



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

Instituto Nacional de Perinatología

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“ASOCIACIÓN ENTRE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SHBG EN
PACIENTES ADOLESCENTES CON SÍNDROME DE OVARIO
POLIQUÍSTICO, SANGRADO UTERINO ANORMAL Y AMENORREA”.**

T E S I S

Para obtener el Título de Especialista en:

BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA.

PRESENTA:

Dr. Daniel Eduardo Acosta Rosero

Profesor Titular del Curso de Especialización: Dr. Julio Francisco De
La Jara Díaz

Director de Tesis: Dra. Josefina Lira Plascencia

Asesor Metodológico: Dr. Juan Carlos López Alvarenga



MEXICO, D.F. 10 DE NOVIEMBRE DE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

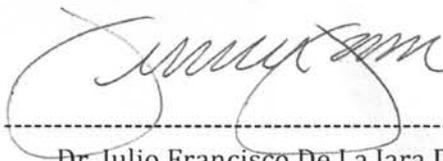
AUTORIZACIÓN DE TESIS

Título de Tesis

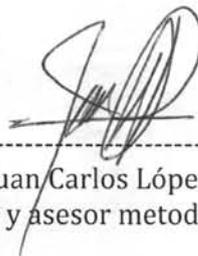
“ASOCIACIÓN ENTRE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SHBG EN PACIENTES ADOLESCENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO, SANGRADO UTERINO ANORMAL Y AMENORREA”



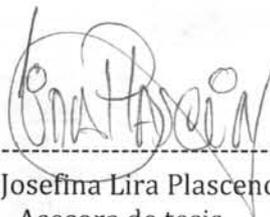
Dr. Enrique Alfonso Gómez Sánchez
Director de Educación en Ciencias de la Salud



Dr. Julio Francisco De La Jara Díaz
Profesora titular del curso en Especialización de Biología de la Reproducción Humana



Dr. Juan Carlos López Alvarenga
Director y asesor metodológico de tesis



Dra. Josefina Lira Plascencia
Asesora de tesis

ASOCIACIÓN ENTRE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SHBG EN PACIENTES ADOLESCENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO, SANGRADO UTERINO ANORMAL Y AMENORREA

RESUMEN

Introducción: Se ha definido el papel de la resistencia a la insulina en la patogénesis del síndrome de ovario poliquístico (SOP), sangrado uterino anormal (SUA) y amenorrea. Sin embargo, falta cuantificar la respuesta de SHBG en función del IMC y HOMA en estas patologías. El objetivo del presente estudio fue definir en forma cuantitativa una función de superficie de respuesta de la SHBG respecto a IMC y Resistencia a la Insulina medida por HOMA.

Materiales y métodos: Se incluyeron 58 pacientes de clínica de adolescencia con SOP, SUA y Amenorrea; se les determinó índice de HOMA, niveles de SHBG séricos e IMC. Se calculó un modelo de superficie de respuesta por mínimos cuadrados polinómicos para perfilar SHBG en función de IMC y HOMA.

Resultados: La edad promedio de las pacientes fue 15.5 (1.6) años, el IMC de 24.8 (4.8). Al contrastar por diagnóstico clínico, la edad fue: 16.3 (1.1), 15.2 (1.6), 16.1 (1.7) para amenorrea, SUA y SOP. El análisis de superficie de respuesta muestra una relación directa de SHBG con mayor sensibilidad a la insulina e IMC bajo. El modelo predijo que en el caso de pacientes delgados metabólicamente obesos una caída drástica en la concentración de SHBG.

Conclusiones: Se definió una función de superficie de respuesta que describe la relación de la concentración de SHBG en función de IMC y HOMA. El modelo predice que las pacientes delgadas metabólicamente obesas tendrán la máxima caída de SGBH. Este grupo no lo tenemos en la base de datos pero se podría hacer una extensión del estudio para verificar si el modelo es correcto.

