

LA HIPERANDROGENEMIA CRÓNICA DISMINUYE LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA Y PROVOCA ALTERACIONES EN EL PÁNCREAS ENDOCRINO EN OVEJAS POSTPUBERALES EXPUESTAS PRENATALMENTE A UN EXCESO DE TESTOSTERONA.

Albert Carrasco², Daniela Rojas², Felipe Díaz², Jonathan Fuenzalida², Francisca de la Fuente², Valentina Aravena², Teresa Sir-Petermann¹, Sergio Recabarren²

¹ Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, División Oeste, Escuela de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile, ² Laboratorio de Fisiología y Endocrinología Animal, Departamento de Ciencia Animal, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Concepción, Campus Chillán.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una patología que se relaciona con otras morbilidades como resistencia a la insulina y una elevada concentración de testosterona (T) en el plasma, implicando a ésta última como una de las causas de las alteraciones clínicas que caracterizan a esta patología. Las hijas de madres SOP tienen una alta predisposición a padecer este síndrome, presentando a temprana edad algunos marcadores biológicos que anticiparían el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo II (DMII), entre ellos hiperandrogenemia. En la actualidad aún se debate la relación que existe entre la hiperandrogenemia y la hiperinsulinemia como factores contribuyentes al SOP y el efecto reprogramador del exceso de testosterona sobre el desarrollo de los tejidos. Por ello, los modelos animales que emulan experimentalmente estas condiciones son claves para la comprensión de la fisiopatología de este síndrome. El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de la hiperandrogenemia crónica, en ovejas expuestas prenatalmente a un exceso de T, durante la etapa postpuberal temprana, sobre la sensibilidad periférica a la insulina y las alteraciones moleculares y morfológicas generadas en el páncreas endocrino. A ovejas preñadas se les administró T por vía intramuscular desde el día 30 al 120 de gestación y, a otro grupo de ovejas preñadas, el vehículo en el que se diluyó la T. Las crías hembras de estas madres (hembras-T y hembras-C), recibieron desde las 30 semanas de edad 40 mg de testosterona, dos veces por semana, por 8 semanas. Al término de este protocolo (38 semanas de edad) se les realizó un test de tolerancia a la glucosa endovenosa (TTGEV) para evaluar la sensibilidad a la insulina y estudios histológicos para determinar las alteraciones morfológicas y moleculares producidas en el páncreas. Durante el TTGEV las hembras-T secretaron más insulina ($P < 0,026$) tras la administración de glucosa (ABC incremental), pero el ISI-C fue similar al de las hembras-C. En las hembras-T los islotes de Langerhans tienen un área y perímetro total menor, presentan una desorganización de su estructura, hay una mayor proporción de islotes pequeños con menor área, pero mayor inmunorreactividad a la insulina e islotes grandes sin inmunorreactividad a insulina o glucagón. La expresión de IR, IRS1, PI3K, PKC y GLUT2 fue similar entre los grupos, pero la expresión de AKT y GLUT4 fue significativamente menor en el grupo de hembras expuestas prenatalmente a un exceso de T. En conclusión, la hiperandrogenemia crónica postpuberal genera resistencia a la insulina en las hembras-T caracterizada por una mayor secreción de insulina y provoca alteraciones morfológicas y moleculares que podrían comprometer la funcionalidad del páncreas endocrino que podrían ser responsables del agotamiento y disfuncionalidad de las células β .

Financiamiento: Proyecto FONDECYT# 1140433