

Trabajos Originales

INSULINO RESISTENCIA EN MUJERES INFÉRTILES

José Urdaneta Machado, MSc ¹, Jimys Vera Cabana ¹, José García Ildefonso, PhD ², Nasser Babel Zambrano, PhD ², Alfi Contreras Benítez. ³

¹ Posgrado de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario de Maracaibo, Universidad del Zulia. ² Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad del Zulia. ³ Instituto Venezolano de los Seguros Sociales. Maracaibo, Venezuela.

RESUMEN

Antecedentes: La insulino resistencia (IR) es una compleja alteración fisiopatológica, presente en los órganos terminales, de alta prevalencia en mujeres en edad fértil y etapa prepuberal, con reconocida asociación a riesgo cardiovascular e infertilidad. *Objetivo:* Determinar la frecuencia de IR en mujeres infértiles y los factores de riesgos asociados en mujeres que acuden a la consulta de ginecología de la Maternidad "Dr. Armando Castillo Plaza". *Método:* Investigación de tipo aplicada y descriptiva, con diseño no experimental, aplicándose la técnica de la observación directa no participante y estructurada, teniendo como instrumento la ficha de trabajo. *Resultados:* La prevalencia de IR fue de 80%, con índice de HOMA de $5,4 \pm 2,7$. Se identificaron en las mujeres infértiles los siguientes factores de riesgo asociados: hiperandrogenismo/obesidad (OR: 1,51; $p < 0,001$), dislipidemia (OR: 6,53; $p < 0,001$), hipertensión arterial (OR: 8,41; $p < 0,02$), acantosis nigricans (OR: 9,0; $p < 0,002$), acné (OR: 2,65; $p < 0,01$). *Conclusión:* Encontramos una alta frecuencia de IR entre las mujeres con infertilidad, la cual puede ser corregida con cambios en los estilos de vida y con intervenciones de baja complejidad para el tratamiento de la infertilidad.

PALABRAS CLAVE: *Infertilidad, insulino resistencia*

SUMMARY

Background: Insulin resistance (IR) is a complex physiopathological alteration, present in the terminal organs, of high prevalence in women in fertile age and prepuberal stage, with recognized cardiovascular risk association and infertility. *Objective:* To determine the frequency of IR in infertile women and factors of risks associated in the patients which going to consultation of gynecology of the Maternity "Dr. Armando Castillo Plaza". *Method:* An applied and descriptive investigation was realised, with nonexperimental design, being applied the technique of the nonparticipant and structured direct observation, having as instrument the work card. *Results:* The prevalence of IR was 80%, with HOMA index of 5.4 ± 2.7 . In infertile women were identified the following risk factors: increased serum androgens/obesity (OR: 1.51; $p < 0.001$), dyslipidemia (OR: 6.53; $p < 0.001$), arterial hypertension (OR: 8.41; $p < 0.02$), acanthosis nigricans (OR: 9.0; $p < 0.002$), and acne (OR: 2.65; $p < 0.01$). *Conclusion:* We found a high frequency of IR between the infertile women, which can be corrected with changes in the life styles and low complexity interventions for the treatment of the infertility.

KEY WORDS: *Infertility, insulin resistance*

INTRODUCCIÓN

Desde la publicación del caso de "La mujer barbuda con diabetes" por Achard y Thiers en 1921, hasta el establecimiento en 1980 de la asociación de la insulino resistencia (IR) con el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), han sido innumerables los estudios realizados en torno al papel de la IR en la génesis de diversas patologías como el síndrome metabólico (SM), la hipertensión arterial y la diabetes mellitus (1).

En la actualidad la IR es una entidad clínica bien definida y de alta prevalencia en mujeres en edad fértil y etapa prepuberal; con reconocida asociación a riesgo cardiovascular e infertilidad. Dentro del ámbito de la ginecología, esta asociada al SOP, infertilidad, y a largo plazo, con algunas de las más importantes patologías del mundo desarrollado, como lo son la diabetes mellitus y la hipertensión arterial (2).

Actualmente se considera la IR como un fenómeno caracterizado por una respuesta disminuida en los tejidos periféricos (adiposo y muscular), a las acciones biológicas de la insulina, que como consecuencia de ello hay un aumento de su producción por las células β del páncreas, para mantener los niveles normales de glucosa (3). Pinheiro y cols (4), definen la IR como una disminución en la capacidad de la insulina endógena o exógena de estimular la utilización celular de glucosa, en función de defectos en los mecanismos post-receptores comprometidos en su utilización o por la deficiencia en el receptor insulínico. El diagnóstico de IR se debe realizar en aquellas pacientes que presenten al menos 2 de los siguientes parámetros: a) concentración basal de insulina mayor o igual a 16,9 mIU/ml, b) insulina a los 120 minutos post-ingesta de 75 g de glucosa ≥ 30 mIU/ml, c) índice de glucosa/insulina $< 4,2$ y d) HOMA (Homeostasis Model Assessment) $\geq 3,2$ (5).

