

Infertilidad e insulinoresistencia

Estrella Santillana Espinosa,* Fernando Ávila Esquivel*

RESUMEN

Introducción: La prevalencia de resistencia a la insulina (RI) en pacientes con infertilidad es de 50 al 60%. La gravedad de ambas aumenta con la obesidad y un 75% de pacientes obesas padecen RI. **Objetivo:** Identificar la frecuencia de RI en pacientes con infertilidad, en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del IMIEM, atendidas en el Servicio de Biología de la Reproducción Humana del 1 de agosto de 2007 al 31 de julio de 2008. **Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo. Se revisaron todos los casos de infertilidad por definición que presentaron RI. La RI fue diagnosticada por datos clínicos y por el índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKI) o modelo homeostático de evaluación (HOMA). Se evaluaron el índice de masa corporal, andrógenos séricos y progesterona. Se realizaron medidas de tendencia central. **Resultados:** Acudieron a consulta 216 pacientes, a 82 pacientes se les solicitó prueba sérica de insulina, resultando 39 (18%) con RI, edad promedio de 28 años. Presentaron infertilidad primaria 24 (61.5%) y secundaria 15 (38.5%); sobrepeso u obesidad en 31 (71%); datos clínicos de hiperandrogenismo 21 (53.8%). Las 39 pacientes fueron manejadas con metformina y disminución de peso. Se logró embarazo en 18 (46.1%) pacientes, 3 (16.6%) se resolvieron en abortos espontáneos, 1 (5.5%) en parto inmaduro, 6 (33.3%) en cesáreas y 8 (38.8%) en parto eutócico con embarazo de término. **Conclusiones:** La RI se presentó en 18% de nuestras pacientes con infertilidad, menor que lo reportado. Se logró embarazo en el 46%.

Palabras clave: Infertilidad, insulinoresistencia.

INTRODUCCIÓN

Fecundidad se define como la capacidad de producir descendencia. Si la concepción no se produce en tres meses, la fecundidad mensual (probabilidad de embarazo por mes) disminuye sustancialmente en un 4%.

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of insulin resistance (IR) in patients with infertility is 50 to 60%. The severity of both increases with obesity and 75% of obese patients suffering from IR. **Objective:** To identify the frequency of IR in patients with infertility at the Hospital of Gynecology and Obstetrics IMIEM, served in the Department of Biology of Human Reproduction 1 August 2007 to July 31, 2008. **Methods:** Retrospective, observational, transverse and descriptive. We reviewed all cases of infertility by definition presenting IR. The RI was diagnosed by clinical data and the quantitative index of insulin sensitivity (QUICKI) and homeostasis model of assessment (HOMA). We assessed body mass index, serum androgen and progesterone. We measure of central tendency. **Results:** 216 patients attended the consultation, 82 patients were asked to test serum insulin, resulting in 39 (18%) with RI, mean age 28 years. Primary infertility presented 24 (61.5%) and secondary 15 (38.5%), overweight or obesity in 31 (71%), clinical data of hyperandrogenism 21 (53.8%). The 39 patients were managed with metformin and weight loss. Pregnancy was achieved in 18 (46.1%) patients, 3 (16.6%) were resolved in spontaneous abortions, 1 (5.5%) in immature birth, 6 (33.3%) and cesarean section 8 (38.8%) in labor with eutopic pregnancy term. **Conclusions:** The RI was submitted in 18% of our patients with infertility, lower than reported. Pregnancy was achieved in 46%.

Key words: Infertility, insulin resistance.

La tasa de fecundidad en las mujeres de 30 años disminuye a la mitad, en comparación con las de 20 años.¹⁻³ *Esterilidad* es la incapacidad absoluta para concebir, mientras que la *infertilidad* es una disminución de la capacidad de concebir y procrear, y a diferencia de la esterilidad, no es un estado irreversible.

La definición clínica actual de infertilidad es la incapacidad de concebir después de 12 meses de relaciones sexuales frecuentes sin uso de métodos anticonceptivos. La *infertilidad primaria* es cuando la pareja nunca ha logrado un embarazo, la *secundaria* es cuando ya existió un embarazo previo.² En la *subfertilidad* existe una probabilidad disminuida de concebir y conseguir un hijo vivo. La frecuencia global de subfertilidad en parejas entre 15 y 44 años de edad es de alrededor de 15%.^{2,3}