INTRODUCCIÓN

Los adolescentes constituyen el 18% de la población global y continuará su crecimiento hasta alrededor del año 2030. En un estudio retrospectivo, Koliopoulus y cols., identificaron que existe una fuerte correlación entre un elevado IMC en adolescentes con problemas ginecológicos en una clínica de adolescentes en un periodo mayor a 6 años, con 24% de obesidad y 17% de sobrepeso, representando un total de 41% de pacientes. Además se ha descrito que los principales problemas ginecológicos ligados a la obesidad en la niñez son el apareamiento temprano de la pubertad, irregularidades menstruales durante la adolescencia y el síndrome de ovario poliquístico, todos ellos asociados la resistencia a la insulina (RI). (2)

La RI es el defecto metabólico común de las alteraciones que se agrupan en el síndrome metabólico, como obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2. El método ideal para medir la sensibilidad a la insulina debería ser fisiológico, seguro, sencillo, barato, no invasivo, reproducible, cuantitativo, identificando pequeñas diferencias y distinguiendo entre sensibilidad hepática y periférica. Desafortunadamente los métodos existentes no reúnen todo estos criterios, por lo que la elección del procedimiento para determinar la sensibilidad a la insulina dependerá de las características de la población y de la información requerida. (1)

Dentro de los métodos indirectos para medir la sensibilidad a la insulina se encuentra el modelo homeostático (HOMA). Es un modelo matemático descrito en 1985 por Matthews y colaboradores, basado en las características conocidas de la respuesta de la célula β pancreática a la glucosa, constituye uno de los métodos más simples que provee índices de insulinoresistencia/sensibilidad a la insulina (HOMA-IR) y funcionalismo de la célula beta (HOMA-cell) con sólo la determinación de concentraciones basales de glucosa e insulina plasmáticas. (1)

Este índice correlaciona bien con los estimados de sensibilidad a la insulina utilizando la técnica de pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico, sin embargo su precisión es pobre, debido a que este modelo se determina en muestras en ayuno, y se restringe en condiciones de hiperglucemia; por lo que es útil para determinar la sensibilidad a la insulina en sujetos normoglucémicos, con intolerancia a la glucosa y diabéticos con hiperglucemia moderada, pero no útil en sujetos con hiperglucemia severa. (1)

En 1935 Stein y Leventhal describieron una tríada de signos, dados por amenorrea, hirsutismo y obesidad, los cuales asociados a la presencia de ovarios poliquísticos bilaterales, constituyeron lo que por entonces se dio en llamar como síndrome de Stein-Leventhal. Posteriormente, diversos estudios fueron reconociendo una variedad de anormalidades subyacentes a la etiopatogenia de esta entidad; lo cual motivó la introducción del término síndrome de ovario poliquístico, para reflejar la heterogeneidad del mismo. (3)

El SOP es un trastorno complejo caracterizado clásicamente por anovulación crónica, elevación tónica de los niveles circulantes de LH, hiperandrogenismo, grados variables de hirsutismo, ovarios poliquísticos agrandados, obesidad y resistencia a la insulina. La obesidad está caracterizada por la presencia de resistencia a la insulina, acompañada por una hiperinsulinemia compensatoria. Recientemente se ha llegado a establecer que aún las mujeres no obesas con SOP presentan hiperinsulinemia insulinoresistente. Existen evidencias que indican que la insulina contribuye al hiperandrogenismo del SOP tanto por un incremento de los niveles séricos de los andrógenos ováricos, como por una disminución de los niveles circulantes de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). (2)

Se ha mostrado, que en púberes con características de SOP hay una anormalidad cronobiológica de la secreción de LH, la cual resulta en un cambio del pico de LH de la mañana a la tarde. Tal alteración apoya en favor de que el área hipotálamo-hipofisiaria es el sitio de un evento primario en la patogénesis de este síndrome. Esto sugiere que la elevación tónica de la secreción de LH no es un evento primario, sino el resultado de la estimulación por andrógenos. La hiperinsulinemia puede ayudar a explicar, al menos parcialmente, el incremento de la secreción de LH. (4)

Otras posibles contribuciones de la hiperinsulinemia a la patogénesis del SOP involucra un sinergismo entre LH e insulina para la producción de andrógenos. El efecto sinérgico entre LH y IGF-I es aún más resaltante. Los receptores ováricos para IGF-I estimulados por la hiperinsulinemia, pueden aumentar el efecto tanto de la insulina como del IGF-I en el ovario, incluyendo la capacidad de ambos para estimular la secreción de andrógenos en sinergismo con la LH. (4)

