



11262
6
29

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

RELACION ENTRE LA RESISTENCIA A LA INSULINA
Y LA DISFUNCION GONADOTROPICA EN
PACIENTES OBESAS Y NO OBESAS CON
SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS

TRABAJO DE TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS
PRESENTADO POR
EDGARDO MARTIN GARCIA HERNANDEZ

TUTOR ACADEMICO :
CARLOS MORAN VILLOTA

UNIDAD DE INVESTIGACION EN MEDICINA REPRODUCTIVA,
SECCION DE GINECOLOGIA ENDOCRINA, HOSPITAL DE
GINECO OBSTETRICIA " LUIS CASTELAZO AYALA ",
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



MEXICO, D. F.

MAYO 1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Se agradece la colaboración de las siguientes personas para la realización de esta tesis:

Dr. Francisco Arreola Ortiz

Tec. Lab. Sandra González Legorrela

Dr. José A. Bermúdez Gómez Llanos

DEDICATORIAS

A mi madre, quien me brindó su apoyo en todo momento, compartiendo lo bueno y lo no tan bueno que surgió en el transcurso de mis estudios de maestría.

A mi hermano Jorge.

***Nuestras ideas son solo instrumentos intelectuales que usamos para descifrar fenómenos;
debemos cambiarlas cuando ya han cumplido su propósito, como cambiamos una lanceta
desafilada que hemos usado lo suficiente.***

Claude Bernard (1813-1878)

INDICE

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
ANTECEDENTES	8
JUSTIFICACION	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
HIPOTESIS	15
OBJETIVOS	16
MATERIAL Y METODOS	17
RESULTADOS	20
DISCUSION	22
BIBLIOGRAFIA	25
TABLAS Y FIGURAS	31

INDICE

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
ANTECEDENTES	8
JUSTIFICACION	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
HIPOTESIS	15
OBJETIVOS	16
MATERIAL Y METODOS	17
RESULTADOS	20
DISCUSION	22
BIBLIOGRAFIA	25
TABLAS Y FIGURAS	31

RESUMEN

Para determinar la relación entre resistencia a la insulina (RI) y disfunción gonadotrópica (DG) en pacientes obesas y no obesas con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), se incluyeron 32 pacientes de 19 a 34 años divididas de acuerdo al índice de masa corporal (IMC) en obesas ($n = 16$, $IMC \geq 27$) y no obesas ($n = 16$, $IMC < 27$). Todas las pacientes obesas presentaron un índice cintura/cadera (ICC) > 0.85 , correspondiente a obesidad del segmento superior. Se practicó una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) con 75 g y una prueba de GnRH con 100 μ g IV, en dos días consecutivos entre el 3º y 5º día de un ciclo espontáneo o un sangrado inducido con progestágeno. Se determinaron glucosa, insulina, LH y FSH a los 0, 30, 60, 90, 120 y 180 min. El índice glucosa/insulina (G/I) < 6 fue considerado como indicador de RI. Se calcularon áreas bajo la curva (ABC) para glucosa, insulina, índice G/I, LH, FSH y relación LH/FSH. Todos los resultados se expresaron en mediana e intervalo. El índice G/I de ayuno en las obesas fue de 4.2 (1.7-7.4), significativamente menor ($p = 0.029$) que en las no obesas donde se encontró en 6.8 (2.9-11.1). El índice G/I se correlacionó negativamente con el IMC ($\rho = -0.362$, $p = 0.0418$) e ICC ($\rho = -0.565$, $p < 0.001$). La relación LH/FSH basal fue similar en ambos grupos, 2.5 (1.1-6.1) en obesas y 2.6 (0.5-9.1) en no obesas. Las ABC para glucosa, LH, FSH y relación LH/FSH no tuvieron diferencias entre los grupos con ambas pruebas. Se observó para la insulina una tendencia a mayor ABC ($p = 0.0546$) en las obesas durante la PTOG y la prueba con GnRH que en las no obesas. El ABC del índice G/I en la PTOG y la prueba con GnRH en las obesas fue significativamente menor ($p = 0.0262$) que en las no obesas. La glucosa, insulina y el índice G/I no se modificaron significativamente durante la prueba de GnRH, como tampoco la LH, FSH y la relación LH/FSH durante la PTOG. Estos resultados muestran que la RI y la DG son eventos no relacionados en el SOP, que pueden estar presentes independientemente del IMC, aunque la RI es más evidente en pacientes obesas.

ABSTRACT

To determine the relationship between insulin resistance (IR) and gonadotropic dysfunction (GD) in obese and non-obese patients with polycystic ovary syndrome (PCOS), 32 patients aged 19-34 years with diagnosis of PCOS were included and classified according to body mass index (BMI) as obese ($n = 16$, $BMI \geq 27$) and non-obese ($n = 16$, $BMI < 27$). All obese patients had a waist to hip ratio (WHR) > 0.85 , corresponding to upper body obesity. A 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) and 100 μ g Intravenous GnRH test were performed in two consecutive days between the 3rd and 5th day after a spontaneous or progestagen induced genital bleeding. Blood was taken at 0, 30, 60, 90, 120 and 180 min in each test. Serum glucose, insulin, LH and FSH were measured. Fasting glucose/insulin ratio (G/I) < 6 was considered as indicative of IR. Areas under the curve (AUC) were calculated for glucose and each hormone as well as for G/I and LH/FSH ratios. All results were expressed as median and range. In obese women the fasting G/I ratio of 4.2 (1.7-7.4) was significantly lower ($p = 0.029$) than in non-obese patients which was 6.8 (2.9-11.1). G/I ratio was negatively correlated with BMI ($p = -0.362$, $p = 0.0418$) and WHR ($p = -0.565$, $p < 0.001$). Basal LH/FSH ratio was similar in both groups, 2.5 (1.1-6.1) for obese and 2.6 (0.5-9.1) for non-obese. The AUC for glucose, LH, FSH and LH/FSH ratio had no differences among the groups in both tests. Insulin AUC in obese women showed a trend to higher area ($p = 0.0546$) during the OGTT and GnRH test. The AUC of G/I ratio in the OGTT and the GnRH test in obese women was significantly lower ($p = 0.0262$) than in non-obese patients. Glucose, Insulin and G/I ratio were not modified significantly during the GnRH test neither LH, FSH and LH/FSH ratio changed throughout the OGTT.

These results show that IR and GD are not related events in PCOS and can be present independently of BMI, although IR is more evident in obese patients.

ANTECEDENTES

El ciclo menstrual y la ovulación son el resultado de la integración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y la alteración en la producción hormonal cíclica de cualquiera de estos componentes se manifestará clínicamente como trastornos menstruales (1). La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) se produce en neuronas localizadas principalmente en el núcleo arcuato del hipotálamo medio basal y el área preóptica del hipotálamo anterior, liberándose en forma de pulsos cada 60 a 100 min y ejerciendo su acción a nivel hipofisario para la secreción episódica de la hormona luteinizante (LH) y estimulante del folículo (FSH) (2). En la mujer adulta, tanto la LH como la FSH se secretan en forma tónica con pulsos cada 1-2 h en la fase folicular, mientras que en la fase lútea la frecuencia suele ser menor, pero con una mayor amplitud (3). La adecuada estimulación del ovario por la LH y la FSH es necesaria para el inicio y el mantenimiento del desarrollo folicular; mientras la LH actúa estimulando la producción de andrógenos por las células de la teca, la FSH lo hace sobre la granulosa aumentando la actividad de la aromataasa, controlando la síntesis de estrógenos a partir de sus precursores androgénicos (4). En la regulación de la secreción de GnRH y las gonadotropinas hipofisarias participan mecanismos centrales como los sistemas α -adrenérgico, dopaminérgico y opiode, así como periféricos, incluyendo los esteroides ováricos, estradiol (E_2), progesterona, androstendiona (A) y testosterona, así como los péptidos inhibina y activina (2).

