



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**Instituto Nacional de Perinatología  
Isidro Espinosa de los Reyes**

**RESISTENCIA A LA INSULINA EN MUJERES  
INFÉRTILES CON SÍNDROME DE OVARIO  
POLIQUÍSTICO CON Y SIN HIPERANDROGENISMO**

**TESIS**

**Para obtener el título de:  
SUBESPECIALISTA EN:  
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**PRESENTA:**

**DRA. EVA BONIFACIO LEÓN**

**DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DÍAZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION**

**DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ  
DIRECTOR DE TESIS**



**MÉXICO, D. F. 2013**



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.

**TITULO DE TESIS**

**RESISTENCIA A LA INSULINA EN MUJERES INFÉRTILES CON SÍNDROME DE  
OVARIO POLIQUÍSTICO CON Y SIN HIPERANDROGENISMO**



---

**DR. RODRIGO AYALA YÁÑEZ**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA DR. ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES



---

**DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DÍAZ**

SUBDIRECTOR DE MEDICINA REPRODUCTIVA Y PROFESOR TITULAR DE LA  
ESPECIALIDAD EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA DR. ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES



---

**DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ**  
DIRECTOR DE TESIS

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA DR. ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

## RESUMEN

**Introducción:** El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno heterogéneo, común en mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia estimada en 4-8%. Se asocia con una gama de alteraciones reproductivas y se caracteriza por hiperandrogenismo y disfunción ovulatoria además se asocia con obesidad y resistencia a la insulina, también se encuentra en 40% de mujeres con infertilidad.

**Objetivo:** Comparar la frecuencia de resistencia a la insulina en mujeres con SOP con y sin hiperandrogenismo clínico o bioquímico.

**Material y métodos:** Estudio de transversal comparativo, realizado en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer), de Enero del 2004 a Diciembre de 2012.

Grupo 1 mujeres con infertilidad y diagnóstico de SOP con hiperandrogenismo, de acuerdo con los criterios de Rotterdam. Grupo 2 mujeres con infertilidad y diagnóstico de SOP sin hiperandrogenismo.

**Resultados:** Se incluyeron 601 mujeres, grupo 1 (n= 463) mujeres con SOP e hiperandrogenismo, en el grupo 2 (n=138 ) mujeres con SOP sin hiperandrogenismo.

El porcentaje de mujeres con resistencia a la insulina, calculado por HOMA, es similar al observado en las pacientes del grupo 1 y en las pacientes del grupo 2, 196 ( 43.1%) y 58 ( 42.3 %), respectivamente sin embargo no se mostró significancia estadística (  $p=0.668$  ).

**Conclusiones:** Las mujeres mexicanas con SOP e hiperandrogenismo tienen la misma prevalencia de resistencia a la insulina (determinado por HOMA-IR  $\geq 2.5$ ) en comparación con mujeres con SOP sin hiperandrogenismo.

**PALABRAS CLAVE.** Síndrome de ovarios poliquísticos, resistencia a la insulina, HOMA-IR, hiperandrogenismo.

# **INSULIN RESISTANCE IN INFERTILE WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME WITH AND WITHOUT HYPERANDROGENISM.**

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a heterogeneous disorder, common in women of reproductive age, with a prevalence estimated at 4-8%. Is associated with a range of reproductive disorders and is characterized by hyperandrogenism and ovulatory dysfunction is also associated with obesity and insulin resistance, is also found in 40% of women with infertility.

**Objective:** To compare the frequency of insulin resistance in women with PCOS with and without clinical or biochemical hyperandrogenism.

**Material and methods:** A comparative cross-sectional study conducted at the National Institute of Perinatology (INPer), January 2004 to December 2012.

Group 1 women with infertility and hyperandrogenism diagnosis of PCOS according to the Rotterdam criteria. Group 2 women diagnosed with infertility and PCOS without hyperandrogenism.