En resumen, la hiperinsulinemia puede contribuir al desarrollo del SOP por: Aumento de la secreción de LH. Estimulación en la producción de andrógenos ováricos, aisladamente o en sinergismo con LH. Inhibiendo la acción de SHBG. Inhibiendo las IGFBPs. Estimulando el crecimiento ovárico y la formación de quistes en sinergismo con la LH. Actuando sinérgicamente, la LH elevada y la hiperinsulinemia producen luteinización estromal, que lleva a un hiperandrogenismo leve, el cual, a su vez, conduce a la atresia folicular. Esta atresia resulta en la eliminación de la vía de producción de estrógeno y progesterona, o sea, las células de la granulosa.(6)

Otras características que se incluyen en el SOP son hirsutismo, acné (68%) y ciclos menstruales irregulares (60%). (2)

En Amsterdam se definieron criterios diagnósticos de SOP en adolescentes que difieren de los que se utilizan para mujeres mayores en edad reproductiva, además identificaron grupos de riesgo (p. Ejemplo: obesas, hirsutas, con irregularidades menstruales) y se debe ser cuidadoso para no sobre diagnosticar SOP. Finalmente sugirieron que las manifestaciones clínicas individuales del SOP (p. Ejemplo: obesidad, hirsutismo e irregularidades menstruales) deben ser tratadas. Sin embargo no logran aclarar el papel de la resistencia a la insulina. (6)

Todo lo anteriormente descrito da soporte al papel de la RI y de la alteración de la concentración de SHBG en la fisiopatología de SPO y alteraciones menstruales de adolescentes. Además la alta prevalencia de obesidad sería otro factor a considerar y hasta el momento no hay investigaciones que analicen en forma cuantitativa la covarianza de estos factores.

El objetivo de nuestro estudio fue definir una función polinómica para calcular una superficie de respuesta de la concentración en suero de SHBG en función de IMC y HOMA, esta última como sustituto de RI. A nuestro entender esta sería la primera descripción cuantitativa de la relación de estas variables en adolescentes con SOP y problemas menstruales.

MATERIALES Y METODOS

Población, objetivo y logística del estudio. De una base de datos de la clínica de adolescencia se seleccionó a 58 pacientes que tenían datos completos incluyendo la cuantificación de HOMA y que fueron utilizados para el presente estudio.

Se seleccionó pacientes con diagnóstico de SOP, SUA y Amenorrea; y que tuvieran además calculado el índice de HOMA, niveles de SHBG séricos y registro del IMC. El HOMA se calculó por medio de la siguiente manera:

$$\text{HOMA} = (\text{insulina} \mu\text{U/mL}) (\text{Glucosa mmol/L}) / 22.5$$

Método estadístico. Los datos se describen como promedios y desviación estándar (DE), o frecuencias o porcentajes de acuerdo a la naturaleza de la escala de medición. El contraste entre clasificación diagnóstica, grupos de IMC se realizó con dos contrastes ortogonales donde los coeficientes contrastados se analizaron como: -1,-1, 2 y el segundo contraste fue -1, 1, 0 para amenorrea, SUA y SOP, respectivamente.

Finalmente, se llevó a cabo un análisis pseudo experimental de superficie de respuesta por mínimos cuadrados y utilizando funciones polinómicas para perfilar SHBG en función de IMC y HOMA.

Ética. El presente estudio no requirió de consentimiento informado ya que se utilizaron datos que se registran de forma rutinaria para la atención de los pacientes, sin embargo fue revisado y aprobado por los responsables de la clínica de adolescentes.

RESULTADOS

La edad promedio de las pacientes fue de 15.5 (1.6) años, el IMC de 24.8 (4.8). Al contrastar por diagnóstico clínico, la edad fue: 16.3 (1.1), 15.2 (1.6), 16.1 (1.7) para amenorrea, SUA y SOP. Se observa que las pacientes con SUA tienen menor edad que los otros grupos ($p < 0.05$).

Los resultados de los contrastes ortogonales se muestran en las figuras 1-3, básicamente se observó diferencia significativa en el IMC, los SOP mostraron el mayor índice; esto es coherente con el mayor valor de HOMA aunque no se alcanzó significancia estadística.