El concepto de *resistencia a la insulina* (RI) fue descrito por Himsworth hace más de 60 años, y se ha considerado su participación etiopatogénica en diversas enfermedades metabólicas. La resistencia a la insulina condiciona hiperinsulinemia e hiperglucemia, binomio que se asocia a un incremento significativo de las diferentes hormonas sexuales, anovulación e infertilidad, así como morbimortalidad cardiovascular relacionada a hipertensión arterial sistémica, obesidad y diabetes. La prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes con infertilidad es de 50 a 60%. En pacientes delgadas con ovarios poliquísticos es de 73%.⁴⁻⁶

La RI se define como aquel estado en que las concentraciones normales de insulina producen respuesta biológica subnormal, por lo cual se requieren concentraciones mayores de insulina para la incorporación de glucosa. Es originada por un defecto en la secreción de insulina, así como de su acción, provocando una tasa incrementada de alteraciones en la tolerancia a la glucosa. Se ha encontrado una alta correlación entre RI y disminución de los receptores de insulina, acompañado de autoanticuerpos contra los receptores de insulina y/o trastornos genéticos.^{2,3,7-9}

El síndrome de RI tipo A es resultado de una mutación puntual de la secuencia de DNA, que codifica las subunidades alfa y beta del receptor para la insulina, llamándose leprechuanismo cuando la mutación se encuentra en la subunidad alfa. El síndrome de RI tipo B se debe a la presencia de autoanticuerpos contra el receptor para la insulina, asociado con enfermedades autoinmunes. Ambos síndromes poseen en común la presencia de resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hiperandrogenismo. Los indicadores de hiperandrogenismo son la valoración bioquímica y el hirsutismo, la *Acantosis nigricans* es indicador de RI, otros indicadores clínicos son acné, obesidad y piel oleosa. La RI se relaciona en un 73% con síndrome de ovario poliquístico y la gravedad de ambos aumenta con la presencia de obesidad, ya que un 75% de las pacientes que padecen obesidad padecen hiperinsulinemia y RI.^{3,9-11}

EFFECTOS A NIVEL OVÁRICO

Los niveles de insulina en la sangre periférica de una mujer son de aproximadamente 10 mU/mL a 50 mU/mL

posterior a administración de glucosa. En las mujeres obesas los niveles son más altos, el líquido folicular ovárico tiene concentraciones de insulina que van de 2 mU/mL a 65 mU/mL; esto no se correlaciona con la insulina plasmática, estradiol y androstenediona, pero sí se correlaciona directamente con la progesterona.⁷

Los receptores de insulina se distribuyen en todos los compartimientos del ovario, incluyendo la granulosa, la teca y el tejido estromal. La insulina induce hiperandrogenismo como resultado de la acción de la insulina en el receptor tirosina-cinasa; la causa se localiza en las vías de señales postfijación al receptor por incapacidad para activar la cinasa de tirosina del receptor. La insulina tiene efectos sobre la esteroidogénesis, la estimula y aumenta la secreción de estrógenos, progesterona y andrógenos, produciendo hiperandrogenismo y por lo tanto anovulación; de esto entonces se puede inferir que la infertilidad está relacionada con la hiperinsulinemia; se ha demostrado elevación de androstenediona y dehidroepiandrostenediona en mujeres obesas con resistencia a la insulina y *Acantosis nigricans*.^{6,12,13}

Para lograr un embarazo se requiere como requisitos mínimos la ovulación y la producción de un ovocito competente y la producción de espermatozoides de calidad, la proximidad del ovocito y espermatozoide dentro del tracto reproductor femenino, el transporte del embrión hacia la cavidad uterina y la implantación del embrión en el endometrio.^{2,9}

Para que haya función ovárica normal y ovulación se requiere de la integridad en la retroalimentación entre el hipotálamo, hipófisis y ovario; esto se logra mediante la secreción intermitente de la hormona liberadora de gonadotropinas (GNRH) que da como resultado la secreción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH); estas dos hormonas requieren de receptores a nivel de ovario para intervenir durante el ciclo menstrual y dar como resultado el desarrollo folicular y la ovulación; como consecuencia de cualquier alteración se presenta la anovulación.^{1,3,7,14,15}

La anovulación se puede presentar con valores de hormonas gonadotropinas y estradiol disminuidos, con FSH y estradiol normal o con gonadotropinas aumentadas y estradiol disminuido. Las causas más frecuentes de anovulación durante la etapa adulta son la disfunción hipotalámica (38%), enfermedad hipofisaria (17%) y disfunción ovárica (45%); las causas más comunes de alteraciones hipotalámicas son las alteraciones de peso, el estrés y el ejercicio intenso; otras menos frecuentes son las enfermedades infiltrativas; el trastorno más común asociado a hipófisis que causa anovulación es el prolactinoma; las causas comunes ováricas son la insuficiencia ovárica e hiperandrogenismo ovárico (síndrome de ovario poliquístico); la enfermedad tiroidea se asocia a anovulación.^{2,14,15}