La IR no constituye por sí misma una enfermedad, sino que es una anomalía fisiopatológica, presente en los órganos terminales, tales como hígado, músculo, tejido adiposo y endotelio. A nivel ovárico, actúa sobre receptores de la teca actuando como co-gonadotropina aumentando la producción androgénica (6). La IR parece relacionarse directamente con la disfunción ovárica que produce la anovulación y el hiperandrogenismo. El mecanismo directo en el trastorno de las señales de insulina involucra su receptor, el cual no es un componente estático de la maquinaria celular. Las diversas acciones de la insulina resultan de la generación de las señales post-receptoras y la acción de la insulina promueve los eventos ováricos a pesar de la

pérdida de la homeostasis de glucosa. Se conoce que los esteroides sexuales aumentan la secreción de insulina, sin embargo, los estrógenos aumentan la sensibilidad periférica a la insulina, mientras que la progesterona causa una disminución de la misma. Esta disminución en la sensibilidad a la insulina se ha relacionado con una disminución de los receptores de insulina en la fase lútea (7).

La IR asimismo viene a ser el vínculo conector de diferentes condiciones que agrupadas conforman el llamado síndrome metabólico (8,9), del cual forma parte el SOP, patología muy frecuente en las consultas ginecológicas. El SOP es un desorden heterogéneo caracterizado por la presencia de anovulación crónica e hiperandrogenismo, que representa uno de los problemas de salud reproductiva más comunes del sexo femenino, afectando entre el 4-7% de todas las mujeres en edad reproductiva, constituyendo la causa más frecuente de infertilidad anovulatoria y la principal endocrinopatía en el sexo femenino (10).

El SOP no solamente representa un factor de riesgo para la aparición de enfermedad metabólica, sino que es una causa importante de infertilidad y de pérdida temprana del embarazo. En este sentido, la infertilidad se concibe como la falla para concebir luego de un año de relaciones sin protección, estimándose que afecta al 10% de la población en edad reproductiva (11). Según la OMS, existen en el mundo aproximadamente ochenta millones de parejas con problemas de fertilidad o de concepción, es decir, unas quince de cada cien parejas no logran la fertilidad (12).

La prevalencia mundial de infertilidad, calculada en 12 meses, es estimada en 9%, teniendo rangos entre 3,5 a 16,7% en países desarrollados y entre 6,9 a 9,3% en naciones menos desarrolladas. De acuerdo con estas estimaciones, y con la población mundial actual, cerca de 72,4 millones de mujeres son actualmente estériles (13). Las mujeres con SOP constituyen una porción significativa de la población infértil, cerca del 22,5% de las pacientes con infertilidad ovulatoria lo presentan (14).

Los datos de la OMS apuntan a que la infertilidad y los problemas de concepción deben ser asumidos como problemas de salud pública, cuya incidencia será mayor en la población en el inmediato futuro, porque pueden afectar las tasas de natalidad en países que de por sí se caracterizan por un bajo número de nacimientos, además sus tratamientos suponen costos adicionales para los sistemas de salud (12). En una nación en desarrollo, como Venezuela, con cambios tan notorios en el estilo de vida de sus pobladores, los marcadores y factores de riesgo de IR serán cada vez más evidentes, y el

alto índice de sospecha diagnóstica por el médico será imprescindible para cortar la cadena fisiopatológica. El incremento acelerado en su prevalencia, hace verla como una enfermedad emergente que tiene consecuencias importantes en el ámbito cardiovascular, endocrinológico y reproductivo.

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de IR en mujeres infértiles e identificar los factores de riesgo asociados.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio con diseño de tipo no experimental, contemporáneo transeccional y de campo. Las unidades de análisis objeto de observación o estudio estuvieron representadas por pacientes infértiles atendidas en la consulta de Ginecología de la Maternidad "Dr. Armando Castillo Plaza". La población de estudio estuvo representada por 100 pacientes con diagnóstico de infertilidad, las cuales fueron atendidas durante el año 2008. Para determinar el tamaño de la muestra a estudiar, se aplicó la fórmula para poblaciones finitas, con un nivel de confianza del 95%, dos sigmas y un error del 5%, resultando el tamaño global de la muestra en 80 mujeres infértiles, que fueron seleccionadas de manera intencionada de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión: ausencia de embarazos después de un año de actividad sexual con pareja única; no emplear ningún método anticonceptivo en el período; ausencia de enfermedades concomitantes, y deseo voluntario de participar en la investigación.

Dada la naturaleza del estudio y en función de los objetivos propuestos, se tomó como técnica para la recolección de los datos, la observación directa no participante y estructurada, mediante el registro de cada uno de los indicadores analizados en una ficha de trabajo o guía de observación. A cada paciente, se les informó sobre los propósitos de la investigación y previo consentimiento informado fueron finalmente incluidas en la misma. Seguidamente, se citaron para efectuarles los análisis sanguíneos respectivos, para lo cual a cada paciente, previo ayuno de 8 horas, se les tomó muestra de 10 ml de sangre venosa periférica, las que se repartieron en dos tubos secos para la determinación de los niveles séricos de hormonas (insulina y testosterona) y para pruebas bioquímicas (glicemia, triglicéridos, colesterol total y lipoproteínas de alta y baja densidad). Posterior a dos horas de una ingesta de 75 gramos de glucosa, se procedió a repetir la toma de sangre venosa para la determinación de insulina poscarga de glucosa.