El análisis de regresión mostró las siguientes ecuaciones:

$$HOMA = -5.64 + 0.38(IMC)$$

Esta ecuación es lineal y sugiere aumento de 0.38 unidades de HOMA por cada cambio unitario de IMC.

$$SHBG = 217.7 \cdot e^{-0.08(IMC)}$$

La predicción de la concentración de SHBG es exponencial decreciente respecto al IMC.

$$SHBG = 55.81 - 6.95(IMC) + 0.26(IMC^2)$$

La concentración de SHBG en función del IMC es predicha por una ecuación de segundo grado. El análisis de superficie de respuesta (Figura 8) muestra una relación directa de SHBG con mayor sensibilidad a la insulina e IMC bajo. Además en el extremo de IMC bajo con aumento de la RI predice que la caída de concentración de la SHBG será abrupta en el grupo de pacientes delgados metabólicamente obesos.

La tabla 1 muestra los promedios de Edad, IMC, HOMA y la concentración de SHBG. Los contrastes ortogonales seleccionados se muestran en las figuras 1-3.

DIAGNOSTICO	AMENORREA	SUA	SOP
EDAD	16.3 (15.83,16.78)	15.2 (14.77, 15.57)	16.1 (15.02, 17.14)
IMC	26.7 (25, 28.4)	23.5 (22.4, 24.7)	27.7 (25.1, 30.5)
HOMA	4.4 (1.96, 6.85)	3.9 (2.45, 5.27)	5.7 (3.8, 7.6)
SHBG	35.2 (13.5,57)	35.7 (27.9,43.6)	28 (15.1, 40.8)

Figura 1. Contraste ortogonal del IMC entre los grupos de diagnóstico. Se observa diferencias entre todos los grupos. El IMC más alto corresponde a SOP y el más bajo a SUA.

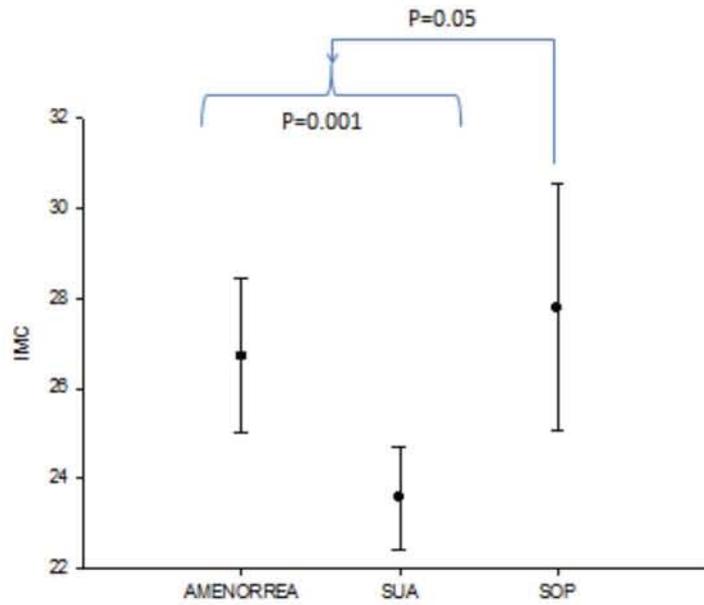


Figura 2. Contraste ortogonal de HOMA entre los grupos diagnósticos. No se observan diferencias significativas, aunque es claro que el SOP tiende a tener la mayor resistencia a la insulina.