**Results:** 601 women were included, group 1 (n = 463) women with PCOS and hyperandrogenism, in group 2 (n = 138) women with PCOS without hyperandrogenism.

The percentage of women with insulin resistance calculated by HOMA, is similar to that observed in patients in group 1 and group 2 patients, 196 (43.1%) and 58 (42.3%), respectively, but was not statistical significance ( $p = 0.668$ ).

**Conclusions:** Mexican women with PCOS and hyperandrogenism have the same prevalence of insulin resistance (HOMA-IR determined by  $\geq 2.5$ ) in compared with women with PCOS without hyperandrogenism.

**KEYWORDS** .Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, HOMA-IR, hyperandrogenism.

## **RESISTENCIA A LA INSULINA EN MUJERES INFÉRTILES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO CON Y SIN HIPERANDROGENISMO.**

### **INTRODUCCIÓN.**

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno heterogéneo, común en mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia estimada en 4-8%. Se asocia con una gama de alteraciones reproductivas y se caracteriza por hiperandrogenismo y disfunción ovulatoria además se asocia con obesidad y resistencia a la insulina, también se encuentra en 40% de mujeres con infertilidad. <sup>(1)</sup>

Las alteraciones responsables de las manifestaciones clínicas son la hiperandrogenemia y la respuesta anormal de la insulina a la glucosa. La resistencia a la insulina (IR) y la consiguiente hiperinsulinemia son considerados como los principales defectos patógenos en el SOP.

En general, resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria afecta a un 65-70% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, de las cuales el 70-80% son mujeres obesas ( índice de masa corporal ( IMC ) > 30 ) y 20-25% son mujeres delgadas (IMC <25) . Parte de la RI parece ser independiente de la obesidad y estar relacionada específicamente con el síndrome de ovario poliquístico, se han documentado anomalías celulares en los mecanismos de acción de la insulina a través de la función de su receptor. <sup>(2)</sup>

La elevación de los andrógenos circulantes está presente en el 60-80% de las mujeres con SOP. La hiperinsulinemia parece ser un factor importante en el mantenimiento de la hiperandrogenemia, actuando directamente para inducir la excesiva producción de andrógenos por células de la teca y actuando como una co-gonadotropina aumentando

el efecto del estímulo de la LH. Los niveles aumentados de insulina pueden ejercer otras acciones centrales relacionadas con los andrógenos inhibiendo la progesterona, lo que perjudica el pulso generador de GnRH. In vitro, la insulina aumenta el mRNA de las enzimas esteroideogénicas adrenales lo cual aumenta la respuesta secretora suprarrenal inducida por la ACTH.

El hiperandrogenismo en sí, en ausencia de perturbaciones ovulatorias, también puede contribuir a un perfil metabólico adverso y resistencia a la insulina. Nuevas evidencias sugieren que el hiperandrogenismo aumenta la obesidad abdominal, que a su vez aumenta la RI. Se sabe que los adipocitos tienen receptores de andrógenos y su función está regulada por éstos. Esto se ve apoyado por los efectos de los antiandrógenos como la espironolactona, que parecen reducir la RI en algunos pero no todos los estudios. Por otra parte, el síndrome metabólico en mujeres sin SOP se ha relacionado con el aumento de andrógenos en la menopausia así como el aumento de la obesidad abdominal.<sup>(3)</sup>

En 2006, la AES publicó una declaración de posición que sugiere que el exceso de andrógenos es el componente clave de SOP relacionados con la presentación clínica y la morbilidad a largo plazo. El AES sugirió que los criterios de diagnóstico se pueden modificar para incluir sólo aquellas pacientes con hiperandrogenismo (bioquímico o clínico) y ovarios poliquísticos, y / o disfunción ovárica (oligo-anovulación) que presenten o no ovarios poliquísticos. Esta definición excluye el subconjunto fenotípico de ovario poliquístico y disfunción ovárica pero sin hiperandrogenismo.

