



Frecuencia de resistencia a la insulina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico con el clamp hiperinsulinémico euglucémico*

RESUMEN

Objetivo: determinar la resistencia a la insulina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico con el *clamp* hiperinsulinémico euglucémico.

Material y método: estudio clínico, transversal efectuado en un grupo de pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico de acuerdo con los criterios de Rotterdam (2003). En todas las pacientes se determinaron la resistencia a la insulina con el clamp hiperinsulinémico euglucémico, insulinemia basal, tasa insulina-glucosa y HOMA. El análisis estadístico se realizó con medidas de tendencia central y dispersión.

Resultados: se estudiaron 21 pacientes, con promedio de edad de 29.5 ± 4.8 años e IMC de 27.2 ± 3.08 . En relación con los criterios de Rotterdam, 85.7% de las pacientes cumplieron los tres criterios. Con el clamp hiperinsulinémico euglucémico se diagnosticó resistencia a la insulina (relación M/I menor de 6 mg/kg/min) en 95.2% de las pacientes estudiadas. En contraste, la frecuencia de resistencia a la insulina mediante la determinación de la insulinemia basal, tasa glucosa-insulina y HOMA, fue de 47.6, 33.3 y 66.6%, respectivamente.

Conclusiones: con base en el patrón de referencia para medición de la resistencia a la insulina, su frecuencia fue muy elevada porque sobrepasó lo reportado en la bibliografía. Si bien la aplicabilidad clínica de la técnica utilizada tiene limitaciones prácticas, las evidencias sugieren que la resistencia a la insulina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico puede considerarse un elemento diagnóstico del síndrome.

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico, *clamp* hiperinsulinémico euglucémico, resistencia a la insulina.

Insulin resistance frequency in women's with polycystic ovary syndrome using hyperinsulinemic-euglycemic clamp

ABSTRACT

Objective: To assess IR in PCOS patients, using the HE-clamp as the IR gold standard.

Víctor Saúl Vital-Reyes¹
Cristo Rey Carrillo-Martínez¹
Juan Carlos Hinojosa-Cruz¹
Azucena Martínez-Basilia²
Mardya López-Alarcón²

* Primer lugar del concurso Víctor Espinosa de los Reyes Sánchez a los trabajos de investigación básica presentados en formato escrito en el 65 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia celebrado en Monterrey NL del 26 al 30 de octubre de 2014.

¹ Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia 3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF.

² Unidad Médica en Nutrición. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF.

Recibido: octubre 2014

Aceptado: noviembre 2014

Correspondencia:

Dr. Víctor Saúl Vital-Reyes
Avenida Ferrocarril y Avenida Vallejo s/n
02990 México DF
vitalito23@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Vital-Reyes VS, Carrillo-Martínez CR, Hinojosa-Cruz JC, Martínez-Basilia A, López-Alarcón M. Frecuencia de resistencia a la insulina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico con el clamp hiperinsulinémico euglucémico. Ginecol Obstet Mex 2014;82:785-790.

Material and Methods: A transversal design was done. All patients who accepted to participate provided written informed consent. PCOS was diagnosed according to the 2003 Rotterdam criteria. IR was assessed using the H- clamp, and other IR surrogates such as; fasting plasma insulin (FPI), homeostasis model assessment (HOMA) index and insulin/glucose rate (I/G rate). Statistical analysis was performed using measures of location and spread was used according to data distribution.

Results: 21 patients were included. The mean age of the total group studied was 29.5 ± 4.8 years, and the body mass index (BMI) was 27.2 ± 3.08 kg/m². The 85.7% of the patients met the three Rotterdam criteria for the diagnosis of PCOS. According to the HE clamp 95.2% were IR (M/I value < 6mg/Kg/min), in contrast the prevalence of IR using surrogates was 47.6%, 33.3%, and 66.6% for FPI, G/I rate, and HOMA index respectively.

Conclusions: Our findings show that IR is highly prevalent in patients with PCOS, and that this prevalence is even higher when insulin sensitivity is assessed using the glucose clamp technique. This evidence suggests that IR could be considered diagnostic criteria for PCOS.

Key words: Polycystic ovary syndrome, HE-clamp, insulin resistance.