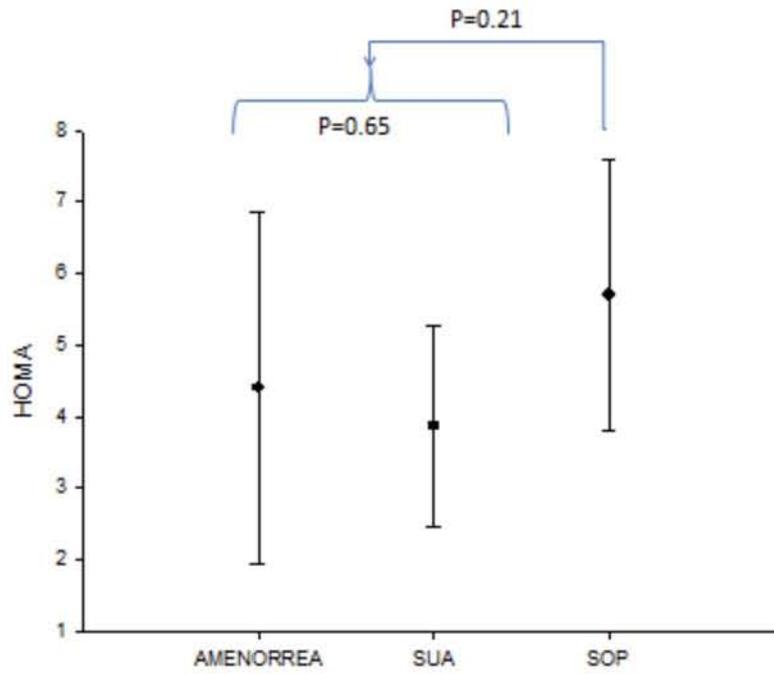
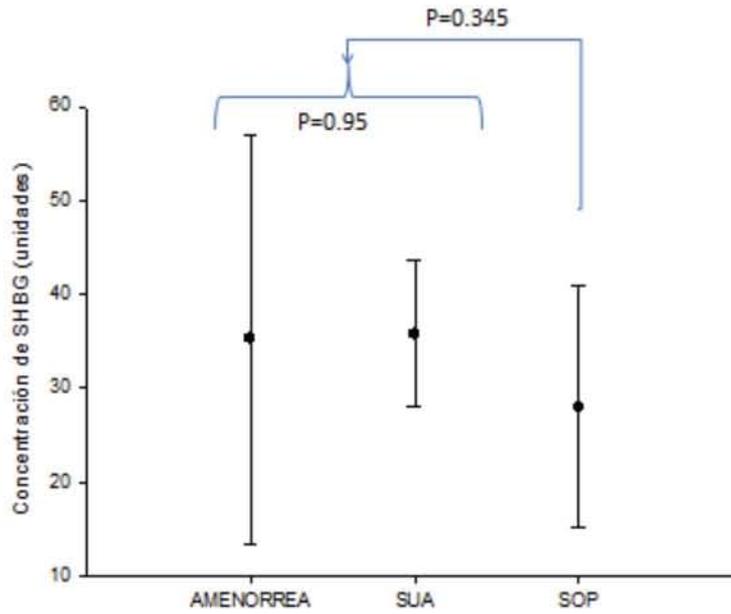


Figura3. Contraste ortogonal de SHBG entre grupos diagnósticos. No se observan diferencias importantes.



La matriz de correlaciones (Figura 4) muestra interacción entre el IMC con el HOMA, el detalle puede observarse en la figura

El modelo predijo que en el caso de pacientes delgados metabólicamente obesos una caída drástica en la concentración de SHBG.

Figura 4. Matriz de correlaciones entre el IMC, concentración en suero de SHBG y HOMA. Se observan distribuciones con desviación hacia la derecha, como es lo esperado con estas variables. Las correlaciones sugieren interacción entre el IMC con HOMA.

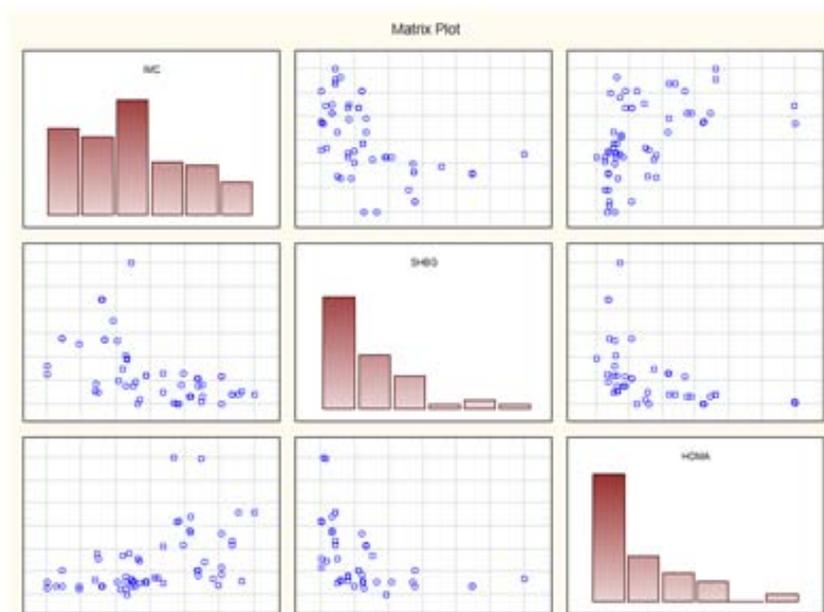


Figura 5. Regresión del índice HOMA en función del IMC. Se obtuvo una regresión de tipo lineal.