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es un trastorno caracterizado por anovulación, niveles aumentados de LH, hiperandrogenismo y presencia de ovarios aumentados de tamaño con múltiples quistes (5). Desde la descripción inicial de Stein y Leventhal en 1935 que incluía amenorrea, esterilidad, hirsutismo y obesidad (6), se han descrito una gran variedad de manifestaciones clínicas, diferentes hallazgos histopatológicos y un mayor número de alteraciones endocrinas asociadas, resaltando la heterogeneidad del síndrome (7). En una serie de casos de SOP corroborado quirúrgicamente, los datos clínicos encontrados fueron los siguientes: trastornos menstruales en 88%, esterilidad en 74%, hirsutismo en 69%, anovulación en 68% y obesidad en 41% (3). Los trastornos menstruales que se presentan en el SOP pueden ser de cualquier tipo, predominando la opsomenorrea y amenorrea, siendo la anovulación persistente el origen de estos trastornos, ya que al no existir un cuerpo lúteo que produzca progesterona para transformar el endometrio proliferativo a secretor, no se produce el desprendimiento endometrial por

la disminución de los niveles plasmáticos de estrógenos y progesterona en la fase lútea tardía, de aquí que las pacientes con SOP requieran de la administración de un progestágeno en la segunda mitad del ciclo para inducir un sangrado uterino por privación hormonal, ya que se ha descrito la posibilidad de desarrollar hiperplasia y mayor riesgo para adenocarcinoma endometrial por el estímulo estrogénico persistente al que están sometidas estas mujeres (3,7).

En el SOP se ha descrito la presencia de alteraciones hipotalámicas, aumento en la secreción de LH, con FSH normal, hiperandrogenismo, niveles aumentados de estrona (E_1) con niveles normales o bajos de E_2 , hiperprolactinemia y resistencia a la insulina (RI) con hiperinsulinemia compensadora (1,3,4,8-10).

La alteración hipotalámica se debe a un incremento en la frecuencia y amplitud de los pulsos de liberación de la GnRH, provocando una mayor estimulación hipofisaria para la liberación de LH (11), lo que representa mayores niveles de esta hormona. La disfunción gonadotrópica (DG) se manifiesta por el aumento en los niveles séricos de LH debido a un incremento en la secreción tónica de esta hormona, produciendo la disociación en la relación LH/FSH (1); sin embargo esto no siempre ocurre, ya que en el 30% al 50% de los casos los niveles basales de LH son normales (12,13). Se ha descrito también un aumento en la frecuencia y amplitud de los pulsos de LH (4,8,14,15), la cual estimula las células tecales en el ovario incrementando la producción de andrógenos, como la A y la testosterona (7). En condiciones normales, los andrógenos ováricos son transformados a estrógenos por medio del sistema de aromatasas en las células de la granulosa, pero en el SOP este proceso se encuentra disminuido (7,16). Los niveles de E_2 libre aumentan, ya que la hiperandrogenemia ocasiona una disminución en la síntesis hepática de globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG) creándose un mecanismo regulador en el que a mayor cantidad de andrógenos disminuye la SHBG (11,15,17,18), incrementándose a su vez los andrógenos libres, principalmente testosterona y A, la cual a nivel periférico es transformada a E_1 , perdiéndose la relación normal E_1/E_2 (7,19,20).

Los mecanismos precisos mediante los cuales se genera la anomalía en el ritmo de secreción de GnRH y gonadotropinas no están bien establecidos, algunos estudios demuestran que la alteración no involucra únicamente a las gonadotropinas, estrógenos y andrógenos, sino que también participan el sistema dopaminérgico y de endorfinas (7,21,22).

En el SOP la obesidad agrava el cuadro, ya que el aumento en la cantidad de tejido adiposo incrementa la actividad de la aromatasa periférica (17), transformando mayor cantidad de andrógenos a estrógenos, particularmente A a E, (8,19,20) y además disminuye la SHBG (10,23,24).

La obesidad se define como el exceso de tejido adiposo o bien cuando más del 20% del peso corporal corresponde a tejido adiposo (25). La distribución del tejido adiposo puede predominar en el segmento superior con mayor adiposidad en hombros, abdomen y cuello, o en el segmento inferior con depósitos adiposos en cadera y muslos, considerándose que las características clínicas y endocrinas son diferentes (8,26,27). El índice cintura/cadera (ICC) que se obtiene dividiendo el perímetro de la cintura entre el perímetro de la cadera, es útil para distinguir los dos tipos de obesidad, considerándose obesidad de segmento superior cuando el ICC es > 0.85 y de segmento inferior cuando es ≤ 0.85 (8,28). La obesidad de segmento superior se asocia más frecuentemente a RI, hiperlipidemia, alto riesgo para desarrollar diabetes mellitus no dependiente de insulina y enfermedad cardiovascular (28-29). Cabe mencionar que no todas las pacientes obesas presentan RI (8).

En el SOP se ha observado una anomalía en la actividad de la insulina, consistente en resistencia a esta hormona de magnitud variable, con hiperinsulinemia compensadora (30,31). La RI es un estado metabólico en el cual las concentraciones fisiológicas de insulina, producen una respuesta biológica menor que lo normal (32,33), con disminución en la actividad hipoglucemiante de la insulina cercana al 35%; cuando se asocia a obesidad, esta actividad disminuye hasta el 50% (10). Los mecanismos celulares que intervienen en el desarrollo de la RI no están bien esclarecidos. En un estudio efectuado en adipocitos obtenidos de mujeres con SOP se encontró un defecto posreceptor en la cadena de transducción entre la cinasa del receptor y el transporte de glucosa (34). El porqué otros órganos son resistentes a la insulina mientras el ovario es sensible a esta hormona aún no se ha esclarecido, pudiendo deberse a que la insulina interactúa en forma cruzada con los receptores del factor de crecimiento semejante a la insulina-I (IGF-I), a la presencia de un receptor híbrido de insulina e IGF-I o a que los receptores de insulina no disminuyan en respuesta a la elevación de esta hormona durante la hiperinsulinemia que acompaña a la RI (5,7,35-37). Bajo circunstancias normales, la insulina regula y se une a sus propios receptores en el ovario y con el IGF-I juegan un papel importante en la foliulogénesis ya que ambas hormonas actúan sobre las células de la granulosa estimulando la mitosis, induciendo los