El diagnóstico de resistencia a la insulina se hace mediante datos clínicos y pruebas de laboratorio. Los exámenes de laboratorio que se pueden utilizar son:

a) *HOMA (Modelo de valoración de homeostasis):* $HOMA = \text{glucosa central}/18 \times \text{insulina basal}/22.5$, y se considera resistencia a la insulina si es mayor de 5.2; b) *QUICKI (Índice Cuantitativo de Sensibilidad):* $QUICKI = \text{insulina}/\text{glucosa}$, y el resultado se considera resistencia a la insulina si es menor de 4.5. Se considera resistencia a insulina cuando los niveles basales de insulina son mayores de 30 mU/mL y en las pacientes con infertilidad sin los valores de insulina se encuentran iguales o arriba de 15 mU/mL, c) *Pinza euglicémica:* administración de 300 g diarios vía oral de glucosa, los tres días previos de glucosa, con 12 horas de ayuno; se coloca un catéter para infusión de glucosa/insulina, se toman 3 muestras basales con intervalos de 10 minutos (media < 95 mg/dL); posteriormente se inicia infusión con 80 mU/m²/min (en paciente con euglicemia en ayuno se inicia infusión de glucosa al 20% por 2 horas). En pacientes con hiperglucemia en ayuno se espera hasta que la glucemia se encuentra en menos de 95 mg/dL y se inicia la infusión de glucosa. Se toman muestras cada 5 minutos para glucemia y cada 10 minutos para insulina. La sensibilidad a la insulina se expresa en tasa de disposición de glucosa, determinada por la tasa media de infusión de glucosa en al menos 30 minutos, corregida por la tasa de supresión hepática total, y d) *Test de tolerancia oral a la glucosa:* el paciente recibe una carga oral de glucosa de 75 gramos y cada 30 minutos se toma una muestra de sangre para determinar los niveles de glucosa e insulina; el índice de sensibilidad a la insulina es estimado con sólo tres muestras de sangre recogidas en la prueba.^{3-6,16-19}

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo en el periodo del 1 de agosto de 2007 al 31 de julio de 2008, en el Hospital de Ginecología y Obstetricia (HGO) del Instituto Materno Infantil del Estado de México (IMIEM), en donde se revisaron todos los expedientes correspondientes a las consultas otorgadas en la Clínica de Biología de la Reproducción. Se detectaron todas las mujeres que acudieron a consulta por infertilidad y que presentaron resistencia a la insulina, diagnosticadas mediante los datos clínicos y por cualquiera de las pruebas de laboratorio utilizadas. Se determinaron los factores asociados como el índice de masa corporal (IMC) para diagnóstico de los distintos grados de obesidad, así como la evaluación de pro-

gesterona sérica como marcador para documentar la presencia de ovulación. Los resultados se analizaron mediante estadística descriptiva.

RESULTADOS

Durante el periodo del estudio se otorgaron 501 consultas, de ellas 216 (43%) fueron por infertilidad, 99 (20%) por climaterio, 102 (20%) por embarazo y 84 (17%) por causas ginecológicas.

Las 216 pacientes que acudieron por infertilidad tenían una edad promedio de 26 años (rango de 18 a 40 años), de ellas 28 (12.9%) tenían entre 15 y 20 años, 82 (37.9%) entre 21 y 25 años, 86 (39.8%) entre 26 y 30 años, y 20 (9.2%) entre 36 y 40 años. Tenían infertilidad primaria 142 (65%) y 74 (32%) infertilidad secundaria. Presentaban sobrepeso u obesidad 72 (33.3%) de las pacientes (13 con sobrepeso, 18 con obesidad grado I y 41 con obesidad grado II o III). Presentaron datos clínicos de hiperandrogenismo [74 (34.2%) con *Acanthosis nigricans*, 29 (13.4%) con acné y piel oleosa, y 36 (16.6%) con hirsutismo].

Las 142 pacientes con infertilidad primaria tuvieron como causa: factor endocrino en 78 pacientes (54.9%), factor tubárico en 17 (11.9%), factor uterino en 12 (8.4%), factor masculino en 13 (9.1%), factor peritoneal en 15 (10%), alteraciones genéticas en 1 (0.7%) y factor cervical en 6 (4.2%). Las 74 pacientes con infertilidad secundaria tuvieron como causa: factor endocrino en 18 (24.3%), factor tubárico en 14 (18.9%), factor uterino 10 (13.5%), factor cervical en 21 (28.3%) y factor peritoneal en 11 (14.8%).

