



Atención de la resistencia a la insulina en el síndrome de ovarios poliquísticos

Marcelino Hernández-Valencia,* Marion Hernández-Rosas,* Arturo Zárate*

RESUMEN

El síndrome de ovarios poliquísticos es la principal causa de esterilidad anovulatoria, su frecuencia es cercana a 7%. El síndrome de ovarios poliquísticos no tiene un perfil hormonal constante, por eso ha sido necesario recurrir a criterios, como los de Rotterdam, para establecer su diagnóstico. La demostración del efecto de la insulina en el ovario modificó el concepto de especificidad en la acción de la insulina sobre ciertos tejidos; por lo tanto, la resistencia a la acción de la insulina induce el hiperinsulinismo compensatorio que trata de estimular todos los tejidos pero que, en forma secundaria, agrava el trastorno de la esteroidogénesis ovárica. Los fármacos "sensibilizadores de insulina" se indican en el tratamiento de ciertas formas de diabetes mellitus, como la metformina y las tiazolidinedionas (rozigitazona y pioglitazona). Hace poco comenzó a prescribirse un compuesto a base de aminoácidos y oligoelementos (diamel) que en la célula neutraliza los radicales libres y restablece las señales intracelulares de la insulina. El efecto a largo plazo quizá no corrija el síndrome de ovarios poliquísticos porque la resistencia a la insulina se asocia con mayor riesgo de incremento de la intolerancia a la glucosa, diabetes, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedad vascular. Por lo tanto, deben implantarse las medidas preventivas que estén al alcance.

Palabras clave: síndrome de ovarios poliquísticos, resistencia a la insulina, sensibilizadores a la insulina.

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) constitutes the main cause of anovulatory sterility with a near occurrence to 7%. The PCOS have not a constant hormonal profile, for it has been necessary the employment of approaches like those of Rotterdam to establish the presence of this dysfunction. A surprising discovery was the demonstration of the effect of the insulin on the ovary, that which modified the concept of the specificity in the action of the insulin on certain tissues, therefore a resistance stage to the action of insulin induces a compensatory hyperinsulinism to try to stimulate all the tissues, but in secondary form increases the dysfunction of the ovarian steroidogenesis. There are drugs known as "insulin sensitizers", used in the treatment of certain forms of diabetes mellitus, among those are metformin and thiazolidinediones (roziglitazone and pioglitazone), recently a compound has been used with formulation of amino acids and oligoelements (Diamel) that neutralizes the free radicals reestablishing the intracellular signs of the insulin at cellular level. It is important to guide that long term without correct the PCOS could have back effect since the insulin resistance is associates to a higher risk of increasing impaired glucose, diabetes, dyslipidemia, atherosclerosis and vascular disease. Therefore, preventive measures should be implemented that at present time are to the reach.

Key words: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, insulin sensitizers

RÉSUMÉ

Syndrome des ovaires polykystiques est la principale cause d'infertilité anovulatoire, sa fréquence est proche de 7%. Syndrome des ovaires polykystiques n'a pas un profil hormonal cohérente, il a donc été nécessaire d'utiliser des critères tels que Rotterdam, pour établir le diagnostic. La démonstration de l'effet de l'insuline dans l'ovaire changé le concept de spécificité en action de l'insuline sur certains tissus, par conséquent, la résistance à l'insuline induit une hyperinsulinémie compensatoire est encourageant tous les tissus mais, secondairement, augmente le trouble de la stéroïdogénèse ovarienne. «Sensibilisateurs à l'insuline» Les médicaments sont indiqués dans le traitement de certaines formes de diabète sucré, tels que la metformine et les thiazolidinedionas (pioglitazone et roziglitazona). J'ai récemment commencé à être prescrit un composé à base d'acides aminés et oligo-éléments (Diamel) que dans la cellule neutralise les radicaux libres et restaure les signaux intracellulaires de l'insuline. L'effet à long terme ne peut pas corriger le syndrome des ovaires polykystiques, car résistance à l'insuline est associée à un risque accru d'intolérance au glucose a augmenté, le diabète, les dyslipidémies, l'athérosclérose et les maladies vasculaires. Par conséquent, des mesures préventives doivent être mises en œuvre à la portée.