Se midió la insulina por radioinmunoensayo de

fase sólida. La determinación de la IR se realizó mediante el índice HOMA (Homeostasis Model Assessment) que es la relación de los valores de insulina basal (uUI/ml) x glicemia basal (mmol/l)/22,5. Se consideró como diagnóstico un valor $>3,2$. La testosterona total fue medida mediante el método inmunoenzimático (BioMerioux®), y la glicemia mediante el método de glucosa oxidasa-peroxidasa (Wiener®).

Para los lípidos, se tomaron en cuenta los valores recomendados por el panel de expertos para el estudio del colesterol (15) y para la glicemia los valores recomendados por la Asociación Americana de Diabetes: triglicéridos ≥ 150 mg/dl, colesterol total ≥ 200 mg/dl, LDL-colesterol ≥ 100 mg/dl, HDL-colesterol < 50 mg/dl, y glicemia en ayunas ≥ 110 mg/dl.

A todas se les tomó el peso y la talla para calcular su Índice de Masa Corporal (IMC) y poder incorporarlas al grupo con sobrepeso (entre 25,1 a 29,9 kg/m²) y obesidad (≥ 30 kg/m²), de acuerdo con la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (16). Además, se les midió la circunferencia de la cintura (CC) en la línea axilar media entre el borde inferior de la última costilla y el reborde superior de la espina ilíaca, procediéndose a la lectura teniendo en cuenta una respiración normal. Esta medida fue efectuada en tres oportunidades y luego se promedió; utilizándose los niveles de corte propuestos por Lean y cols (17), para identificar riesgo elevado (80-88 cm) y muy elevado (>88 cm).

Se procedió a realizar la toma de la tensión arterial, en posición sentada, tomando en cuenta el cuarto ruido de Korotkoff, considerándose como cifras elevadas una presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg y una presión diastólica ≥ 85 mmHg. De igual forma, se realizó un examen dermatológico dirigido a la inspección de signos de IR o de androgenización, como piel grasa, acné, hirsutismo y la presencia acantosis nigricans.

Los resultados obtenidos fueron procesados por medio del paquete estadístico SPSS, versión 11.0.1, practicándose un análisis estadístico de tipo descriptivo. Se expresaron los datos obtenidos mediante medidas de tendencia central: promedios, medias y desviación estándar (DE); utilizándose la prueba de T de student para la significación estadística. Se determinó el Odds Ratio (OR) de cada uno de los factores de riesgo estudiados. Se consideró como significativo un $p < 0,05$. Los resultados obtenidos fueron expresados mediante el uso de tablas de distribución de frecuencias.

RESULTADOS

La edad de las pacientes infértiles mostró una media de $30,2 \pm 4,6$ años (rango: 25-35 años). Los años promedio de convivencia de las parejas fue de $5,5 \pm 2,9$ años (rango: 2-8 años). El promedio de parejas de estas pacientes fue de 2 (rango: 1-3 parejas). El tipo de esterilidad que predominó en las pacientes infértiles fue la primaria (n: 48) en el 60% de la población estudiada y secundaria (n: 32) en el 40% de los casos.

Los antecedentes ginecológicos más frecuentes en las pacientes infértiles fueron: SOP (90%), leucorrea (75%), enfermedad inflamatoria pélvica (45%), citologías patológicas (30%), infección por virus del papiloma humano (27,5%) y hemorragia disfuncional (12,5%).

La evaluación de IR se realizó con la medición de las concentraciones de glicemia e insulina basal: la insulina basal promedio fue de $37,2 \pm 15,8$ mU/l (rango: 21,4-52,2 mU/l) significativamente superior a los valores de referencia (VR: 16,9 mU/l) ($p < 0,001$). La insulina postprandial promedio fue de $82,9 \pm 32,4$ mU/l (rango: 50,5-115,4 mU/l) significativamente superior a los valores de referencia (VR: 30 mU/l) ($p < 0,001$). El cálculo del Índice HOMA evidenció un valor promedio de $5,4 \pm 2,7$ (rango: 2,6-8,2), significativamente superior a los valores de referencia (VR: 3,2) ($p < 0,001$).

El 80% (n: 64) de las pacientes eran IR, demostradas por los valores de insulina basal, postprandial y el cálculo del índice HOMA. Seguidamente, se estudiaron algunos factores de riesgos asociados a la presencia de IR en estas pacientes con diagnóstico de infertilidad. Los factores de riesgo endocrino-metabólicos considerados en la población estudiada fueron la glicemia basal y las concentraciones séricas de andrógenos, específicamente, testosterona.