receptores de LH mediados por FSH, aumentando la actividad de la aromatasa y la producción de progesterona (7). La hiperinsulinemia generada por la RI estimula la producción ovárica de andrógenos (38,39), dado que la insulina incrementa los niveles de la enzima P450_{SCC} que divide la cadena lateral del colesterol para iniciar la esteroidogénesis y disminuye la P450_{C17} que es la enzima limitante de este proceso, mecanismo probablemente mediado a través del IGF-I, el cual se eleva ante la presencia de mayores niveles de insulina (7); además, probablemente otras hormonas como las gonadotropinas hipofisarias y los andrógenos, también regulen los receptores para insulina e IGF-I (5,36,40). Algunos informes indican que la elevación aguda de la insulina no aumenta los niveles plasmáticos de andrógenos (41) y que el hiperandrogenismo observado en la hiperinsulinemia, probablemente se deba a los incrementos a largo plazo en las concentraciones plasmáticas de esta hormona (42,43). Por otro lado, la insulina disminuye la síntesis de la SHBG (44,45) y hay evidencia de que la insulina combinada con la LH *in vitro*, estimula la síntesis de A en el estroma ovárico de mujeres con hiperandrogenismo (32), sugiriendo un efecto sinérgico de la insulina y la LH en el ovario (13,40,46).

La SHBG es importante en el SOP ya que disminuye a causa del hiperandrogenismo, la hiperinsulinemia y la obesidad, aumentando la biodisponibilidad de hormonas como la testosterona y A que pueden fijarse a sus receptores en los órganos blanco o ser transformados en hormonas con mayor potencia biológica, lo cual agrava aún más el cuadro clínico (7,45,47).

Algunos autores al estudiar en condiciones basales a las pacientes con SOP, proponen dividirlos en dos grupos de acuerdo a sus características clínicas y endocrinas; el primero, compuesto por mujeres obesas con RI, hiperinsulinemia y LH normal o con elevación mínima, en tanto que el segundo grupo incluye a no obesas con aumento de LH e insulina normal (14). Otros autores, evaluando la respuesta a la infusión intravenosa de glucosa durante una hora y a la administración de 10 µg de GnRH, concluyeron que las mujeres con SOP se pueden dividir en aquellas con obesidad, RI, hiperinsulinemia y LH normal o discretamente elevada y las que presentan IMC normal, normoinsulinemia y niveles altos de LH (48); sin embargo, ambos estudios no contemplaron la RI que se presenta en pacientes no obesas con SOP (9,10,49,50). En otro informe se llegó a la conclusión que en el SOP las mujeres obesas tienen hiperinsulinemia importante, mientras que las no obesas tuvieron hiperinsulinemia de menor magnitud, aunque los niveles de andrógenos fueron similares en ambos grupos (50). En ninguno de estos estudios

se trató de aclarar si la elevación de LH influye en la liberación de insulina y viceversa; algunos trabajos sugieren que la hiperinsulinemia no modifica la secreción de gonadotropinas *in vivo* (9,50), mientras en otro se encontró que la insulina promueve la secreción de LH y FSH en cultivos de hipófisis (51), por lo que la información a este respecto es contradictoria.

JUSTIFICACIÓN

El SOP es una entidad cuya frecuencia es variable, hay informes que la señalan de 1.4% en laparotomías ginecológicas no seleccionadas y del 3.5% en estudios de necropsias (3). Es la causa más frecuente de anovulación (52,53) y el 53% de las pacientes con hirsutismo tienen ovarios poliquísticos al examen ecográfico (4). Dada su característica multifactorial es necesario profundizar en el conocimiento de las diferentes interacciones hormonales con el objeto de determinar si existe una relación entre la DG y la RI en pacientes obesas y no obesas. Como existen dificultades para la valoración de la DG y la RI en condiciones basales, es probable que mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) que favorece la liberación de insulina (33), así como la estimulación con GnRH que libera LH y FSH (54), se pueda observar el comportamiento y la relación de estas alteraciones.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el SOP se han comprobado patrones secretores anormales de gonadotropinas hipofisarias, particularmente de la LH (8,12,48,55); sin embargo, en algunas pacientes la secreción de LH es normal (13). La RI es otra característica del SOP, la cual es más importante en pacientes obesas, pero también se puede presentar en las pacientes no obesas (9,10,31,38,49). Ambas alteraciones estimulan una mayor síntesis de andrógenos a nivel ovárico (11), llamando la atención el concepto controvertido de que las pacientes con SOP no obesas presentan una mayor DG, en tanto que las pacientes obesas cursan con niveles normales de gonadotropinas (14,48).

La relación entre la DG y la RI no ha sido determinada, no obstante se ha informado que la estimulación de cultivos de hipófisis con insulina promueve la liberación de LH (57); sin embargo, otros sugieren que la insulina no participa en la secreción hipofisaria de LH (9,50). Si ambos trastornos son dependientes, la PTOG afectará la relación LH/FSH y la administración de GnRH modificará el índice glucosa/insulina. De lo anterior se desprende la pregunta de si en el SOP, la RI y la DG son eventos relacionados, tanto en pacientes obesas como no obesas.

HIPOTESIS

Hipótesis General

En el SOP, la RI y la DG en pacientes obesas y no obesas son trastornos asociados.

Hipótesis Específicas

1. La administración de GnRH modificará el índice G/I en mujeres obesas y no obesas con SOP.
2. La PTOG modificará la relación LH/FSH en mujeres obesas y no obesas con SOP.

OBJETIVOS**Objetivo General**

Determinar si la RI y la DG son eventos asociados en mujeres obesas y no obesas con SOP.

Objetivos Específicos

1. Determinar el índice G/I en respuesta a la GnRH, así como a la PTOG, en mujeres obesas y no obesas con SOP.
2. Determinar la relación LH/FSH en respuesta a la PTOG, así como a la administración de GnRH, en mujeres obesas y no obesas con SOP.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes

Este proyecto se realizó en la Unidad de Investigación en Medicina Reproductiva y la Sección de Ginecología Endocrina del Hospital de Gineco Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" del I.M.S.S., previa autorización del Comité Local de Investigación y la Comisión Nacional de Investigación del I.M.S.S.

Se incluyeron 32 mujeres de acuerdo a los siguientes criterios:

De inclusión

1. Edad de 19 a 35 años
2. Pacientes con diagnóstico de SOP por la presencia de los tres criterios siguientes:
 - a. Trastornos menstruales (opsomenorrea y amenorrea)
 - b. Hirsutismo
 - c. Ovarios poliquísticos por ecografía abdominal

No inclusión

1. Presencia de otras endocrinopatías (diabetes mellitus, hipo o hipertiroidismo, síndrome de Cushing, neoplasias secretoras de andrógenos e hiperprolactinemia).
2. Embarazo
3. Uso de cualquier medicamento durante el mes previo al estudio.
4. Índice de masa corporal (IMC) $< 19 \text{ kg/m}^2$

De exclusión

1. Pacientes a las que no se les puedan efectuar las dos pruebas dinámicas.
2. Pacientes que no acepten continuar el estudio.
3. PTOG diagnóstica de diabetes mellitus

Previo consentimiento informado se practicó antropometría en todas las pacientes, consistente en peso, talla y perímetro de la cintura y cadera. De acuerdo al IMC (peso en kg/talla en m^2) se dividieron en obesas ($n = 16$, $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) y no obesas ($n = 16$, $\text{IMC} < 27 \text{ kg/m}^2$). La distribución del tejido adiposo se determinó con el ICC (perímetro de la cintura en cm/perímetro de la cadera en cm), considerándose adiposidad del segmento inferior al $\text{ICC} \leq 0.85$ y del segmento superior cuando el ICC fue > 0.85 (26-28).