La principal conclusión de esta Sociedad es que el SOP se debe considerar primero como un trastorno de exceso de andrógenos o hiperandrogenismo.<sup>(4)</sup>

Clínicamente, el diagnóstico de una mujer que tiene SOP implica un aumento del

riesgo para la infertilidad, sangrado disfuncional, carcinoma de endometrio, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensión, y enfermedades cardiovasculares en comparación con mujeres sin SOP. La hiperandrogenemia es una de las características más importantes de este síndrome. Hay estudios que reportan una relación de fenotipos hiperandrogénicos de SOP con resistencia a la insulina de hasta el 80%. Sin embargo, las correlaciones entre hiperandrogenemia, RI y los trastornos metabólicos aún son inciertos en estudios reportados en la literatura.<sup>(5)</sup> Por lo tanto el objetivo del presente estudio es comparar la frecuencia de resistencia a la insulina en mujeres con SOP con y sin hiperandrogenismo clínico o bioquímico.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio de transversal comparativo, realizado en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer), de Enero del 2004 a Diciembre de 2012.

Grupo 1 mujeres con infertilidad y diagnóstico de SOP con hiperandrogenismo, de acuerdo con los criterios de Rotterdam. Grupo 2 mujeres con infertilidad y diagnóstico de SOP sin hiperandrogenismo.

El hiperandrogenismo clínico se definió por la presencia de hirsutismo (Ferriman Gallwey puntuación  $\geq 8$ ) o acné, e hiperandrogenismo bioquímico definido por alguno de los siguientes resultados del perfil de andrógenos: Testosterona libre  $2.7$  pg/mL o androstenediona  $3.6$  ng/mL, índice de andrógenos libres  $>8.5$ . Oligo-ovulación o anovulación se definió por un ciclo menstrual de  $> 35$  días y Progesterona serica  $<4$  ng /dl determinada en día 21-23 del ciclo espontaneo o sangrado inducido. Ovario poliquístico (PCO) se definió por la presencia de 12 o más folículos en cada ovario de de 2-9 mm de diámetro y / o aumento del volumen de ovario de  $> 10$  ml visualizados por medio de ultrasonido..

La información se recabó del expediente clínico. Los datos se obtuvieron en el instrumento de recolección, posteriormente se vaciaron en una hoja de Excel, se codificaron y se utilizó el programa SPSS versión 15 para el procesamiento de los datos. Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas y frecuencias con porcentajes para variables cualitativas, se realizaron pruebas de T de student y/o Chi cuadrada para comparar ambos grupos de acuerdo al tipo y distribución de las variables.

## RESULTADOS

Se incluyeron 601 mujeres, grupo 1 (n= 463) mujeres con SOP e hiperandrogenismo, en el grupo 2 (n=138 ) mujeres con SOP sin hiperandrogenismo. Las características clínicas de ambos grupos se muestran en la tabla 1. Los niveles séricos de androstenediona, testosterona y SDHEA fueron significativamente mayores en el grupo 1 vs 2. No se observaron diferencias en edad, peso, talla, años de infertilidad, testosterona total ni en los niveles séricos de SHBG.

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio al momento del ingreso al estudio de infertilidad de las mujeres con infertilidad y diagnóstico de SOP, con hiperandrogenismo vs mujeres sin hiperandrogenismo

Características	Grupo 1	Grupo 2	P *
	Con hiperandrogenismo n= 463	Sin hiperandrogenismo n= 138	
Edad	28.4 +/- 4.1	29 +/- 4.2	0.163
Peso	71.6 +/- 13.1	71.5 +/- 14.1	0.909
Talla	1.55 +/- 0.10	1.55 +/- 0.64	0.946
Años de infertilidad	5.3 +/- 3.7	5.3 +/- 2.7	0.839
<sup>a</sup> SHBG	32.3 +/- 30.01	35.04 +/- 28.7	0.101
Testosterona total	3.6 +/- 1.2	1.2 +/- 0.63	0.098
<sup>b</sup> DHE-S	189 +/- 95.3	130.3 +/- 63.3	0.0001
Androstenediona	4.1 +/- 1.6	2.3 +/- 0.75	0.0001
Testosterona libre	2.29 +/- 2.4	0.98 +/- 0.56	0.0001
<sup>c</sup> HOMA	3.7 +/- 3.01	3.6 +/- 2.3	0.183

\*T de student o prueba de Chi cuadrada.