Las cifras de glicemia en ayunas de las pacientes infértiles, presentaron un valor promedio de 104,4 mg/dl (rango: 60,6-148,2 mg/dl), sin diferencia significativa con los valores de referencia (VR 70-110 mg/dl). Las concentraciones séricas totales de testosterona presentó un valor promedio de 54,2 ng/dl (rango: 30,3-78,1 ng/dl), significativamente superior a los de referencia (VR 8,9 ng/dl) (Tabla I). En cuanto a los factores de riesgo antropométricos evaluados, Índice de Masa Corporal (IMC) y la circunferencia abdominal (CA), mostraron diferencias significativas con los valores normatizados. El IMC promedio fue de 30 (rango: 18-42), significativamente superior a los valores de referencia; mientras que la CA promedio fue de 85 cm (rango: 72-98 cm), significativamente superior a los valores de re-

ferencia (VR ≤ 80 cm) (Tabla I). Al evaluar algunos factores de riesgos cardiovasculares, se evidenciaron valores promedios para la tensión arterial de 80,6 y 117,9 mmHg, para presión arterial diastólica y sistólica respectivamente, ambas dentro del límite normal (Tabla I). En cuanto a los lípidos séricos, éstos mostraron medias de 205,7 mg/dl para triglicéridos y de 220,1 mg/dl para colesterol, concentraciones superiores a los valores de referencia (VR triglicéridos: 150 mg/dl y colesterol total: 200 mg/dl); en tanto que el valor promedio de LDL-colesterol fue de 100,7 mg/dl, el cual se encuentra dentro del límite normal y el HDL-colesterol con un valor medio de 44,1 mg/dl, valor por debajo de lo considerado como normal (VR: 50 mg/dl) (Tabla I).

La evaluación dermatológica en las pacientes infértiles reveló la presencia de algunos factores de riesgos asociados a la resistencia a la insulina. Se observó piel grasa en el 60% de los casos, acantosis nigricans en el 47,5%, hirsutismo en el 40% el acné en el 25%.

La presencia de factores de riesgo en las pacientes infértiles evidenció que en el 100% de los casos las pacientes presentaron hiperandrogenismo, caracterizado por elevación la concentración sobre los valores de referencia de testosterona sérica, también se observó obesidad (IMC > 30) en el 41,3% de la población y sobrepeso (IMC 25-30) en el 42,5% de los casos. La circunferencia abdominal considerada un factor de riesgo elevado (80-88 cm) se presentó en el 20% y con riesgo muy elevado

Tabla I
CARACTERIZACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO BIOQUÍMICO Y ANTROPOMÉTRICO EN PACIENTES INFÉRTILES

Análisis descriptivo	Media \pm DE	Valor $p <$
Insulina basal	$37,2 \pm 15,8$	0,001
Insulina posprandial	$82,9 \pm 32,4$	0,001
HOMA	$5,4 \pm 2,7$	0,001
Glicemia basal	$104,4 \pm 43,8$	0,258 *
Testosterona total	$54,3 \pm 23,9$	0,001
Índice de masa corporal	$30,1 \pm 11,5$	0,001
Circunferencia abdominal	$85,3 \pm 12,5$	0,001
Presión arterial diastólica	$80,6 \pm 15,1$	0,706 *
Presión arterial sistólica	$117,9 \pm 19,4$	0,343 *
Triglicéridos	$205,7 \pm 81,8$	0,001
Colesterol total	$220,1 \pm 57,3$	0,002
LDL-colesterol	$100,7 \pm 48,1$	0,893 *
HDL-colesterol	$44,1 \pm 14,3$	0,001

* no significativo.

(>88 cm) en el 47,5%. El 30% presentó hipertensión arterial y el 71,3% tiene diagnóstico de dislipidemia, evaluando tanto las concentraciones de colesterol como de triglicéridos.

La estimación de riesgo de las pacientes infértiles mostró que 34 (68%) había hiperandrogenismo e IR, no calculándose el OR, debido a que la totalidad de las pacientes del estudio tenían concentraciones de testosterona elevadas, lo que implica que una de las variables estadísticamente fue constante.

El factor de riesgo HTA se presentó en 23 (95,8%) pacientes con HOMA >3,2; el OR señaló que tienen 8,4 veces más riesgo de IR las pacientes hipertensas. La dislipidemia e IR se observó en 51 (89,4%) de las pacientes, con OR que indica que estas pacientes tienen 6,5 veces más riesgo de IR que el resto de las pacientes infértiles. La presencia de obesidad en las pacientes infértiles e IR como factores asociados de riesgo, mostró que 33 pacientes obesas tuvieron IR con un HOMA >3,2; el OR evidenció que las pacientes insulinoresistentes tienen un riesgo de 1,5 veces más de ser obesas, en comparación con la población con IMC normal.

La estimación de riesgo en pacientes infértiles con IR mostró asociación con HOMA >3,2, hiperandrogenismo, obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, acantosis nigricans y acné (Tabla II).

DISCUSIÓN

El reconocimiento de la IR en mujeres con problemas de fertilidad ofrece al ginecólogo no sólo la

oportunidad de reducir el impacto emocional de la infertilidad e instaurar medidas de fácil alcance para su tratamiento, sino también de reducir la aparición de sus más temidas consecuencias futuras, como lo son el desarrollo de la diabetes mellitus, el infarto al miocardio y la enfermedad cerebro vascular; enfermedades que están aumentando la mortalidad en las mujeres.