La presencia de embarazo se descartó al practicar la ecografía abdominal. El grado de hirsutismo se determinó por la escala de Moncada Lorenzo modificada (56,57), no existiendo diferencias entre los dos grupos. La RI se definió como un Índice G/I < 6 en condiciones basales (33). Para evaluar la PTOG se siguieron los criterios del Grupo Nacional de Diabetes de Estados Unidos (58). Los datos clínicos de las 32 pacientes se muestran en la Tabla I.

Pruebas dinámicas

Se programaron dos pruebas dinámicas, practicándose una diariamente en forma consecutiva dando inicio a las 8:00 AM después de un ayuno de 12 h, entre los días 3-5 de un ciclo menstrual espontáneo o de un sangrado inducido con progestágeno (clormadinona 2 mg/día por 5 días). En primer lugar se practicó una PTOG con carga de 75 g y al día siguiente una prueba de estimulación con 100 µg de GnRH por vía intravenosa. Durante las pruebas las pacientes permanecieron con una vena antecubital canalizada con un catéter de teflón No. 18 para la obtención de muestras a los 0, 30, 60, 90, 120 y 180 min para la cuantificación de glucosa, insulina, LH y FSH. El catéter se mantuvo permeable mediante la infusión de solución salina 0.9 normal a una velocidad de 1 mL/min, descartando los primeros 3 mL de sangre en cada tiempo para evitar la hemodilución. Cada muestra se dejó coagular a temperatura ambiente para posteriormente centrifugarse y el suero congelarse a -20 C hasta su procesamiento. Se determinó la glucosa de inmediato por la técnica de glucosa oxidasa (Stanbio Laboratory Inc., USA) usando un analizador automatizado Gilford Express 550 (Ciba Corning Diagnostics, USA). Para LH, FSH e insulina se empleó la técnica de RIA de doble anticuerpo (Cis Bio International, Francia). Para el control de calidad del RIA se realizaron las siguientes medidas: curva estándar para cada estuche, determinaciones hormonales por duplicado y cálculo de los coeficientes de variación intra e interanálisis (59) los cuales fueron < 1% y < 5%, respectivamente.

Valoración estadística

Todos los resultados se expresan en medianas e intervalos. Se calcularon las áreas bajo la curva (ABC) para glucosa, insulina, LH, FSH, Índice G/I y relación LH/FSH con la fórmula de Tai (60). Para comparar los grupos se utilizó chi cuadrada y U de Mann Whitney de acuerdo al caso. Como prueba de correlación,

ρ de Spearman y regresión lineal (61-63). Se consideraron valores significativos a $p < 0.05$.

RESULTADOS

Glucosa, insulina, Índice G/I, LH, FSH, relación LH/FSH basales y su correlación somatométrica.

Los niveles basales para glucosa, insulina, LH y FSH se indican en la Tabla II, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos.

En el grupo con obesidad el Índice G/I basal fue de 4.2 (1.7-7.4) significativamente menor ($p = 0.029$) que en las no obesas donde fue de 6.8 (2.9-11.1), indicando mayor RI en el primer grupo. El 87.5% de las obesas y el 43.8% de las no obesas tuvieron un Índice G/I < 6 ($p = 0.026$).

Se encontró una correlación negativa ($p = -0.362$, $p = 0.0418$) entre el IMC y el Índice G/I basal (Figura 1), así como entre el ICC y el Índice G/I basal ($p = -0.565$, $p < 0.001$), como se muestra en la Figura 2.

Con respecto a la relación LH/FSH, esta fue para las obesas de 2.5 (1.1-6.1) y no obesas de 2.6 (0.5-9.1), sin significancia estadística entre los grupos. No se encontró correlación entre la relación LH/FSH, el IMC o el ICC.

Respuesta de glucosa, insulina e Índice G/I a las pruebas dinámicas

En las 32 pacientes durante la PTOG, los niveles de glucosa presentaron su elevación máxima a los 30 min. Para insulina el incremento máximo fue a los 60 min. El índice G/I presentó una franca disminución con respecto a la basal a los 30 min, disminución que prevaleció hasta la terminación de la prueba.

En la prueba con GnRH la glucosa, insulina e índice G/I no presentaron modificaciones significativas (Figura 3).

Respuesta de LH, FSH y relación LH/FSH a las pruebas dinámicas en 32 pacientes

Los niveles de LH, FSH y la relación LH/FSH permanecieron sin cambios significativos durante la PTOG.

En la prueba con GnRH se observó una rápida elevación de LH a los 30 min, seguida de un descenso gradual sin llegar a la basal a los 180 min, siendo la respuesta de FSH similar, pero de menor magnitud presentando su máximo incremento a los 60 min. Para la relación LH/FSH se apreció una rápida elevación a los 30 min a expensas de una mayor secreción de LH (Figura 4).

ABC de glucosa, insulina, índice G/I, LH, FSH y relación LH/FSH

Las ABC de glucosa, insulina, el índice G/I, LH, FSH y la relación LH/FSH de las pacientes obesas y no obesas en respuesta a la PTOG y la prueba con GnRH se indican en la Tabla III. Solo la insulina mostró tendencia a ser mayor ($p = 0.0546$) durante las dos pruebas en el grupo con obesidad. Cabe mencionar que durante la PTOG, la curva de respuesta de la glucosa mostró intolerancia a los carbohidratos en 6 pacientes obesas y 4 no obesas.

El ABC del índice G/I en la PTOG fue significativamente menor en las obesas ($p = 0.0262$) que en las no obesas. En la prueba con GnRH se observó que el ABC del índice G/I fue menor en el grupo con obesidad ($p = 0.0262$).

Con respecto a la relación LH/FSH, el ABC no mostró diferencias significativas entre los dos grupos, tanto en la PTOG como en la prueba con GnRH (Figura 5).

DISCUSION

El SOP es una entidad clínica heterogénea, en la cual la RI y la DG juegan un papel importante en su fisiopatología, además, la obesidad se presenta en el 41% de los casos aproximadamente (3).

En este trabajo se estudiaron pacientes obesas y no obesas con SOP para determinar la relación existente entre la RI y la DG, midiendo la glucosa, insulina, Índice G/I, LH, FSH y relación LH/FSH en respuesta a dos pruebas dinámicas, la primera una PTOG y la segunda, una prueba de estimulación con GnRH. De la misma forma, se compararon los dos grupos para establecer probables diferencias en el comportamiento metabólico y endocrino determinadas por la presencia o ausencia de obesidad.