De las 216 pacientes con infertilidad, a 82 se les solicitó prueba sérica de insulina por sospecha clínica de síndrome de resistencia a la insulina, encontrando 39 (18%) con resistencia a la insulina. El diagnóstico se realizó a través del método HOMA en 31 pacientes (insulina sérica promedio de 9 mU/mL), y por insulina en ayuno 8 pacientes (insulina sérica en promedio de 18 mU/mL).

La edad promedio de las 39 pacientes con diagnóstico de infertilidad y resistencia a la insulina fue de 28 años (rango de 18 a 38 años); tenían infertilidad primaria 24 (62%) y secundaria 15 (38%); 31 (71%) tenían sobrepeso u obesidad [sobrepeso 9 (23%), obesidad grado I en 10 (25.6%), obesidad grado II en 5 (12.8%), y obesidad grado III en 7 (17.9%)]. Los datos clínicos de hiperandrogenismo fueron *Acanthosis nigricans* en las 39 (100%), acné y piel oleosa en 11 (28.2%), e hirsutismo en 16 (41%).

En 25 de las pacientes (64.1%) estaba alterado algún factor endocrino: 21 (53.8%) tenían hiperandrogenismo, 3 (7.6%) hipoprolactinemia, y 1 (7.6%) hipotiroidismo; 18 (61.5%) pacientes con alteraciones endocrinas eran anovulatorias, con mayor predominio en mujeres con infertilidad primaria.

En las 21 pacientes que presentaron hiperandrogenismo se encontró por laboratorio: testosterona en 20 (51.2%) pacientes con un promedio de 1.56 ng/mL, delta 4 androstenediona en 12 (30.7%) pacientes con un promedio de 3.6 ng/mL y sulfato de dehidroepiandrosterona en 4 (10.2%) pacientes.

Seguimiento

Las 39 pacientes fueron manejadas con metformina (dosis de 1,500 mg diarios en promedio, durante 3 meses), y disminución de peso por parte del Servicio de Nutrición, presentando embarazo 8 pacientes (20.5%).

Catorce pacientes (46%) adicionalmente recibieron inducción de la ovulación con citrato de clomifeno (dosis de 100 a 150 mg en promedio, del día 5º al 9º del ciclo, cuando presentaron cifras de insulina de 10 mU/mL en promedio), logrando el embarazo en 10 (25.6%) pacientes, 6 en los primeros ciclos de inducción de la ovulación y 4 en el tercer ciclo; dos pacientes no respondieron al tratamiento (no hubo desarrollo folicular desde el punto de vista ultrasonográfico) y dos no continuaron con el manejo otorgado.

Resultados perinatales

De las 18 pacientes que se embarazaron, 3 (16.6%) terminaron en aborto espontáneo, 1 (5.5%) en parto inmaduro, 6 (33.3%) en cesárea con embarazo de término, y 8 (38.8%) en parto eutócico con embarazo de término.

DISCUSIÓN

La frecuencia de pacientes con insulinoresistencia en la Clínica de Biología de la Reproducción del Hospital de Ginecología y Obstetricia del IMIEM en el periodo del 1 de agosto de 2007 al 31 de julio de 2008 fue de 39 (18%) pacientes de 216 con infertilidad, contrastando con el 50 a 60% reportado en la literatura.⁴⁻⁶ En nuestro estudio, la resistencia a la insulina se presentó con mayor frecuencia en las pacientes con infertilidad primaria. La edad promedio fue de 28 años.

Según datos de la OMS, hasta el 2005 se encontraban con sobrepeso más de un billón de personas y una tercera parte de ellos en franca obesidad clínica. El 71% de las pacientes en nuestro estudio presentó algún grado de sobrepeso u obesidad. Nuestras pacientes fueron tratadas en conjunto con el Servicio de Nutrición, obteniendo disminución de su peso antes de recibir el tratamiento con citrato de clomifeno.^{10,11,20-23}

Las manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo, como son hirsutismo, acné y alteraciones menstruales se presentan en conjunto con la insulinoresistencia en mujeres con infertilidad. González reporta

32% de hiperandrogenismo en pacientes con infertilidad y resistencia a la insulina; en nuestro estudio lo encontramos en un 53.8%.⁴

Las pacientes tratadas con metformina, reducción de peso e inducción de la ovulación tuvieron respuesta favorable al tratamiento, lográndose 14 embarazos a término, 1 embarazo complicado con parto inmaduro y 3 embarazos complicados con aborto espontáneo. Sills propone tener un nivel de insulina menor a 10 mU/mL para no tener fallas en la inducción a la ovulación con citrato de clomifeno.²⁴

Se concluye que las pacientes que acuden a la Clínica de Biología de la Reproducción con resistencia a la insulina responden adecuadamente al manejo sólo con metformina y/o citrato de clomifeno (a dosis de 100 a 150 mg diarias durante los días 5 al 9 del ciclo), que presentan insulina de 10 mU/mL.