El mecanismo fisiopatológico de la resistencia a la insulina aún permanece sin aclararse, aunque se sospecha que dos factores son relevantes, uno genético y otro intrauterino, a los que se suma posteriormente el impacto ambiental. Se ha descrito que el aumento en la fosforilación de los residuos de serina tanto en el citocromo P450c17a como en el receptor de insulina podría explicar, mediante un mismo mecanismo, el hiperandrogenismo y la IR observada en el SOP (18). Asimismo se conoce que las citosinas proinflamatorias promueven la degradación del sustrato del receptor de insulina (IRS), si bien las prostaglandinas son necesarias para la ovulación, la inflamación aguda y crónica causa resistencia a la insulina, la cual ocurre también por el tipo de dieta, estrés y obesidad (2,3).

Lo que si se ha determinado es que en mujeres con infertilidad anovulatoria la insulina produce hiperplasia de las células de la teca ovárica, activación de la enzima citocromo P450c17a, aumenta la liberación de hormona luteinizante por la adenohipófisis, la cual a nivel ovárica también activa a la enzima citocromo P450c17a, y reduce la síntesis hepática de proteínas transportadoras (ligantes de IGF-1 y de testosterona libres). Todo lo anterior

Tabla II
ESTIMACIÓN DE RIESGO EN LAS PACIENTES INFÉRTILES CON INSULINO RESISTENCIA

Factor de riesgo	Insulino resistencia			Valor p<	ODDS Ratio
	HOMA >3,2	HOMA ≤3,2	%		
Hiperandrogenismo	34	16	68	0,001	--
Obesidad	33	0	100	0,001	1,51
CA >88 cm	35	12	67,5	0,763*	2,47
Hipertensión arterial	23	1	95,8	0,02	8,41
Dislipidemia	51	6	89,4	0,001	6,53
Acantosis nigricans	36	2	94,7	0,002	9,0
Hirsutismo	25	7	78,1	0,911*	0,94
Acné	12	8	60,0	0,01	2,65
Piel grasa	41	7	85,4	0,07*	2,66

* no significativo.

produce un exceso de andrógenos, tanto a nivel ovárico como sistémicos, favoreciendo la atresia folicular en la cual participaría además el estímulo anticipado del exceso de LH que impediría el desarrollo folicular de aquellos con un diámetro menor de 4 mm y produciendo manifestaciones sistémicas de hiperandrogenismo (19).

La búsqueda de la causal de la infertilidad requiere de una atención multidisciplinaria y de la realización de diversos procedimientos; la prevalencia de los factores causales varía según el país, el año y la población estudiada, en los países desarrollados predominan los factores ovulatorios y endocrinos, mientras que en los subdesarrollados predomina el factor tubo-peritoneal debido a las consecuencias de las infecciones (13).

Los resultados obtenidos demuestran que la población femenina infértil en la actualidad es detectada en edades promedio jóvenes, donde se puede establecer como causa de la misma la resistencia a la insulina por ser una entidad clínica bien definida y de alta prevalencia, en mujeres en edad fértil y etapa pre-puberal, con reconocida asociación a riesgo cardiovascular (2). Este hecho también puede verse reflejado en la presencia de una gran frecuencia de casos de esterilidad primaria.

Si bien en esta muestra se encontró una gran frecuencia de leucorreas y enfermedad pélvica inflamatoria, factores relacionados con la infertilidad debido principalmente a gonorreas o infecciones por chlamydias (20), resultó importante encontrar una alta prevalencia de SOP (90%), que concuerda con lo expuesto por Futterweit (21), para quien este es el desorden endocrino más frecuente en mujeres en edad fértil y la principal causa de infertilidad anovulatoria (25-45%).

Tanto Homburg (22) como Patel y Nestler (23), coinciden con lo anteriormente planteado, sin embargo, para ellos el 75% de las pacientes con el SOP padecen de infertilidad, principalmente caracterizada por anovulación o la pérdida temprana del embarazo. Esto concuerda con los resultados obtenidos donde se observó una alta prevalencia de este síndrome.

Estos resultados afirman que la población estudiada presenta una alta frecuencia de IR; tal como lo plantean Romero y del Bono (5) quienes afirman que para hacer el diagnóstico se necesita al menos 2 de los siguientes parámetros: concentración basal de insulina mayor o igual a 16,9 mIU/ml, insulina a los 120 minutos post-ingesta, de 75 g, de glucosa mayor o igual a 30 mIU/ml, índice glucosa/insulina <4,2, y HOMA >3,2; parámetros evaluados en cada paciente para confirmar el diagnóstico de IR.

Existen diferentes condiciones que se acompa-

ñan de IR. El SOP es un factor de riesgo de infertilidad y está asociado con la IR; se ha reportado que alrededor del 60% de las mujeres portadoras de un SOP presentan IR con hiperinsulinismo compensatorio (24), en tanto que otros estudios la reportan en cerca del 80% de estas pacientes, siendo la mayoría obesas (22). Al respecto Vrbíková y cols (1), manifiestan que la IR afecta a un 10 a 25% de la población, porcentaje que se va incrementando en relación directa con el aumento de la obesidad.

Por su parte, Vantighem y cols (25), reportan que el 28,5% de las pacientes presentan lipodistrofias y cerca del 20% de las mujeres con SOP con peso normal presentan infertilidad, mientras que más del 50% con SOP e IMC >35 son infértiles; al comparar ambos grupos de pacientes no se encuentran diferencias significativas en la frecuencia de infertilidad cuando las pacientes presentan un peso normal.