A lo largo de la vida reproductiva, quizá el síndrome de ovario poliquístico sea la endocrinopatía más frecuente en la mujer; se calcula una prevalencia de 6 a 10%. Sin embargo, sigue desconociéndose la causa de este síndrome pero en su fisiopatología, el hiperandrogenismo de origen ovárico representa el común denominador y su severidad se asocia con la heterogeneidad clínica de su presentación.¹

En pacientes con síndrome de ovario poliquístico el exceso de andrógenos de origen ovárico se asocia con alteraciones metabólicas en las que sobresale la resistencia a la insulina. De manera simplista, la resistencia a la insulina es una respuesta biológica atenuada a la acción de la insulina, sin importar su concentración, donde los defectos en su receptor representan los factores más involucrados en la resistencia a la insulina en el músculo. La resistencia a la insulina se caracteriza por la disminución de la captura de glucosa, de la síntesis hepática de

glucógeno y por el aumento en la producción hepática de glucosa. En la mayoría de los casos esto es resultado de mayor producción de insulina para mantener la euglucemia; es decir, hiperinsulinismo compensatorio que representa un evento fisiopatológico temprano en la secreción de insulina.²

Las tasas de resistencia a la insulina reportadas en pacientes con síndrome de ovario poliquístico van de 50 a 70% y se relacionan con el método de detección utilizado y con el fenotipo de presentación clínica.³⁻⁵ Los métodos de diagnóstico de resistencia a la insulina utilizados de manera rutinaria en la práctica clínica, y que tienen limitaciones en su sensibilidad o especificidad incluyen: determinación de insulina sérica basal, índice glucosa (mg/dL)-insulina (μu/mL), HOMA (Homeostasis Model Assessment), que evalúa la función celular β y sensibilidad a la insulina



(HOMA-IR = $FPI \times FPG / 22.5$, donde: FPI = insulina plasmática en ayuno $\mu\text{U/mL}$ y FPG = glucosa plasmática en ayuno mmol/L).^{6,7,8} El patrón de referencia para el diagnóstico de resistencia a la insulina es la técnica del clamp, que es un método invasivo con limitaciones en la clínica; sin embargo, es el único método diagnóstico que permite evaluar con precisión la sensibilidad a la insulina y la respuesta de la célula β del páncreas a concentraciones exógenas de glucosa.⁹

En pacientes con síndrome de ovario poliquístico y disminución de la sensibilidad a la insulina se ha observado que el hiperinsulinismo compensatorio estimula, sinérgicamente con la hormona luteinizante, la producción de andrógenos por las células de la teca y, con ello, se perpetúa la producción de andrógenos de origen ovárico.

La resistencia a la insulina se ha observado consistentemente asociada con el síndrome de ovario poliquístico; sin embargo, a pesar de ello, la resistencia a la insulina no se ha tomado en cuenta en los criterios diagnósticos. En este contexto, y con el fin de contribuir a aclarar el papel que guarda la resistencia a la insulina, el objetivo de la investigación fue: determinarla en pacientes con síndrome de ovario poliquístico con el *clamp* hiperinsulinémico euglucémico.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio clínico transversal efectuado en un grupo de pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico de acuerdo con los criterios del Consenso de Rotterdam (2003),¹⁰ atendidas en el servicio de Biología de la Reproducción de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Ginecoobstetricia 3 del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social. El tamaño de la muestra se calculó con la fórmula de proporciones¹¹ y se obtuvo un tamaño de 18 pacientes, a quienes se agregaron 3 más, con prevención de 10% de pérdidas.

Todas las pacientes incluidas en el estudio aceptaron participar luego de firmar el consentimiento informado; el protocolo lo autorizó el Comité de Investigación (número de registro).

Clamp hiperinsulinémico-euglucémico (clamp HE).

Se realizó en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. En condiciones basales, y con 10 horas previas de ayuno, las pacientes se citaron a las 8:00 h en días hábiles. El estudio se inició con la colocación de un catéter intravenoso antecubital para administrar glucosa e insulina. La infusión de insulina se calculó con base en la superficie corporal y se administró un bolo inicial de insulina de 80 mU/m^2 de superficie corporal por minuto durante 10 minutos y, posteriormente, la infusión se mantuvo a una tasa constante de 40 mU/m^2 de superficie corporal por minuto. Se aplicó insulina de acción rápida (Humulin R, Lilly). Para la infusión de glucosa se utilizó una solución con dextrosa al 20% (Pisa) que periódicamente se ajustó para mantener las cifras sanguíneas de glucosa en límites fisiológicos constantes ($90 \pm 3 \text{ mg/dL}$). Para la administración de ambas infusiones se utilizó una bomba de infusión volumétrica (Baxter, Colleague 3). Para la obtención de las muestras sanguíneas se colocó un catéter intravenoso en posición retrógrada, en el dorso de la mano contralateral al catéter antecubital; la mano permaneció sobre un cojín eléctrico, con el propósito de “arterializar” la sangre venosa. Las muestras sanguíneas se tomaron cada 5 minutos, durante los 180 minutos de la duración del clamp; el volumen obtenido para cada muestra fue de 0.5 mL. Las determinaciones de glucosa se hicieron inmediatamente después de su obtención con el método enzimático (YSI 2300 Stat Plus Glucose Analyzer, YSI Inc., Yellow Springs OH, USA). Al concluir el *clamp* hiperinsulinémico-euglucémico se retiró la infusión de insulina y la paciente recibió un desayuno hipercalórico, con el propósito de