El Índice G/I tuvo una correlación negativa con el IMC y el ICC, lo que indica que conforme aumenta el peso corporal y el tejido adiposo se deposita en el segmento superior, el Índice G/I disminuye, indicando mayor RI. En otros estudios se han encontrado resultados similares correlacionado los niveles de insulina, peso corporal y distribución del tejido adiposo (26-27). En este estudio se pudo comprobar que la RI fue mayor en el grupo con obesidad, pero presentándose también en las no obesas; la intolerancia a los carbohidratos se observó en los dos grupos, indicando que la gravedad de la RI puede ser independiente del peso corporal (10, 49), aunque algunos autores consideran que la RI en el SOP se presenta cuando hay obesidad asociada (14).

Es interesante el hecho de que todas las pacientes obesas incluidas en este estudio tuvieron una distribución del tejido adiposo en el segmento superior. Algunos trabajos han demostrado que los niveles de andrógenos son mayores en las mujeres obesas que en las no obesas con SOP (24,64) y se ha planteado que los andrógenos probablemente promueven el depósito del tejido adiposo en el segmento superior (65); sin embargo, otros autores no han encontrado diferencias en las concentraciones de andrógenos según el peso corporal y la distribución del tejido adiposo (47, 50).

De acuerdo a los resultados obtenidos, la RI y la DG son eventos fisiopatológicos que se presentan independientemente del índice de masa corporal. La división del SOP en pacientes obesas con RI, hiperinsulinemia, LH normal y no obesas con aumento de la LH sin RI (14,48), es demasiado categórica ya que hay pacientes no obesas que presentan RI (10,49) y los niveles de LH encontrados en este estudio fueron similares en los dos grupos, tanto en forma basal como estimulados con GnRH, demostrándose

que tanto la DG y la RI se pueden presentar en forma simultánea y es posible que alguna de las alteraciones predomine sobre la otra. Los niveles basales de LH obtenidos en este estudio fueron menores que los descritos por otros autores (12,14), esto probablemente se deba a que el 72% de las pacientes recibieron clomadinona para inducir sangrado genital y el progestágeno ejerce un efecto inhibitor sobre la liberación de gonadotropinas, principalmente sobre LH (66), sin embargo, parece que al estimular la liberación hipofisaria de LH y FSH a través de la administración de GnRH, este efecto inhibitor se pierde.

La relación entre la RI y la DG es motivo de controversia. *In vitro* se ha encontrado que la insulina promueve la liberación hipofisaria de LH y también de FSH (51); sin embargo, *in vivo* esto no ha podido demostrarse (50). Por otro lado, no se ha investigado de que forma la LH o la administración de GnRH influyen sobre la secreción de insulina. En este trabajo, la relación LH/FSH no se modificó durante la PTOG y el índice G/I tampoco lo hizo durante la prueba con GnRH, demostrándose que estos eventos son independientes el uno del otro y que la elevación en los niveles de insulina provocados por la carga oral de glucosa y de LH por la administración de GnRH, no se modifican entre sí en forma directa, al menos durante la fase aguda de respuesta a los estímulos aplicados. Sin embargo, en un estudio donde se administró una antagonista opiode (naltrexona, 50 mg/día por 4 a 6 semanas) a pacientes con SOP, se encontró que en aquellas pacientes con hiperinsulinemia durante la PTOG antes del tratamiento, independientemente del peso corporal, la secreción de insulina durante la PTOG y de LH al administrar GnRH, disminuyó 20% a 30% después del tratamiento (67), por lo que probablemente la relación entre la RI y la DG se establezca a través de mecanismos fisiopatológicos que regulen ambas alteraciones, tales como la disfunción del sistema opiode.

A nivel ovárico, tanto la DG como la RI tienen un efecto sinérgico provocando anovulación y atresia folicular con formación de quistes, prevaleciendo un microambiente androgénico a nivel folicular que motiva mayor atresia, ya que los andrógenos favorecen la apoptosis o muerte de las células de la granulosa (7).

La regulación de los receptores del ovario para LH e insulina debe tomarse en consideración cuando se quiere establecer la relación existente entre la RI y la DG, ya que tanto la LH como la insulina, además de regular sus propios receptores, probablemente lo hagan también en forma cruzada (36,40).

Poretsky y Piper (5) han propuesto la hipótesis del defecto dual en la cual ni la RI ni la DG explican independientemente la fisiopatología del SOP. Al parecer se trata de dos defectos primarios coexistentes determinados genéticamente, ya que se ha demostrado que los genes para la subunidad β de LH y para el receptor de insulina se localizan en los brazos cortos del cromosoma 19 (67,68).

Como se ha señalado, las complejas características del SOP hacen difícil tener un modelo para explicar la fisiopatología del síndrome. Los datos obtenidos en este estudio brindan información sobre la relación que guardan la RI y la DG en el SOP, permitiendo identificar los dos trastornos como independientes el uno del otro, pero con un efecto final sinérgico a nivel del ovario, sin embargo aún quedan muchas dudas sobre los mecanismos que operan en el SOP, requiriéndose de mayor investigación en este campo.

BIBLIOGRAFIA

1. Yen SSC. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1980;12:177-207.
2. Yen SSC. The human menstrual cycle: neuroendocrine regulation. En: Yen SSC, Jaffe RB eds. *Clinical reproductive endocrinology*. 3a ed. New York: WB Saunders Company 1991:273-308.
3. Goldzheir JW, diZerega GS. Polycystic ovarian disease. En: Shearmann RP ed. *Clinical Reproductive Endocrinology*, New York: Churchill Livingstone, 1985:406-32.
4. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Eng J Med* 1992;327:157-62.
5. Poretsky L, Piper B. Insulin resistance, hypersecretion of LH, and a dual-effect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1994;84:613-21.
6. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-191.
7. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995;16:322-53.
8. Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1988;50:197-212.
9. Dunaif A, Graff M. Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1989;83:23-9.
10. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1105-74.
11. Yen SSC. Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. En: Yen SSC, Jaffe RB eds. *Clinical reproductive endocrinology*. 3a ed. New York: WB Saunders Company 1991:576-630.
12. Grulet H, Hecart AC, Delemer B, Gross A, Sulmont V, Leutenogger M, et al. Roles of LH and insulin resistance in lean and obese polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1993;38:621-6.
13. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol* 1989;31:87-120.

14. Anttila L, Dying YQ, Ruutiainen K, Erkkola R, Irlala K, Huhtaniemi I. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991;55:1057-61.
15. Adashi EY. Hypothalamic-pituitary dysfunction in polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1988;17:649-66.
16. Caruso A, Fortini A, Fulghesu AM, Pistilli E, Cucinelli F, Lanzone A, et al. Ovarian sensitivity to follicle-stimulating hormone during the follicular phase of the human menstrual cycle and in patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1993;59:115-20.
17. Silliter PK. Obesity and peripheral estrogen synthesis. In: *Adipose tissue and reproduction*. Prog Reprod Biol Med, Basel: Karger 1990;14:70-84.
18. Silliter PK, MacDonald PC. The role of extraglandular estrogen in human endocrinology. In: Gelger SR, Astwood EB, Geep RO eds. *Handbook of Physiology*, New York: American Physiological Society, 1973;615-29.
19. Takai I, Taii S, Takakura K, Mori T. Three types of polycystic ovarian syndrome in relation to androgenic function. *Fertil Steril* 1991;56:856-62.
20. Byrne B, Cunningham S, Igoe D, Conroy R, McKenna TJ. Sex steroids, adiposity and smoking in the pathogenesis of idiopathic hirsutism and polycystic ovary syndrome. *Acta Endocrinol* 1991;124:370-4.
21. Quigley ME, Rakoff JS, Yen SSC. Increased luteinizing hormone sensitivity to dopamine inhibition in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:231-4.
22. Barnes RB, Lobo RA. Central opioid activity in polycystic ovary syndrome with and without dopaminergic modulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:779-82.
23. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:173-9.
24. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, Scanlon MF, Mason HD, Bray CS, et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;32:213-20.