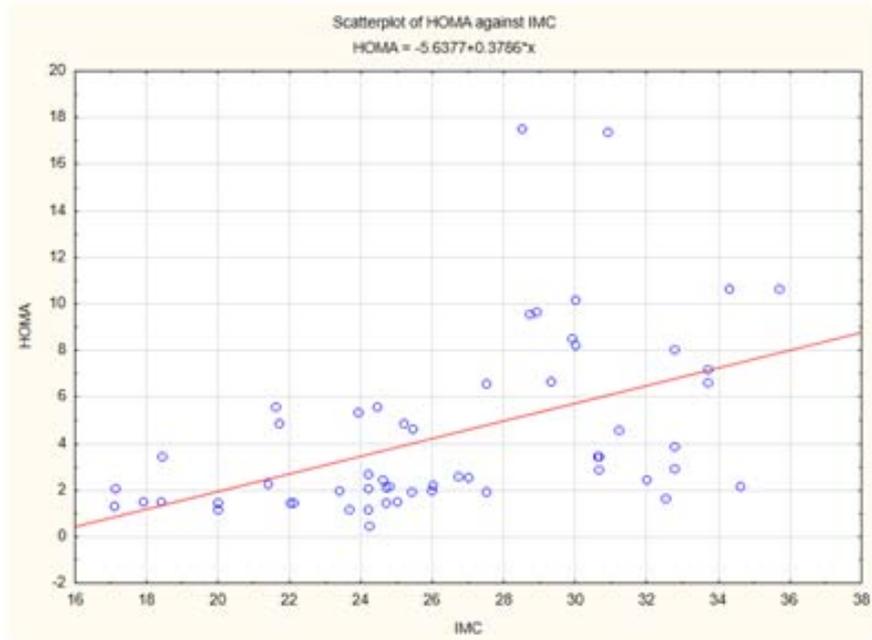


Figura 6. Se muestra la regresión entre IMC y la concentración en suero de SHBG. Se observa que a partir de IMC mayor de 25 la concentración de SHBG disminuye en forma importante. La flecha del lado izquierdo muestra dos sujetos que tienen comportamiento fuera de lo típico ya que presentan SHBG baja en presencia de IMC bajo.