Mots-clés: syndrome des ovaires polykystiques, résistance à l'insuline, sensibilisateurs à l'insuline.

RESUMO

Síndrome do ovário policístico é a principal causa de infertilidade anovulatória, sua frequência é quase 7%. Síndrome dos ovários policísticos não tem um perfil hormonal consistente, por isso foi necessário o uso de critérios tais como Roterdão, para estabelecer o diagnóstico. A demonstração do efeito da insulina no ovário mudou o conceito de especificidade na ação da insulina em certos tecidos, portanto, a resistência à insulina induz hiperinsulinemia compensatória é incentivar todos os tecidos, mas, secundariamente, aumenta a desordem da esteroidogênese ovariana. "Sensibilizadores de insulina" A droga é indicada no tratamento de certas formas de diabetes mellitus, tais como a metformina e as tiazolidinedionas (rozigitazona e pioglitazona). Recentemente, começou a ser prescrito um composto à base de aminoácidos e oligoelementos (Diemel) do que no celular neutraliza os radicais livres e restaura os sinais intracelulares da insulina. O efeito a longo prazo não podem corrigir a síndrome dos ovários policísticos, pois a resistência à insulina está associada com maior risco de intolerância à glicose aumentado, diabetes, dislipidemia, aterosclerose e doença vascular. Portanto, medidas preventivas devem ser aplicadas dentro do alcance.

Palavras-chave: síndrome dos ovários policísticos, resistência à insulina, sensibilizadores de insulina.

El síndrome de ovarios poliquísticos es el trastorno endocrino más frecuente en la etapa reproductiva de la mujer. Su frecuencia es 4 a 7%,^{1,2} con reportes extremos que llegan incluso a 32%, dependiendo de la población estudiada;³ por es la principal causa de esterilidad anovulatoria. La forma en que se trata a las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos cambia continuamente debido al progreso en la investigación terapéutica, metabólica y en esterilidad.

El síndrome de ovarios poliquísticos no tiene un perfil hormonal constante. La medición de las hormonas circulantes con los métodos analíticos actuales ofrece resultados muy variables, en muchos casos difíciles de interpretar; por eso ha sido necesario recurrir a algunos criterios que permitan diagnosticarlo.⁴ Así, los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos consideran al síndrome de ovarios poliquísticos un estado de anovulación crónica asociada con evidencia clínica o bioquímica de exceso de andrógenos, luego de excluir otros padecimientos. En la reunión de consenso celebrada en Rotterdam se definió al síndrome de ovarios poliquísticos como "un grupo concurrente de signos, síntomas y cambios bioquímicos que

pueden manifestarse con varias combinaciones". Puede haber formas de síndrome de ovarios poliquísticos sin hiperandrogenismo. (Cuadro 1)⁵⁻⁸

Cambios endocrinos

Los cambios característicos del síndrome de ovarios poliquísticos afectan al sistema endocrino, lo que se traduce en hiperandrogenismo que, a su vez, afecta la apariencia de la mujer. El conocimiento del efecto de la insulina en el ovario modificó el concepto de la especificidad en la acción de la insulina sobre ciertos tejidos (hígado, músculo esquelético y tejido adiposo), así como la evidencia de que hay factores extragonadales que intervienen en el funcionamiento del ovario.^{9,10} Cuando hay resistencia a la acción de la insulina en varios tejidos, sobreviene el hiperinsulinismo compensatorio que trata de estimular esos tejidos pero que, posteriormente, agrava el trastorno de la esteroidogénesis ovárica debido al exceso en la estimulación de los receptores del ovario; esto es lo que detona la serie de alteraciones metabólicas del síndrome de ovarios poliquísticos. Este trastorno se debe a que la somatomedina IGF-I (por las siglas en inglés de factor de crecimiento insulinoide tipo I) estimula energicamente a la enzima citocromo P450c-17 dentro del ovario. Por eso la insulina circulante capaz de acoplarse con el receptor de IGF-I y transmitir el mensaje biológico incrementa la producción de andrógenos en el folículo ovárico. Además, como IGF-I y FSH comparten vías de señales comunes, la producción de esta última es deficiente, lo que hace que la producción limitada de estradiol y de folículos no maduren. En consecuencia, se suprime la FSH y esto hace que se eleve de manera importante de LH y la desviación de la vía metabólica hacia los andrógenos.^{11,12}

* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.