25. Reid RL, Van Vugt DA. Weight-related changes in reproductive function. *Fertil Steril* 1987;48:905-13.
26. Evans DJ, Hoffmann RG, Kalkhoff RK, Kissebah AH. Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:304-10.
27. Kissebah AH, Vydellingun N, Murray R, Evans D, Hartz AJ, Kalkhoff RK, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254-60.
28. Morán C, Hernández E, Ruiz JE, Fonseca ME, Zárate A. La distribución del tejido adiposo tiene relación con los niveles de insulina en la mujer obesa. *Ginecol Obstet Mex* 1992;60:75-8.
29. Bray GA. Overweight is risking fate. *Ann NY Acad Sci* 1987;499:14-28.
30. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:113-6.
31. Pasquali R, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Mattioli L, Capelli M, et al. Insulin resistance in patients with polycystic ovaries: its relationship to body weight and androgen levels. *Acta Endocrinol* 1983;104:110-6.
32. Barbieri RL, Hornstein M. Hyperinsulinemia and ovarian hyperandrogenism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1988;17:685-703.
33. Caro JF. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:691-5.
34. Ciaraldi TP, el-Roely A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SSC. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:577-83.
35. Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr Rev* 1991;12:3-13.
36. Poretsky L, Bhargava G, Saketos M, Dunaif A. Regulation of human insulin receptors in vivo. *Metabolism* 1990;39:161-6.
37. Nader S. Polycystic ovary syndrome and the androgen-insulin connection. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:346-8.
38. Barbieri RL. The role of adipose tissue and hyperinsulinemia in the development of hyperandrogenism in women. En: Frisch RE ed. *Prog Reprod Biol Med*, Basel: Karger 1990;14:42-57.

39. Conway GS. Insulin resistance and obesity in polycystic ovarian syndrome. En: Shaw RW ed. Polycystic ovaries: a disorder or a symptom? Advances in Reproductive Endocrinology, New Jersey: The Parthenon Publishing Group 1991;3:69-80.
40. Poretsky L, Bhargava G, Kalin MF, Wolf SA. Regulation of insulin receptors in the human ovary: in vitro studies. J Clin Endocrinol Metab 1988;67:774-8.
41. Buyalos RP, Bradley EL, Judd HL, Zacur HA, Azziz R. No acute effect of physiological insulin increase on dehydroepiandrosterone sulfate in women with obesity and/or polycystic ovarian disease. Fertil Steril 1991;56:1179-82.
42. Elkind-Hirsch KE, Valdez CT, McConnel TG, Malinak LR. Androgen responses to acutely increased endogenous insulin levels in hyperandrogenic and normal cycling women. Fertil Steril 1991;55:486-91.
43. Diamond MP, Grainger DA, Laudano AJ, Starick-Zych K, De Fronzo A. Effect of acute physiological elevations of insulin on circulating androgen levels in nonobese women. J Clin Endocrinol Metab 1991;72:883-7.
44. Sharp PS, Kiddy DS, Reed MJ, Anyaoku V, Johnston DG, Franks S. Correlation of plasma insulin and insulin-like growth factor-I with indices of estrogen transport and metabolism in women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 1991;35:253-7.
45. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1991;72:83-9.
46. Nagamni M, Stuart CA, Van Dinh T. Steroid biosynthesis in the Sertoli-Leydig cell tumor: effects of insulin and luteinizing hormone. Am J Obstet Gynecol 1989;161:1738-43.
47. Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, Morselli-Labate AM, Venturoli S, Paradisi R, Zannarini L. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. Horm Res 1993;39:179-87.
48. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S, Åbyholm T. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. Fertil Steril 1992;58:487-91.
49. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab 1983;57:356-9.

50. Dunaif A, Mandeli J, Fluhr H, Dobrjansky A. The impact of obesity and chronic hyperinsulinemia on gonadotropin release and gonadal steroid secretion in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:131-9.
51. Adashi EY, Hsueh AJW, Yen SSC. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone by cultured pituitary cell. *Endocrinology* 1981;108:1441-9.
52. Clayton RN, Rodin DA, Robinson S, Hodgkinson J, Worswick L. Epidemiology, clinical and hormonal diagnosis of polycystic ovaries and polycystic ovarian syndrome. En: Shaw RW ed. *Polycystic ovaries: a disorder or a symptom?* Advances in Reproductive Endocrinology, New Jersey: The Parthenon Publishing Group, 1991;3:1-16.
53. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J* 1986;293:355-9.
54. Zárate A, Lisci A, Loyo M, Vázquez C, Fonseca ME. Pruebas dinámicas utilizadas para el diagnóstico de los trastornos hipofisarios. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 1982;20:700-6.
55. Lobo RA, Kletzky OA, Campeau JD, diZerega GS. Elevated bioactive luteinizing hormone in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1983;39:674-8.
56. Moncada-Lorenzo E. Familial study of hirsutism. *J Clin Endocr* 1970;31:556-64.
57. Morán C, Tapia ME, Hernández E, Vázquez G, García-Hernández E, Bermúdez JA. Etiological review of hirsutism in 250 patients. *Arch Med Res* 1994;25:311-4.
58. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
59. Pikler GM. El radioinmunoensayo. *Rev Invest Clin* 1973;25:51-66.
60. Tai MM. A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves. *Diabetes Care* 1994;17:152-4.
61. Siegel S. *Estadística no paramétrica*. 5ª ed. México: Trillas, 1990.
62. Downie NM, Heath RW. *Métodos estadísticos aplicados*. 5ª ed. México: Harla, 1986.
63. Dawson-Saunders E, Trapp R. *Basic and clinical biostatistics*. East Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange, 1990.

64. Norman RJ, Masters SC, Hague W, Beng C, Pannall P, Wang JX. Metabolic approaches to the subclassification of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995;63:329-35.
65. Douchi T, Ijuin H, Nakamura S, Oki T, Yamamoto S, Nagata Y. Body fat distribution in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1995;86:516-9.
66. Carranza-Lira S, García-Hernández E, Baiza MR, Morán C. The relation of the gonadotrophin response to chlormadinone according to body weight in patients with amenorrhea due to polycystic ovarian syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 1996;en prensa
67. Lanzone A, Fulghesu AM, Cucinelli F, Ciampelli M, Caruso A, Mancuso S. Evidence of a distinct derangement of opioid tone in hyperinsulinemic patients with polycystic ovarian syndrome: relationship with insulin and luteinizing hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3501-6.
68. Julier C, Weil D, Couillin P, Côté JC, Nguyen VC, Foubert C, et al. The beta chorionic gonadotropin-beta luteinizing gene cluster maps to human chromosome 19. *Hum Genet* 1984;67:174-7.
69. Seino S, Seino M, Bell GI. Human insulin-receptor gene. *Diabetes* 1990;39:129-33.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Datos clínicos de 32 pacientes con SOP.