SUGERENCIAS

De acuerdo al trabajo de investigación realizado, y considerando la alta morbilidad que la obesidad representa para nuestra población, la educación alimentaria y el cambio de estilo de vida que incluya ejercicio por al menos 30 minutos 3 veces a la semana debe enfatizarse en las consultas otorgadas a las pacientes del HGO del IMIEM.

El manejo ideal para las pacientes de la Clínica de Biología de la Reproducción en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del IMIEM que presentaron resistencia a la insulina, es la reducción de peso, sensibilizantes a la insulina y corrección de la misma para lograr un mejor resultado reproductivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Leo V, La Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 633-667.
2. Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL. *Endocrinología de la Reproducción: Fisiología, fisiopatología y manejo clínico*. 4ª Ed. Ed. Panamericana, Buenos Aires 2001: 610-620.
3. Speroff L, Kase NG. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 6th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 1999: 715-740.
4. González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol and Metab* 2006; 91: 336-340.
5. Roberts CGG, Landenson PW. Hypothyroidism. *The Lancet* 2004; 363: 793-803.
6. Vrbíková J, Cibula D, Dvoráková K, Stanická S, Sindelka G, Hill M et al. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol and Metab* 2004; 89: 2942-2945.
7. Raskauskiene D, Jones PW, Goving A, Obhrai M, Clayton RN. Do polycystic ovaries on ultrasound scan indicated decreased insulin sensitivity in sister of woman with polycystic ovary syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2063-2067.

8. Dunaif A. Insuline resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
9. de Paula Martins W, Santana LF, Nastri CO, Ferriani FA, de Sa MF, Dos Reis RM. Agreement among insulin sensitivity indexes on diagnosis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome and ovulatory women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 133: 203-207.
10. Bloomgarden ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome: The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27: 824-830.
11. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev* 1999; 20: 535-582.
12. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005; 83: 1454-1460.
13. Bloomgarden ZT. Second World Congress on the insulin resistance syndrome: mediators, pediatric insulin resistance, the polycystic ovary syndrome, and malignancy. *Diabetes Care* 2005; 28: 1821-1830.
14. Ünlühizarci K, Özocak M, Tanriverdi F, Atmaca H, Kelestimur F. Investigation of hypothalamo-pituitary-gonadal axis and glucose intolerance among the first-degree female relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007; 87: 1377-1382.
15. Hamilton-Fairley D, Taylor A. ABC of subfertility. Anovulation. *BMJ* 2003; 327: 546-549.
16. Zaho SY, Qiao J, Li M, Zhang X, Yu J, Li R. Discovery of distinct protein profiles for polycystic ovary syndrome with and without insulin resistance by surface-enhanced laser adsorption/ionization time of flight mass spectrometry. *Fertil Steril* 2007; 88: 145-151.
17. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 2003; 26: 3320-3325.
18. Bahceci M, Aydemir M, Alpaslan T. Effects and oral fat and glucose tolerance test on serum lipid profile, apolipoprotein and CRP concentration, and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007; 87: 1363-1368.
19. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans J, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1017-1023.
20. Adams PJH. Oral contraceptives and the management of hyperandrogenism-polycystic ovary syndrome in adolescent. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 707-723.
21. Ardawi MSM, Rouzi AA. Plasma adiponectin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005; 83: 1708-1716.
22. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril* 2006; 86: S264-S267.
23. Sepilian VP, Crochet JR, Nagamani M. Serum soluble leptin receptor levels and free leptin index in women with polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and androgens. *Fertil Steril* 2006; 85: 1441-1447.
24. Sills ES, Perloe M, Palermo GD. Correction of hyperinsulinemia in oligoovulatory women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a review of therapeutic rationale and reproductive outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 91: 135-141.

Correspondencia:

Dr. Fernando Ávila Esquivel
 Hospital de Ginecología y Obstetricia. IMIEM
 Paseo Tollocan sin número esquina
 Puerto de Palos, Col. Isidro Fabela,
 50170, Toluca, México.