Correspondencia: mhernandezvalencia@prodigy.net.mx
Recibido: junio, 2010. Aceptado: octubre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Hernández-Valencia M, Hernández-Rosas M, Zárate A. Atención de la resistencia a la insulina en el síndrome de ovarios poliquísticos. Ginecol Obstet Mex 2010;78(11):612-616.

Cuadro 1. Criterios diagnósticos del síndrome de ovarios poliquísticos

<i>National Institute Health (1990)</i>	<i>Rotterdam (2003)</i>	<i>Androgen Excess Polycystic Ovary Syndrome (2009)</i>
Anovulación crónica	Oligo- o anovulación o ambos	Disfunción ovárica (oligo-anovulación u ovarios poliquísticos o ambos)
Exceso de andrógenos clínico o bioquímico	Clínica o signos bioquímicos de hiperandrogenismo	Hiperandrogenismo (clínico o bioquímico)
Exclusión de otros trastornos	Ovarios poliquísticos (Positivo con dos criterios)	Exclusión de trastornos relacionados Existencia del síndrome sin evidencia de hiperandrogenismo

Fauser BCJM. Hum Reprod 2004;19:41-47. Azziz R. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:781-785. Azziz R. Fertil Esteril 2009;91:456-488.

En algunos casos de resistencia a la insulina se alteran varios genes relacionados con las enzimas que conducen la esteroidogénesis, como el gen de la síntesis de esteroides CYP 11 alfa-hidroxilasa y los defectos genéticos que aumentan la actividad de fosforilización de serina que, a su vez, incrementa la actividad de 17, 20 liasas y, en consecuencia, desencadena el hiperandrogenismo e hiperinsulinismo. Este mismo defecto genético en el posreceptor puede causar una anomalía en la fosforilización de serina del receptor de insulina, con disminución en las señales intracelulares, lo que puede explicar la resistencia a la acción de la insulina.^{13,14}

Determinación de la resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina solo debe considerarse un concepto, pues no existe alguna prueba de laboratorio que pueda aplicarse clínicamente para detectar resistencia a la insulina en la población general. Existen ensayos, como el pinzamiento normoglucémico (*clamp euglycemic*) y la prueba de tolerancia a la glucosa, que permiten calcular el índice insulina-glucosa, que solo tiene utilidad para la investigación y su aplicación clínica es limitada; además, se carece de una técnica estandarizada para los ensayos de insulina.^{15,16} Otra observación de algunos estudios es que más de la mitad de las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos, obesas o delgadas, padecen resistencia a la insulina, de ahí que la frecuencia se haya encontrado entre 50 y 75%; sin embargo, la proporción de este hallazgo depende de la prueba de detección utilizada.^{17,18} Por ahora, se ha propuesto que esa resistencia a la insulina quizá sea la causa, en el futuro, de diabetes tipo 2, con sus implicaciones propias.¹⁹

Tratamiento

El tratamiento de las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos es fundamentalmente sintomático y con el

imperativo de fijar, con toda precisión, cuál es el motivo de la consulta, cuáles pueden ser los trastornos menstruales, la esterilidad, el hiperandrogenismo, la obesidad y las alteraciones metabólicas, que han demostrado una respuesta diversa con las diferentes formas de tratamiento. El cuidado actual se centra en la atención del estado de resistencia a la insulina que, al corregirla, se restituye gran parte de la funcionalidad del ovario.^{14,15}

Tratamiento farmacológico

La resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo atraen la atención por sus implicaciones en la fisiopatología y en los síntomas (hiperandrogenismo y obesidad). Esto ha dado lugar a una pródiga investigación para determinar la utilidad de los “sensibilizadores a la insulina”, que se indican para el tratamiento de ciertas formas de diabetes mellitus (Cuadro 2). La mayor experiencia es con una biguanida (metformina) y las tiazolidinedionas (roziglitazona y pioglitazona), con las que se ha conseguido reducir la obesidad y reanudar las menstruaciones e, inclusive, la ovulación.^{16,17} La dosis de metformina es entre 500 y 1000 mg diarios por vía oral, administrada con los alimentos, para reducir los efectos indeseables, como: sequedad de boca, náusea, malestar general y sensación de debilidad.