No.	Edad (años)	Índice de masa corporal (kg/m ²)	Índice cintura/cadera	Hirsutismo* (puntos)	Índice G/I basal **	Relación LH/FSH basal **
No Obesas						
1	22	19.1	0.79	6	5.6	0.5
2	22	20.0	0.78	4	6.8	0.6
3	21	21.0	0.71	3	8.7	2.0
4	22	21.6	0.82	4	4.9	3.5
5	20	21.6	0.87	14	9.6	1.1
6	20	22.4	0.76	3	3.6	2.4
7	19	22.5	0.80	3	7.5	6.1
8	25	22.6	0.77	9	11.1	1.9
9	28	23.3	0.73	9	10.9	2.0
10	21	23.3	0.79	7	4.4	4.2
11	22	24.1	0.84	3	6.8	2.9
12	20	24.3	0.83	8	3.1	9.1
13	24	25.0	0.84	5	2.9	6.1
14	34	25.0	0.89	4	2.9	3.4
15	20	26.6	0.81	11	6.9	2.1
16	22	26.6	0.84	6	9.0	3.6
***	22 (19-34)	22.9 (19.1-26.6)◇	0.81 (0.71-0.89)•	5.5 (3.0-14.0)	6.8 (2.9-11.1)◆	2.6 (0.5-9.1)
Obesas						
17	22	27.0	0.88	5	3.4	3.6
18	22	27.1	0.90	3	4.5	3.9
19	29	27.5	0.94	2	4.6	2.5
20	20	27.5	0.91	4	5.2	1.2
21	23	27.7	0.91	5	3.2	6.1
22	23	28.6	0.89	3	3.8	1.2
23	31	29.0	0.88	12	6.2	1.1
24	32	29.1	0.89	3	4.0	2.6
25	21	29.7	0.88	10	5.0	1.1
26	25	31.1	0.93	3	3.4	5.2
27	21	31.5	0.90	8	1.7	1.7
28	24	32.5	0.88	18	4.7	5.0
29	23	33.2	0.95	6	3.8	3.5
30	27	35.0	0.88	4	2.8	3.5
31	22	36.9	0.88	12	4.4	1.6
32	24	39.2	0.86	5	7.4	2.1
***	23 (20-32)	29.4 (27.0-39.2)◇	0.89 (0.86-0.95)•	5.0 (2.0-18.0)	4.2 (1.7-7.4)◆	2.5 (1.1-6.1)

* Escala de Moncada Lorenzo modificada

** Promedio de dos determinaciones

*** Mediana (intervalo)

◇ p < 0.0001

• p < 0.0005

◆ p = 0.029

Tabla II. Determinaciones basales* de glucosa, insulina, LH y FSH pacientes obesas y no obesas con SOP en la PTOG y la prueba con GnRH.

	Unidades	Obesas		No Obesas	
		PTOG	Prueba de GnRH	PTOG	Prueba con GnRH
Glucosa	mg/dL	89.5 (88.0-126.0)	91.5 (84.0-144.0)	92.5 (59.0-137.0)	95.5 (77.0-147.0)
Insulina	μU/mL	20.9 (14.2-53.3)	24.4 (13.5-72.5)	15.7 (7.6-47.7)	15.1 (8.0-41.3)
LH	mUI/mL	5.2 (0.6-10.5)	5.1 (1.0-11.5)	8.5 (1.8-12.7)	6.9 (2.0-12.6)
FSH	mUI/mL	4.0 (1.0-10.1)	4.9 (3.3-6.2)	4.8 (2.9-7.43)	5.0 (2.96-6.91)

*Mediana (intervalo)

Tabla III. Areas bajo la curva* para glucosa, insulina, Índice G/I, LH, FSH y relación LH/FSH de pacientes obesas y no obesas con SOP durante la PTOG y la prueba con GnRH

	Obesas		No Obesas	
	PTOG	Prueba con GnRH	PTOG	Prueba con GnRH
Glucosa (mg/dl/180 min)	22927.5 (18165.0-32775.0)	16335.0 (13785.0-24705.0)	23655.0 (12585.0-36180.0)	17130.0 (14055-23745.0)
Insulina (μU/ml/180 min)	24055.65** (10299.6-103863.0)	3590.9♦ (2691.4-7694.4)	17007.3** (5827.5-41340.0)	2986.9♦ (937.5-6642.6)
Índice G/I	234.9♦ (80.7-552.6)	866.2♦ (420.1-1407.1)	364.05♦ (115.2-695.2)	1220.8♦ (541.5-3785.8)
LH (mUI/mL/180 min)	824.9 (120.4-1633.6)	2567.2 (383.7-6576.4)	1091.8 (268.0-3090.9)	3443.4 (715.9-14663.4)
FSH (mUI/mL/180 min)	799.9 (497.7-1034.6)	1185.2 (847.2-1578.7)	838.0 (478.0-1118.4)	1314.45 (885.0-2173.5)
Relación LH/FSH	217.6 (30.7-396.7)	403.1 (79.3-1026.0)	233.6 (43.2-517.0)	432.8 (99.1-1314.4)

*Mediana (Intervalo)

**p = 0.0546

♦p = 0.0546

◊p = 0.0262

•p = 0.0262

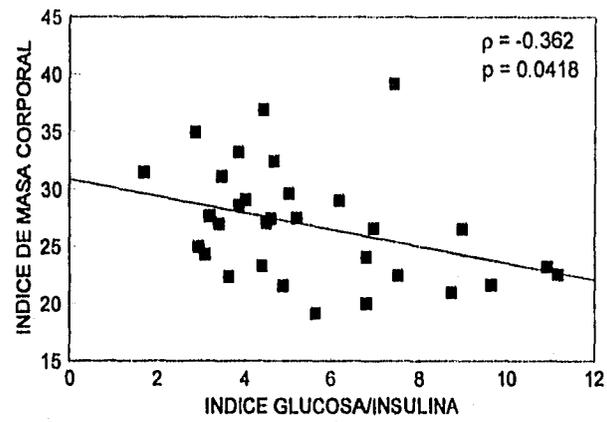


Figura 1. Se muestra la relación entre el índice de masa corporal (IMC) y el índice glucosa/insulina (G/I) en 32 pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos. Se aprecia una correlación negativa entre el IMC y el índice G/I, indicando mayor RI conforme aumenta el IMC.