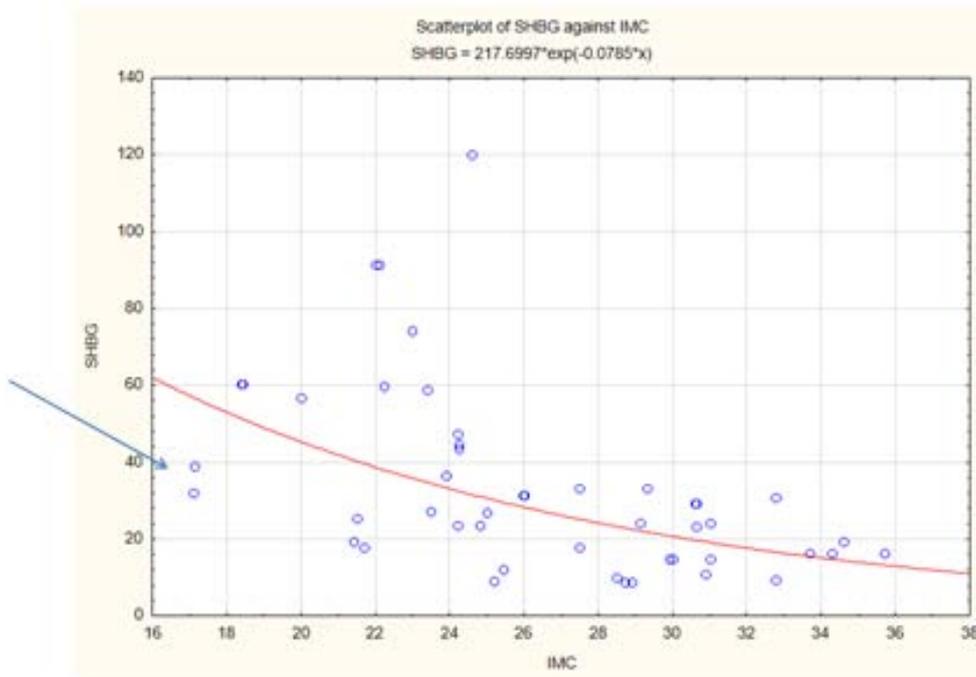


Figura 7. Función de regresión de la concentración en suero de la SHBG (nmol/L) en función del HOMA. Puede observarse que la relación es de una ecuación cuadrática. A partir de HOMA mayor de 4 existe una caída importante de la concentración de SHBG.

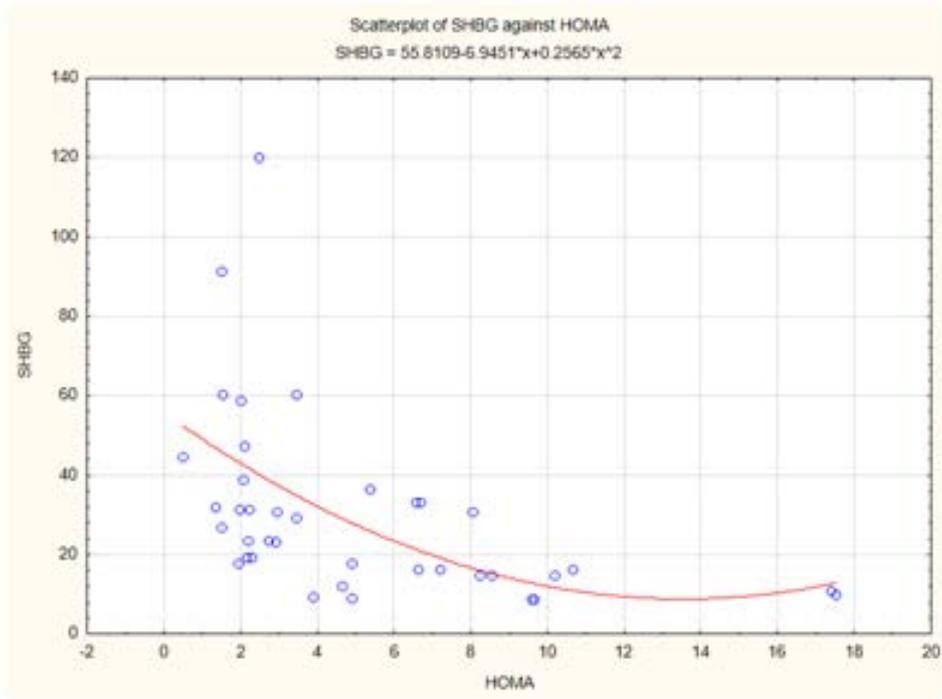
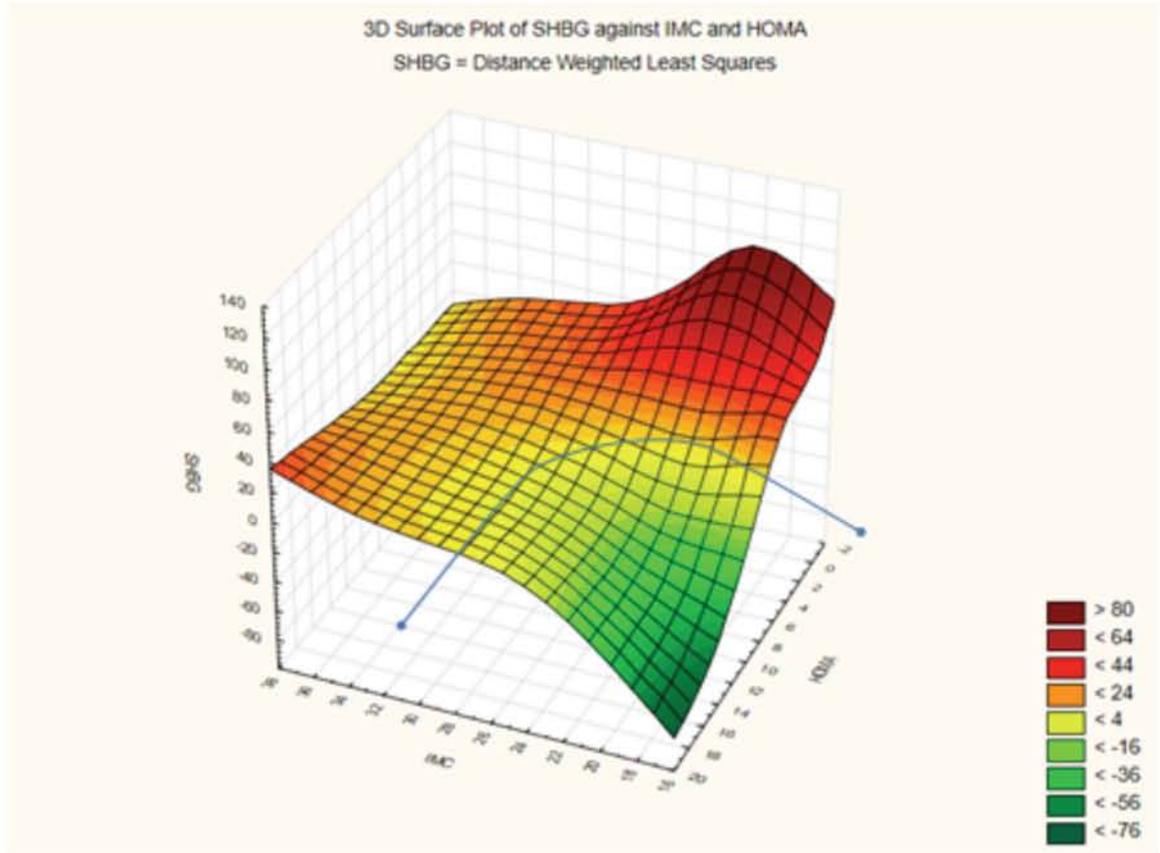