El tratamiento del hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina puede disminuir, parcialmente, el hiperandrogenismo, pero no a la inversa, es decir la corrección del hiperandrogenismo no elimina la resistencia a la insulina. La metformina disminuye las concentraciones de insulina, testosterona, estradiol y glucosa pero incrementa las de SHBG,¹⁸ que se considera un efecto benéfico.

Algunas observaciones muestran que dichos fármacos incrementan la efectividad de los inductores de la ovulación (clomifeno). También se han planteado estudios dirigidos a conocer el efecto preventivo de la diabetes mellitus al corregir la resistencia a la insulina en mujeres

Cuadro 2. Comparación estratificada de la respuesta farmacológica en el síndrome de ovarios poliquísticos

Variable	Clomifeno	Metformin	Tiazolidinedionas	Diamel
Resistencia a la insulina	↔	↓	↓	↓
Alteraciones menstruales	↓	↓	↔	↓
Hiperandrogenismo	↓	↔	↓	↓
Obesidad	↔	↓	↓	↓
Anovulación	↓	↓	↔	↔
Hiperlipidemia	↔	↓	↓	↓
Regresión de quistes	↓	↓	↔	↓
Embarazo	↑	↑	↔	↔

Modificado de: Legro RS et al. *N Engl J Med* 2007;356:551. Velazquez EM et al. *Metabolism* 1994;43:647-654. Cosma M et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1135-1142.

con síndrome de ovarios poliquísticos.¹⁹ En mujeres obesas con síndrome de ovarios poliquísticos es conveniente realizar una prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral, en particular cuando existe antecedente familiar de diabetes, debido al mayor riesgo de diabetes y la necesidad del diagnóstico oportuno.²⁰

Hace poco se utilizó un compuesto elaborado con aminoácidos y oligoelementos (Diamel) que durante su proceso de experimentación y en vivo estimuló el metabolismo pancreático y disminuyó el estado de resistencia a la insulina evaluado por el sistema HOMA. El mecanismo de acción consiste en que algunas moléculas del compuesto estimulan la producción de insulina (carnitina, ornitina), en el intestino reduce la absorción de glucosa (glicina, metilparabén sódico, ácido fumárico, pridoxal) y en la célula neutraliza los radicales libres, por efecto antioxidante (cinc, C, B, calcio, fólico) y restablece las señales intracelulares de insulina, lo que favorece el aprovechamiento de la insulina.²¹ También se ha observado que disminuye la concentración de lípidos en la sangre (arginina), lo que favorece la reducción en la resistencia a la insulina. Estos cambios benéficos se han observado en un porcentaje importante de pacientes con resistencia a la insulina tratadas con dosis de 660 mg cada 12 horas²² lo que, en conjunto, ha demostrado efectividad clínica en observaciones preliminares de pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos y resistencia a la insulina.

CONCLUSIONES

En la actualidad, el síndrome de ovarios poliquísticos se considera un estado de hiperactividad ovárica que trastorna la esteroidogénesis que hace que predomine la producción de andrógenos; quizá la originan ciertos genes alterados y la acción de factores ambientales. Los componentes e intensidad del cuadro clínico, lo mismo que la evolución, son variables; por ello resulta práctico adoptar un criterio de diagnóstico más amplio para la corrección oportuna del trastorno. El tratamiento debe individualizarse, en particular cuando se destina a corregir el componente metabólico y debe considerarse, en primer término, el motivo de consulta de la paciente. Para el tratamiento de los quistes de ovario se han aplicado múltiples opciones terapéuticas; sin embargo, se ha observado poca consistencia en la mayoría de los casos. Se carece de un patrón preestablecido que indique cuáles pacientes deben tratarse, y si ello depende del tipo de quiste de ovario. Es importante informar a las pacientes los efectos a largo plazo si no se corrige el síndrome de ovarios poliquísticos. Debe insistirse en que la resistencia a la insulina se asocia con mayor riesgo de incrementar la intolerancia a la glucosa, diabetes, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad vascular y la disnea obstructiva del sueño.^{23,24} También deben recomendarse las medidas preventivas de cambio en el estilo de vida, dieta baja en grasas saturadas y alta en fibras, hacer ejercicio