<sup>a</sup> Globulina transportadora de hormonas sexuales. <sup>b</sup> Sulfato de dehidroepiandrosterona  
<sup>c</sup>HOMA-RI.

Las características de las mujeres para el diagnóstico de SOP se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Características consideradas para el diagnóstico de SOP.

Características	N= 601
Hiperandrogenismo+ oligoanovulación o anovulación + ovarios poliquísticos	205(34.1%)
Hiperandrogenismo+ oligoanovulación o anovulación	216(35.9%)
Hiperandrogenismo+ ovarios poliquísticos	42(6.9%)
oligoanovulación o anovulación + ovarios poliquísticos	138(22.9%)

El porcentaje de mujeres con resistencia a la insulina, calculado por HOMA, de igual forma se observó en en las pacientes del grupo 1 que en las pacientes del grupo 2, sin embargo este porcentaje no fue estadísticamente significativo.

En cuanto al peso al ingreso de las mujeres pudimos encontrar que no hubo un porcentaje muy parecido de mujeres obesas tanto en el grupo 1 como en el 2, 196 ( 43.1%) y 58 ( 42.3 %), respectivamente sin embargo no se mostró significancia estadística (  $p=0.668$  ).

## DISCUSION

En el presente estudio se observó que las mujeres mexicanas con SOP e hiperandrogenismo tienen la misma prevalencia de resistencia a la insulina (determinado por HOMA-IR  $\geq 2.5$ ) en comparación con mujeres con SOP sin hiperandrogenismo.

Resultados similares y discordantes se han encontrado en la literatura, hay estudios que muestran que el síndrome de ovario poliquístico se asocia a resistencia a la insulina independiente de la obesidad. Chang et al. y Dunaif et al. han demostrado un grado de disminución de la sensibilidad a la insulina tanto en mujeres obesas y mujeres no obesas por diferentes métodos. Sin embargo, otros no han sido capaces de encontrar ningún grado de resistencia a la insulina en mujeres no obesas con SOP.

Más recientemente, algunos estudios han sugerido que puede haber una relación entre resistencia a la insulina y el hirsutismo, en lugar del peso corporal en las mujeres con SOP. Algunos autores han demostrado que los IGF y la insulina desempeña un papel en la estimulación del crecimiento del folículo piloso que actuando junto con los andrógenos <sup>(6)</sup>

Se presume que fisiopatología de la hiperandrogenemia involucra un aumento primario de la actividad en la piel de la  $5\alpha$ -reductasa y posiblemente una alteración en la función del receptor de andrógenos . <sup>(7)</sup>

Paoletti et al. sugiere que la actividad periférica de andrógenos se relaciona con hiperinsulinemia y que el tratamiento anti-andrógenos mejora dicho padecimiento.

Unlühizarci et al. encontraron una mayor prevalencia (18,7%) de alteración en la

tolerancia a la glucosa entre las mujeres con hiperandrogenismo. Escobar-Morreale y colaboradores también reportaron una alta prevalencia de hiperandrogenismo ovárico y síndrome de ovario poliquístico entre mujeres con DM tipo 1. <sup>(8)</sup>

Desafortunadamente, la interpretación de todos estos estudios se ve limitada por distintas variables. En particular, todos ellos utilizan medidas de sustitución para medir la sensibilidad a la insulina, que no predicen con precisión la medición con el estándar de oro de la acción de la insulina obtenido por el clamp de glucosa. Muchos informes también estuvieron alterados debido a la falta de precisión de las pruebas de rutina para la medición de testosterona y otros andrógenos. <sup>(9)</sup>

Este estudio estuvo limitado debido a que se maneja el HOMA-IR como método de medición de resistencia a la insulina y no el clamp de glucosa el cual es el “gold estándar” para la medición de resistencia a la insulina, así como no se realizó la diferenciación de mujeres obesas y no obesas con hiperandrogenemia para poder demostrar si la resistencia a la insulina era independiente de índice de masa corporal. Sin embargo una fortaleza del estudio es el tamaño de la población.