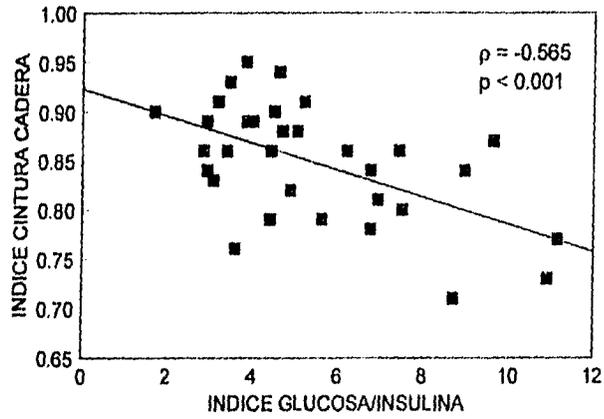
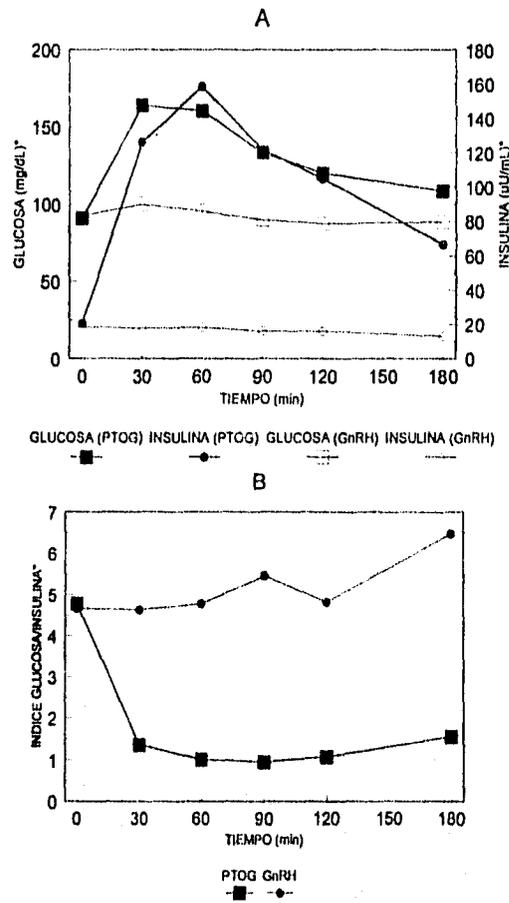
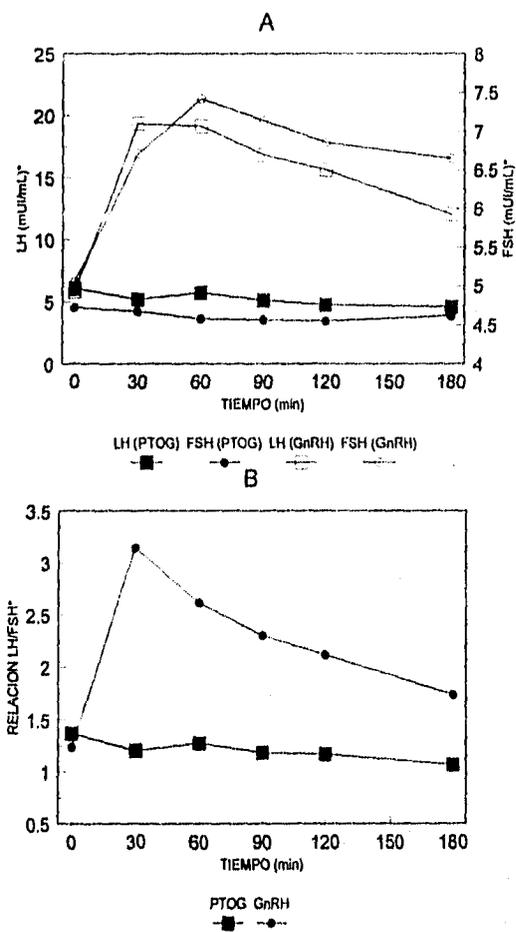


Figura 2. Se observa la relación del índice cintura/cadera (ICC) y el índice glucosa/insulina (G/I) en 32 pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Conforme el tejido adiposo predomina en el segmento superior (ICC > 0.85), el índice G/I disminuye.



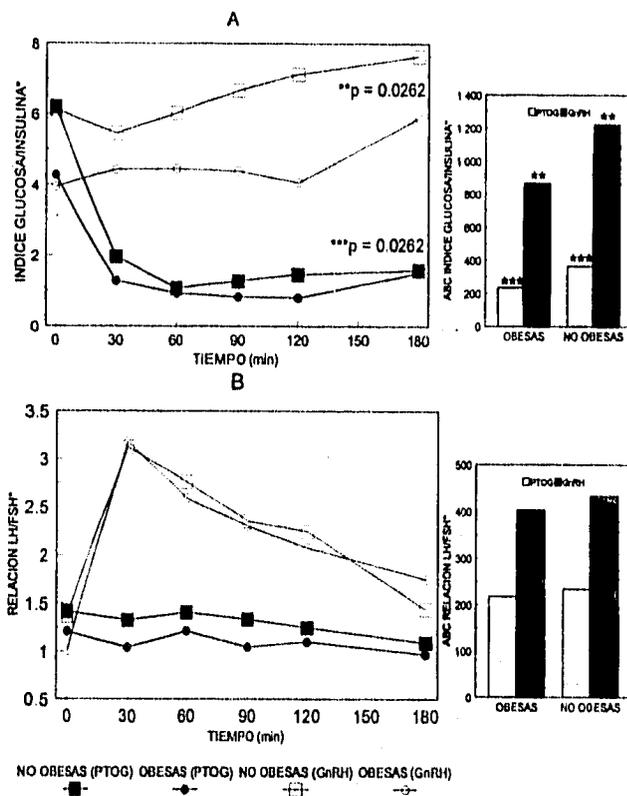
*MEDIANA

Figura 3. Se ilustra la respuesta de glucosa, insulina e Índice glucosa/insulina (GI) a la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG, línea continua) y a la prueba con GnRH, línea discontinua) en 32 pacientes. **3 A.** La glucosa tiene una respuesta máxima a los 30 min, mientras la insulina lo hace a los 60 min en la PTOG, no existe modificación después de GnRH. **3 B.** El Índice GI disminuye durante la PTOG, no así en la prueba con GnRH donde la elevación observada no es significativa.



*MEDIANA

Figura 4. Respuesta de LH y FSH a la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG, línea continua) y a la prueba con GnRH (línea discontinua) en 32 pacientes. **4 A.** La respuesta de LH es máxima a los 30 minutos para disminuir en forma progresiva sin llegar a la basal a los 180 min. La FSH respondió en menor grado a la prueba con GnRH observándose su incremento máximo a los 60 min. Durante la PTOG no se observaron cambios. **4 B.** La relación LH/FSH aumenta durante la prueba con GnRH a expensas de una mayor elevación de la LH, no modificándose en la PTOG.



*MEDIANA

Figura 5. Análisis del Índice glucosa/insulina (G/I) y la relación LH/FSH en pacientes obesas y no obesas en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG, línea continua) y prueba con GnRH (línea discontinua). 5.A. El área bajo la curva (ABC) del Índice glucosa/insulina (G/I) fue significativamente menor en las mujeres obesas ($p = 0.0262$) que en las no obesas tanto en la PTOG como en la prueba con GnRH, no modificándose el índice G/I de forma significativa después de administrar GnRH. 5 B. El ABC para la relación LH/FSH fue similar en obesas y no obesas tanto en la PTOG como en la prueba con GnRH. Durante la PTOG la relación LH/FSH no sufrió modificaciones significativas.