Figura 8. Gráfico de superficie de respuesta de la concentración de SHBG en función del IMC y del HOMA (surrogado de RI). Las flechas azules marcan el límite de lo esperado en la mayoría de pacientes. La minimización de la función en la zona de menor IMC con mayor HOMA muestra la predicción de los delgados que metabólicamente tienen resistencia a la insulina.



DISCUSIÓN

El presente estudio logró definir una función de superficie de respuesta que describe la relación de la concentración de SHBG en función de IMC y HOMA. A nuestro entender este es el primer estudio con este tipo de abordaje cuantitativo en relación a estos problemas. Además el modelo predice que las pacientes delgadas metabólicamente obesas tendrán la máxima caída de SHBG.

Este grupo no lo tenemos en la base de datos pero se podría hacer una extensión del estudio para verificar si el modelo es correcto. Además el modelo obtenido se deberá validar con un nuevo grupo de pacientes para definir la capacidad de predicción de las variables utilizadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gonzalez CA, Lavallo F, Ríos J. Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular; obesidad, dislipidemia, hipertensión, prediabetes, diabetes mellitus 2 y resistencia a la insulina. 4ª ed. México (DF): Intersistemas Editores; 2012.
2. Wood P, Bauman D. Gynaecological issues affecting the obese adolescent. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2015 (29): 453-465.
3. López RL, Hernández I, et al. Correlación entre insulino-resistencia e hiperandrogenismo. *Ginecol Obstet Mex* 2012; 80(1): 30-35.
4. Akdağ DC, Dilbaz B, et. Al. What do we know about metabolic syndrome in adolescents with PCOS? Department of Reproductive Endocrinology and Infertility. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2014; 15: 49-55.
5. Ebrahimi MM, Saghafi-Asl M, et. Al. Association of Insulin Resistance with Lipid Profile, Metabolic Syndrome, and Hormonal Aberrations in Overweight or Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J health popul nutr* 2015 Mar; 33(1):157-167.
6. The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS. Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction* 2012; 27(1): 14–24.