Una revisión reciente informó que el 78.4% de los pacientes presentan oligomenorrea y el 18.1% son eumenorréicas tienen amenorrea o anovulación. La poliquistosis ovarica está presente en hasta el 22% de las mujeres de la población general y el 75% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico. <sup>(10)</sup>

La evaluación recomendada de hiperandrogenismo bioquímico es principalmente a través de la medición de la testosterona total. La elevación de los andrógenos circulantes está presente en el 60-80% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, según algunos reportes de la literatura, <sup>(11)</sup> en nuestro estudio estuvo presente en niveles séricos mayores en el grupo de pacientes con hiperandrogenismo (

3.6 +/-12 ), sin embargo no fueron números estadísticamente significativos. No siendo de esta forma para la testosterona libre, la cual mostro niveles sérico de 2.29 +/- 2.4, con  $p= .000$ , en el grupo de hiperandrogenismo con SOP. Al igual que la DHE-S ( 189 +/- 95.3 ) y la androstenediona (4.1 +/- 1.6 ), ambas con  $p=.000$ .

En un estudio de mujeres con hiperandrogenismo clínico, el 72,1% de los 950 pacientes fueron diagnosticados con SOP de acuerdo con criterios de Rotterdam 2003 . De éstos, 538 (56,6% del número total de mujeres) fueron anovulatorias y se consideraron afectadas por el SOP clásico (Criterios NIH), mientras que 147 (15,5% ) del número total de mujeres) fueron ovulatorias y se consideraron afectados por SOP ovulatorios leves . <sup>(2)</sup> Estos hallazgos son muy similares a los que encontramos en nuestro estudio.

## **CONCLUSIONES.**

La resistencia a la insulina es similar en mujeres mexicanas infértiles con SOP con y sin hiperandrogenismo clínico o bioquímico.

La prevalencia de resistencia a la insulina en mujeres con SOP determinado por HOMA-IR fue del 58%.

## REFERENCIAS

1. Azziz R, Carmina E, Dewailly D. Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2005; 91: 456-58.
2. Kauffman RP, Baker TE, Baker VM, et al. Endocrine and metabolic differences among phenotypic expressions of polycystic ovary syndrome according to the 2003 Rotterdam consensus criteria. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:670.
3. Carmina E, Azziz R. Diagnosis, phenotype, and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86:S7-8.
4. Chang W, Knochenhauer E, Bartolucci A. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* ;2005;83:1717-23.
5. Panidis D, Tziomalo K, Misichronis G. Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Human Reprod* 2012; 27 : 541–49.
6. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endojournals*. December 2012; 33:981–1030.
7. Cebeci F, Onsun N, Mert M. Insulin resistance in women with hirsutism. *Arch Med Sci* 2012; 2: 342-46.
8. Lee H, Oh J- A, Sung J-A. Is Insulin Resistance an Intrinsic Defect in Asian Polycystic Ovary Syndrome?. *Yonsei Med J*. 2013; 54:609-614.

9. Moran Land, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Human Reprod* Up 2009; 15: 477–488.
10. Ketel I, Stehouwer C, Serne H. Obese But Not Normal-Weight Women with Polycystic Ovary Syndrome Are Characterized by Metabolic and Microvascular Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3365–3372.
11. Marshall JC, Dunaif A: All Women With PCOS Should Be Treated For Insulin Resistance. *Fertil Steril* 2012 ; 97: 18–22.