La evaluación integral de todos los factores de riesgo involucrados en la génesis de la IR y su asociación con infertilidad, está dada a una compleja alteración que afecta a múltiples sistemas orgánicos. Los resultados afirman la presencia de estos factores en porcentajes importantes en la muestra que predisponen a las pacientes a presentar severos defectos metabólicos como DM2, hipertensión arterial, dislipidemias, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular y SOP, condiciones que están íntimamente relacionadas con infertilidad en estas pacientes como lo señala Chaila y Sánchez (3).

En cuanto a los andrógenos circulantes, específicamente la testosterona, se encontró que estaba significativamente elevada en esta muestra; al igual que lo reportado en otras publicaciones donde se han encontrado un aumento de la testosterona y androstenediona específicamente, en el 50% al 90% de las pacientes con infertilidad anovulatoria y SOP (26). El hiperandrogenismo detectado en estas pacientes, factor de riesgo asociado con IR, se pudiese explicar al aumento del tejido adiposo central, puesto que se conoce que la obesidad podría ser el origen de una mayor producción de testosterona total (18).

La disminución de la insulina reduce el freno hepático de las síntesis de la proteína transportadora de hormonas sexuales por las células hepáticas (2); estos mecanismos pudiesen explicar la presencia de hiperandrogenismo en las pacientes infértiles con IR. La obesidad central y el aumento del IMC son los principales determinantes tanto del hiperandrogenismo como de la resistencia a la insulina (22).

La presencia de valores promedio en el IMC de estas pacientes que se corresponden con el diagnóstico

de obesidad y con valores de circunferencia abdominal mayores de 80 cm, se constituyen en factores de riesgo para el desarrollo de IR. La IR está considerada como el elemento desencadenante de una serie de alteraciones metabólicas que incrementan la morbimortalidad en las personas. Se ha descrito que en las obesas, la IR es mucho más prevalente que en las con sobrepeso. Fisiopatológicamente, la obesidad de localización central disminuye la sensibilidad a la insulina en un 20 a 30%, creando IR en el tejido periférico (27).

La obesidad, específicamente la de tipo androide, esta también asociada con una disminución de la sensibilidad hepática y periférica (28). Se ha señalado que en mujeres, con sobrepeso u obesidad, que presentan una circunferencia abdominal por encima del percentil 50, es más frecuente la IR, lo que evidencia que el hecho de tener más grasa visceral está asociado a un mayor riesgo de presentar IR. En este sentido, la pérdida de peso ha sido considerada como unas de las principales opciones para mejorar la sensibilidad a la insulina; es así que el descenso del 5 al 10% del peso corporal es suficiente para reestablecer la función ovárica (23).

Entre los factores cardiovasculares, según el tercer reporte de expertos del Programa Nacional de educación en colesterol de los Estados Unidos (15) ha establecido los siguientes factores de riesgo: triglicéridos >150 mg/dl, colesterol-HDL <50 mg/dl, presión arterial sistólica >130 mmHg y diastólica >85 mmHg. La hipertensión esencial se ha relacionado hasta en un 50% de los casos con IR (29), sin embargo, en la muestra el promedio de los valores de la tensión arterial se encontraron dentro de límites normales, lográndose solamente establecer en ellas el diagnóstico de dislipidemia.

Los resultados encontrados mostraron una alta prevalencia tanto de dislipidemia como de hiperinsulinemia, por lo que sería conveniente una evaluación metabólica de las mujeres en edad fértil que las presenten. Al respecto, se ha sugerido realizar una evaluación para IR en todas aquellas personas con valores de triglicéridos séricos >130 mg/dl, una relación triglicéridos/HDL >3 o insulinemia >15mU/ml (30).

La asociación de IR y signos clínicos de hiperandrogenismo es frecuente en mujeres infértiles anovulatorias (31). Esto hizo necesaria la evaluación de estos signos en las pacientes del estudio, apoyando esta teoría las manifestaciones propias del hiperandrogenismo, asociado directamente a infertilidad, como son el hirsutismo, acné, seborrea y alopecia androgénica, los que junto con la acantosis nigricans representan signos altamente sugestivos de hiperinsulinismo y resistencia a la insulina (21,32,33). En la muestra se observó la presencia

de porcentajes importantes de estos factores de riesgo dermatológicos tanto para infertilidad como para IR. Lin y cols (34), demostraron que tanto la presencia de acantosis nigricans como el aumento del IMC y la elevación de la testosterona, resultaron estar relacionados significativamente con la presencia de IR en mujeres con anovulación debido a SOP.

La IR parece relacionarse directamente con la disfunción ovárica que produce la anovulación y el hiperandrogenismo, considerando que el mecanismo directo en el trastorno de las señales de insulina involucra al receptor de insulina, así mismo el aumento de la secreción de insulina debido al aumento de los esteroides sexuales, todos estos mecanismos asociados en conjunto con la coexistencia de factores de riesgo en mujeres en edad fértil, plantean una relación entre la IR y la infertilidad (19).

