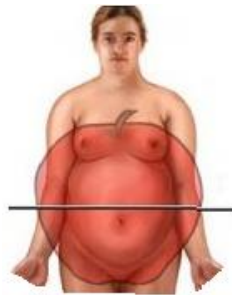


Colesterol T(nmol/L)	6.3	6	0.01
HDL-C (nmol/L)	1.5	1.7	$p < 0.001$
LDL-C (nmol/L)	4	3.7	0.013
TG (nmol/L)	1.9	1.3	$p < 0.001$
Glucemia (nmol/L)	3.6	6.2	$p < 0.01$
Insulinemia (pmol/L)	129	83	$p < 0.01$

Riesgo Cardiovascular en SOP durante postmenopausia

713 ♀, caucásicas- clase media, 73.8±7 años, BMI: 24 ± 3.5 kg/m²

SOP
N=66



No SOP
N=647



Adiponectina (ug/mL)	11.7±4.80	17.3±7.45	$p < 0.01$
-----------------------------	-----------	-----------	------------

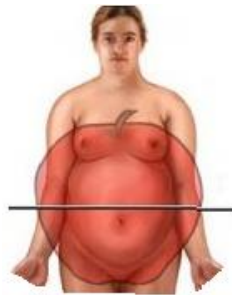
Asociación: > n° de componentes SOP y prevalencia de ECV

Krentz A et al. Metabolism 2012, 61 (9):1238-41

Riesgo Cardiovascular en SOP durante postmenopausia

713 ♀, caucásicas- clase media, 73.8 ± 7 años, BMI: 24 ± 3.5 kg/m²

SOP
N=66



No SOP
N=647



**Fenotipo SOP en mujeres postmenopáusicas mayores
presenta mayor riesgo CV,
siendo los niveles de andrógenos marcadores
del perfil proaterogénico en estas pacientes**

Krentz A et al. Menopause 2007, 14 (2):284-92

Krentz A et al. Metabolism 2012, 61 (9):1238-41

Etapa reproductiva tardía y climaterio



RIESGO DE CANCER en SOP **relación con alteración** **metabólico-reproductiva**

❖ **Endometrio**

❖ **Ovario**

❖ **Mama**

*Consensus on women's health aspect of PCOS: The Amsterdam ESHRE/ASRM PCOS 3rd Consensus.
Fertil Steril, January 2012*

Etapa reproductiva tardía y climaterio

**Anovulación crónica
Exposición crónica a E sin tto
+
Obesidad
+
DM2**



Hiperplasia endometrio



Carcinoma de endometrio

-Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma.

Lancet. 2003; 261:1210-12

-PCOS and the risk of gynaecological cancer: systematic review.

Reprod Biomed Online 2009; 19: 398-405

Etapa reproductiva tardía y climaterio

**Anovulación crónica
Exposición crónica a E sin tto
+
Obesidad
+
DM2**



Hiperplasia endometrio → Carcinoma de endometrio

Consulta periódica ginecológica + Ecografía TV !!!!

Etapa reproductiva tardía y climaterio



RIESGO DE CANCER en SOP

❖ ENDOMETRIO:

-RR: 2.7

-bien diferenciados

-buen pronóstico

-Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma.

Lancet. 2003; 261:1210-12

-PCOS and the risk of gynaecological cancer: systematic review.

Reprod Biomed Online 2009; 19: 398-405

Etapa reproductiva tardía y climaterio



RIESGO DE CANCER en SOP

❖ MAMA Y OVARIO:

- Escasa evidencia que lo confirme
- Difícil de separar de otros factores de riesgo de cáncer reconocidos:

Nuliparidad

Infertilidad y sus tto

Anovulación

Obesidad

*-PCOS and the risk of gynaecological cancer: systematic review.
Reprod Biomed Online 2009; 19: 398-405*

Conclusiones

❑ La patología es la misma pero *los fenotipos se modifican*.

❑ Mensaje alentador a la paciente:

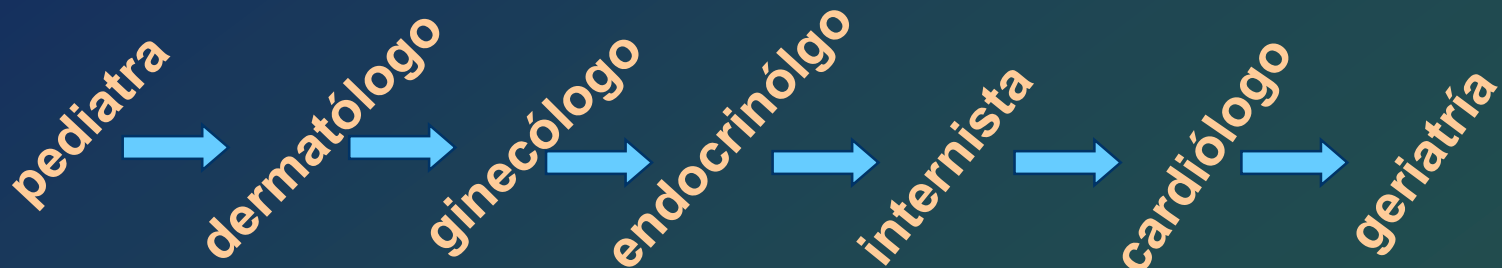
“Medidas HD reducen la expresión del síndrome a pesar que esté determinado genéticamente”.

**ESTILO DE VIDA SALUDABLE:
LA MEJOR ESTRATEGIA A LARGO PLAZO
PARA EL SOP**



Mujeres con SOP a lo largo de la vida.

Enfoque interdisciplinario





Muchas Gracias !!