en forma regular, con un mínimo de 15 minutos diarios y reducir el peso en 5%; esto ha demostrado ser suficiente para restablecer la ovulación.

REFERENCIAS

1. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:853-861.
2. Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, Reyna R, Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in mexican women. *Gynecol Obstet Invest* 2010;69:274-280.
3. Pembe AB, Abeid MS. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features among women with infertility in a tertiary hospital in Tanzania. *Tanzan J Health Res* 2009;11:175-180.
4. Zárate A, Hernández-Valencia M. Síndrome de ovarios poliquísticos: una entidad sistémica metabólica. *Rev Med UNAM* 1997;40:230-233.
5. Fauser BCJM. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). The Rotterdam ESHRE/ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. *Hum Reprod* 2004;19:41-47.
6. Franks S. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:786-789.
7. Azziz R. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:781-785.
8. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis EA, et al. The androgen excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456-488.
9. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
10. Morán C. Conceptos actuales en hiperandrogenismo, síndrome de ovario poliquístico y resistencia a la insulina. *Rev Endo Nut* 2006;14:25-32.
11. Aquino P, Hernández-Valencia M, Hicks J, Fonseca M. Participación del factor de crecimiento insulinoide (IGF) en el síndrome de ovario poliquístico (síndrome de ovarios poliquísticos). *Ginecol Obstet Mex* 1999;66:267-271.
12. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c 17 activity and serum free testosterone after reduction in insulin secretion in women with polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996;335:617-623.
13. Zárate A, Morán C, Hernández-Valencia M, Ochoa R. Síndrome de Stein-Levental: un trastorno sistémico metabólico-hormonal. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2003;41:165-174.
14. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clinical Endocrinology* 2005;62:1-6.
15. Hernández-Valencia M. Repercusión en las alteraciones en los mecanismos de señalización del receptor de insulina. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006;44:383-388.
16. Katz A, Nambi SS, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-2410.
17. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1807-1812.
18. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:141-154.
19. Ketel IJG, Stehouwer CDA, Serné EH, Korsen TJM, Hompes PGA, Smulders YM, de Jongh RT, Homburg R, Lambalk CB. Obese but not normal-weight women with polycystic ovary syndrome are characterized by metabolic and microvascular insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008;10:1210-1214.
20. Bachmann GA. Polycystic ovary syndrome: metabolic challenges and new treatment options. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:87-88.
21. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, et al. Comparison of spiro-lactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:89-94.
22. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, by hyperandrogenemia, and systolic blood pressure facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994;43:647-654.
23. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, et al. Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism : a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1135-1142.
24. Zárate A, Hernández-Valencia M, Fonseca M, Ochoa R. Empleo de metformina en el manejo de adolescentes con el síndrome de ovarios poliquísticos. *Ginecol Obstet Mex* 1997;65:504-508.
25. Hunter MH, Sterret JJ. Polycystic ovary syndrome: it's not just infertility. *Am Family Phys* 2000;12:456-459.
26. Legro RS. Impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women: do we need a new drug? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4218-4220.
27. Hernandez YJA, Vargas GD. Utility of Diamel in patients with type 2 diabetes mellitus receiving combination therapy with glibenclamide. *Av Diabetol* 2006;23:284-290.
28. Tissue ascorbic acid and polyol pathway metabolism in experimental diabetes. Lindsay RM. *Diabetologia* 1998;41:516-523.
29. Pierport T, Mckeique PM, Isaacs AJ, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998 ;51:581-586.
30. Hamburg R. Polycystic ovary syndrome -from gynecological curiosity to multisystem endocrinopathology. *Hum Reprod* 1996;10:29-39.