El diagnóstico precoz de la condición de IR, ofrece alternativas de tratamiento, para lograr la reproducción en la mujer con infertilidad. Asimismo, debe ser detectada y tratada antes de iniciar cualquier tratamiento tanto de baja complejidad como el uso de metformina, o de alta complejidad como las tecnologías de reproducción asistida, con las cuales se han reportado altas tasas de abortos espontáneos en mujeres infértiles que han recibido este tipo de tratamiento y que tenían de base el diagnóstico de SOP, obesidad o sobrepeso, donde la IR ha demostrado ser el factor común detrás de estas alteraciones (28).

La gran mayoría de autores sostienen que tanto la IR como el SM, pueden ser prevenidos y controlados, con medidas de salud pública orientadas fundamentalmente a cambios en los estilos de vida que deben ser apuntalados desde la niñez. Dentro de estos cambios lo preponderante es tratar por todos los medios de mantener un peso adecuado en base a una alimentación normocalórica y con una elección de alimentos que favorezcan la buena salud, como también promover la cultura física.

La evaluación de la resistencia a la insulina y otras alteraciones metabólicas, ayudan a explicar la morbilidad mostrada en estas pacientes y definen metas de tratamiento como son reducir el peso corporal, la ingesta de azúcares refinados y fomentar la actividad física, a fin de reducir la secreción de insulina (35). Además, la utilización de medicamentos sensibilizadores a insulina, como metformina, pueden ayudar al paciente a conservar su reserva de insulina pancreática, el tratamiento por tanto debe tener objetivos a largo plazo pero vigilando estrechamente los factores de riesgo tradicionales.

Una de las limitaciones de este estudio fue no haber utilizado un método más preciso para determinar

la resistencia a la insulina como el clamp euglicémico, el cual constituye el patrón de oro para efectuar este diagnóstico (36), sin embargo, el uso del índice HOMA resultó ser un método económico, no invasivo y conveniente para la evaluación de la IR en este grupo poblacional. Otros aspectos que no se consideraron, fueron las concentraciones séricas de algunas hormonas como los estrógenos y la prolactina. Se ha reconocido que la elevación de la prolactina ha sido relacionada con infertilidad (26), mientras que la pérdida de los estrógenos está asociada con el incremento de la obesidad abdominal, que puede incrementar en la mujer el riesgo de desarrollar IR (37).

De igual forma en el estudio de la infertilidad, deben incluirse otros factores como los estilos de vida, hábitos (tabaco, alcohol, café, drogas, entre otros), la frecuencia del apareamiento, la duración del mismo y el estudio espermático de la pareja, los cuales no fueron tomados en cuenta en la presente investigación debido a que se escapaban del propósito de la misma, pero que influyen sobre la fertilidad (26).

Debe recordarse que la IR tiene diversos efectos adversos sobre la salud de mujeres que afectan desde la mujer embarazada y su feto, hasta la menopáusica (38); por tanto, todo clínico debe estar alerta ante su existencia y reconocerla oportunamente para evitar sus consecuencias futuras. Actualmente son pocas las mujeres con infertilidad anovulatoria pura que a pesar del tratamiento seleccionado permanecen sin hijos, puesto que la mayoría de las alternativas presentes son eficaces y accesibles para la mayor parte de las mujeres (22), por tanto, si bien en esta muestra la infertilidad anovulatoria estaba presente en la mayoría de las pacientes, igualmente deben investigarse otras causas de infertilidad.

CONCLUSIÓN

Existe una alta frecuencia de IR entre las mujeres con diagnóstico de infertilidad, identificándose como factores asociados el hiperandrogenismo, obesidad, dislipidemias, hipertensión arterial, circunferencia abdominal alta, acantosis nigricans y acné.