evitar la hipoglucemia secundaria a la infusión de insulina. La infusión de glucosa permaneció durante 30 a 60 minutos, hasta que la glucosa se mantuvo estable y, finalmente, se procedió a quitar el catéter retrógrado, y la paciente salió del hospital en condiciones generales adecuadas. Para el análisis de los resultados del clamp hiperinsulinémico-euglucémico se incluyeron las mediciones obtenidas durante el periodo de estabilidad para calcular dos valores: el valor M, que es una medida de tolerancia a la glucosa dada por la tasa de infusión de glucosa administrada durante este periodo (mg/kg/min) y el valor ISI (Insulin Sensitivity Index), también llamado relación M/I, que representa la cantidad de glucosa metabolizada (M) por unidad de insulina plasmática (i) y un índice de sensibilidad tisular a la insulina (mg/kg-min/ μ U/mL). Se consideró resistencia a la insulina cuando el modo M/I resultante del clamp hiperinsulinémico-euglucémico fue menor de 6 mg/kg-min/ μ U/mL.⁹

Resistencia a la insulina. De manera complementaria y con fines comparativos, la resistencia a la insulina se determinó mediante la cuantificación de sus concentraciones séricas en ayuno (se consideró resistencia a la insulina un resultado mayor de 12 μ U/mL). El cálculo de la proporción glucosa-insulina basal se consideró resistencia a la insulina cuando esta proporción fue menor de 4.5; determinación de HOMA (se consideró resistencia a la insulina cuando el resultado de este índice fue mayor de 3.5).

La glucosa se determinó con el método colorimétrico (Spinereact, Sant Esteve de Bas, España) y la insulina sérica con radioinmunoensayo en estuche comercial (DiaSorin, Saluggia, Italia). Todas las determinaciones se realizaron por duplicado.

Análisis estadístico. Para el análisis estadístico descriptivo se utilizaron medidas de tendencia

central, dispersión y porcentajes, con el paquete estadístico SPSS (versión 20).

RESULTADOS

Se estudiaron 21 pacientes que cumplieron con los requisitos de inclusión. Los límites de edad de las pacientes estudiadas fueron 19 y 38 años, con un promedio de 29.5 ± 4.8 años. El índice de masa corporal tuvo un promedio de 27.2 ± 3.07 (kg/cm²) y límites de 23 y 34. En 13 de las pacientes estudiadas el índice cintura-cadera fue mayor de 88 cm. El motivo principal de consulta de las pacientes estudiadas fue el deseo de embarazo.

En las 21 pacientes estudiadas se documentó el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico con base en los criterios de Rotterdam. En 86.8% (18/21 pacientes) se documentó: oligoanovulación, hiperandrogenismo y datos ultrasonográficos de ovario poliquístico. En 9.5% (2/21 pacientes) se documentó oligoanovulación e hiperandrogenismo, y solo en 4.7% restante (1/21 pacientes) se encontró oligoanovulación y datos ultrasonográficos de ovario poliquístico.

Con respecto a la variable principal de estudio, que es la frecuencia de resistencia a la insulina, ésta se documentó mediante la determinación de la insulina sérica basal, tasa glucosa-insulina y HOMA, en 47.6, 33.3 y 66.6%, respectivamente. La sensibilidad a la insulina evaluada con el patrón de referencia, que es la técnica de clamp hiperinsulinémico-euglucémico, reveló resistencia a la insulina en 95.2% de las pacientes estudiadas. Con valor MI (índice de sensibilidad a la insulina) promedio de 3.7 y límites de 1.5-6.8 y con un valor M (medida de tolerancia a la glucosa) promedio de 4.18 con límites de 2.3 y 7.1.

DISCUSIÓN

Hasta ahora no se conoce la causa del síndrome de ovario poliquístico; sin embargo, el elemento



fisiopatológico clave en el síndrome de ovario poliquístico es el exceso de producción de andrógenos por el ovario, que se acompaña, en un porcentaje importante de pacientes, con resistencia a la insulina. Con el propósito de contribuir a aclarar el papel que guarda la resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico, se estudió una muestra representativa de pacientes con síndrome de ovario poliquístico de acuerdo con los criterios diagnósticos vigentes y se determinó la sensibilidad a la insulina con el patrón de referencia para diagnóstico, que es la técnica del clamp hiperinsulinémico-euglucémico.