BIBLIOGRAFÍA

- Vrbíková J, Bendlová B, Hill M, Vanková M, Vondra K, Stárka L. Insulin sensitivity and β -cell function in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2002; 25(3):1217-22.
- Rogazy M. Resistencia insulínica. *Revista Fronteras en Obstetricia y Ginecología* 2001;1(2). [Periódico en línea]. Disponible: www.med.ufro.cl/obgin/Fronteras/vol1num2/gin_insuliniores.htm
- Chaila M, Sánchez M. Resistencia a la insulina: actualización, métodos mínimos de diagnóstico. *Rev Argen Endocrinol Metab* 2005;42(3):90-114.
- Pinheiro A, Canaan F, Goncalves R. Insulemia, ingesta alimentaria y metabolismo energético. *Rev Chil Nutrición* 2008; 35(1):18-24.
- Romero J, del Bono J. Recuperación de la función reproductiva, en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), luego del tratamiento con fármacos Insulino-Sensibilizadores. *Rev Argen Endocrinol Metab* 2004;41(4):195-205.
- Pérez J, Méndez María, Fuhrer J, *et al.* Síndrome de ovario poliquístico: presentación clínica, bioquímica y ultrasonográfica. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;68(6):471-6.
- Gómez R, Velásquez E. Influencia de los esteroides sexuales sobre el índice de resistencia a la insulina HOMAIR y presión arterial durante el ciclo menstrual. *Rev Obstet Ginecol Venezuela* 2005; 65(1):15-8.
- Vignesh J, Mohan V. Polycystic ovary syndrome: a component of metabolic syndrome? *J Postgrad Med* 2007;53(2):128-34.
- Kalra A, Nair S, Rai L. Association of obesity and insulin resistance with dyslipidemia in Indian women with polycystic ovarian syndrome. *Indian J Med Sci.* 2006 Nov;60(11):447-53.
- Costello M. Polycystic ovary syndrome. A management update. *Australian Fam Physician* 2005;34(3):127-33.
- Mitchell A. Infertility treatment. More risks and challenges. *N Engl J Med* 2002;346(10):769-70.
- Parada L. Infertilidad y pareja: construcciones narrativas como horizonte para la intervención. *Diversitas* 2006;2(1):149-58.
- Mondragón A. Prevalencia de causas de infertilidad en una clínica de infertilidad nivel II de Cali, Colombia – 2002 a 2004. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2008;59(1):26-30.
- Moran L, Norman R. The obese patient with infertility: A practical approach to diagnosis and treatment. *Nutr Clin Care* 2002;5(6):290-7.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001;285(3):2486-97.
- World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. 2007. WHO Technical Report Series, 894.
- Lean M, Han T, Morrison N. Waist circumference indicates the need for weight management. *Br Med J* 2005;311(2):158-61.
- Del Río M, Ramírez J, Cortés M, Martí G, Godoy A, Vigil P. Análisis de resistencia insulínica, tolerancia a la glucosa y testosterona en mujeres jóvenes con síndrome de ovario poliquístico agrupadas por índice de masa corporal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71(5):299-306.
- Rivera R, Santiago C, Mitelman G, Bahamondes F, Larrain A. Hiperinsulinismo: fisiopatología y manifestaciones clínicas en obstetricia y ginecología. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;68(1):58-64.
- Robins JC, Carson SA. Female Fertility: What Every Urologist Must Understand. *Urol Clin N Am* 2008;35:173-81.

21. Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: A common reproductive and metabolic disorder necessitating early recognition and treatment. *Prim Care Clin Office Pract* 2007;34(4):761-89.
 22. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. En: *Reproductive Biology and Endocrinology* 2003;1:109. [Periódico en línea]. Disponible: <http://www.rbej.com/content/1/1/109>. Disponible: 12 de Septiembre de 2008.
 23. Patel SM, Nestler JE. Fertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006;35:137-55.
 24. Ovies G, Domínguez E, Verdeja OL, Zamora H. Frecuencia y características clínicas, hormonales y ultrasonográficas sugestivas de síndrome de ovarios poliquísticos en un grupo de mujeres con síndrome metabólico. *Rev Cubana Endocrinol* 2008;19(1). [Periódico en línea]. Disponible: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532008000100004&lng=en. Disponible: 21 de Septiembre de 2008.
 25. Vantyghem MC, Vincent-Desplanques D, Defrance-Faivre F, Capeau J, Fermon C, Valat AS, *et al*. Fertility and obstetrical complications in women with LMNA-related familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(6):2223-9.
 26. Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Med Clin N Am* 2008;92:1163-92.
 27. Pajuelo JR, Fernández F. Resistencia a la insulina en mujeres adultas con sobrepeso y obesidad de acuerdo a su grasa visceral. Universidad Nacional Mayor de San Marcos: Tesis de Maestría; 2006.
 28. Tian L, Shen H, Lu Q, Norman RJ, Wang J. Insulin resistance increases the risk of spontaneous abortion after assisted reproduction technology treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(4):1430-3.
 29. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev* 2005;26(2):19-39.
 30. Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin N Am* 2007;91:1063-77.
 31. Rosa G, Saens P, Quinchavi H. Metformina en el tratamiento de la anovulación asociada a insulino-resistencia. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004;69(4):286-9.
 32. Pericón M. Acantosis nigricans. *Archivos Argentinos de Pediatría* 2003;101(4):318-9.
 33. Devoto E, Aravena L. Actualización de la terapia del hirsutismo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71(6):425-31.
 34. Lin TC, Yen JM, Gong KB, Kuo TC, Ku DC, Liang SF, Wu MJ. Abnormal glucose tolerance and insulin resistance in polycystic ovary syndrome amongst the Taiwanese population- not correlated with insulin receptor substrate-1 Gly972Arg/Ala513Pro polymorphism. *BMC Med Genet* 2006;7(36):1-8.
 35. Salinas S. Resistencia a la insulina, acantosis nigricans y cardiopatía coronaria. Descripción de un caso clínico. *Rev Endocrinol Nutric* 2003;11(1):34-5.
 36. Blümel B, Flores M, González J, Arraztoa J. ¿Es el HOMA un instrumento adecuado para el diagnóstico de insulinoresistencia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico? *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005;70(5):346-51.
 37. Schneider JG, Tompkins C, Blumenthal RS, Mora S. The metabolic syndrome in women. *Cardiology in Review* 2006;14(6):286-91.
 38. Legro RS. Insulin resistance in women's health: why it matters and how to identify it. *Current Op Obstet Gynecol* 2009;21:301-5.
-