Como se desprende de los resultados, las características clínicas de la muestra estudiada corresponden a pacientes en edad reproductiva, que acuden a consulta ginecológica por deseo de embarazo, en quienes se observó sobrepeso u obesidad, y distribución central de la grasa, que son características de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

La caracterización diagnóstica de nuestras pacientes, establecida con los Criterios de Rotterdam, revela los tres fenotipos más frecuentemente reportados en la bibliografía,¹⁰ en donde la mayor proporción de pacientes tiene: oligoanovulación, hiperandrogenismo y morfología ultrasonográfica de poliquistosis ovárica. De acuerdo con los diferentes criterios diagnósticos vigentes del síndrome de ovario poliquístico este es un diagnóstico de exclusión y debe descartarse el exceso de la producción de andrógenos extraováricos. En nuestro estudio las pacientes con hiperandrogenismo u hiperandrogenemia y sospecha de participación extraovárica se excluyeron y enviaron al servicio de Endocrinología porque en nuestro hospital la búsqueda de producción extra ovárica de andrógenos no se realiza de manera rutinaria en estas pacientes.

Con respecto al diagnóstico de resistencia a la insulina, establecido con el patrón de referencia, en la muestra estudiada se documentó en 95% de las pacientes, cifra comparativamente alta con lo reportado en la bibliografía con otros auxiliares de diagnóstico de resistencia a la insulina. De la misma manera, los resultados obtenidos, comparativos con otros métodos, como la insulina basal, tasa G/I y HOMA, resaltan que con este último índice se obtuvo la frecuencia más alta de resistencia a la insulina. Desde este contexto, es importante resaltar que la técnica del clamp hiperinsulinémico-euglucémico, no es aplicable en la práctica clínica rutinaria ya que es un método invasivo, de alto costo y que se utiliza primordialmente en los protocolos de investigación. Sin embargo, nuestros hallazgos señalan que la mayor parte de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tiene resistencia a la insulina, y que como ha sido señalado en la bibliografía, el hiperinsulinismo en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y resistencia a la insulina contribuye a la producción excesiva de andrógenos por el ovario, así como a la disminución de la producción hepática de la proteína transportadora de esteroides sexuales y con ello de mayor disponibilidad de andrógenos libres.¹² Cuando se disponga del patrón de referencia para resistencia a la insulina, no invasivo y aplicable a la clínica, podríamos considerar a la resistencia a la insulina un criterio de diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, tan importante como lo es el exceso de la producción de andrógenos de origen ovárico.

Nuestros hallazgos señalan la necesidad de intervenciones tempranas en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y la coexistencia potencial de resistencia a la insulina, donde sobresalen las intervenciones nutricias y modificación del estilo de vida, con el fin de disminuir el riesgo de síndrome metabólico y cáncer ginecológico.

CONCLUSIONES

La prevalencia de sobrepeso, obesidad y distribución androide de grasa abdominal en la muestra estudiada es alta.

El fenotipo de presentación del síndrome de ovario poliquístico más frecuente en la muestra estudiada incluye la oligoanovulación, hiperandrogenismo y morfología de la poliquistosis ovárica ultrasonográfica.

La frecuencia de resistencia a la insulina, documentada a través de los estándares utilizados en la rutina clínica se encuentra dentro de lo reportado en la bibliografía. En contraparte, cuando se comparan los resultados obtenidos con la técnica de Clamp hiperinsulinémico euglicémico, la frecuencia de resistencia a la insulina es cercana al 100%.

REFERENCIAS

1. Azzis R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazanby J. Androgen excess in women: experience with over 1,000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:453-462.
2. Abdul- Ghani MA, Matsuda M, Bogdan B, De Fronso RA. Muscle and liver insulin resistance indexes obtained from de oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2007;30:89-94.
3. Romaguera J, Moran C, Diaz-Montes TP, Hines GA, Cruz RI. Prevalence of 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hiperplasia and insulin resistance among hirsute women from Puerto Rico. *Fertile Steril* 2000;74:59-62.
4. Carmina E, Koyama T, Chang L. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gyn* 1992;167:1807-1812.
5. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-359.
6. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-2698.
7. Moran C, Garcia-Hernandez E, Barahona E, González S, et al. Relationship between insulin resistance and gonadotropin dissociation in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;80:1466-1472.
8. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA. Insulin Resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
9. Elahi D. Praise of the Hyperglycemic Clamp: A Method for Assessment of Beta-Cell sensitivity and insulin Resistance. *Diabetes Care* 1996;19:278-286.
10. The Rotterdam ESHRE / ASRM- Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
11. Size of sample. In: *Statistical Methods*. Snedecor GW and Cochran WG. 8th ed. Iowa: Iowa State University Press. 1989;52-53.
12. Jonard S, Dewally D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hiperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Human Reprod Update* 2004;10:107-117.