



Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

Ginecol. obstet. 1999; 45 (3) : 154 - 158

ROL DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA PATOGENESIS DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

ALFREDO CELIS

Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Instituto de Ginecología y Fertilidad.
Hospital Edgardo Rebagliati Martins. EsSalud.

INTRODUCCIÓN

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(1). 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(2).

El síndrome de ovario poliquístico se asocia con resistencia periférica a la insulina, intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia independiente de la obesidad(3). Se ha observado, además, una notable correlación entre el grado de hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo(4,5).

ASPECTOS CLÍNICOS Y PATOGÉNESIS

El síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) 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(6). Entre 50 y 80% de mujeres con SOPQ son obesas, y la mayoría de mujeres con SOPQ tiene una historia de aumento de peso, previo al inicio de la oligomenorrea(6,7).

La obesidad está caracterizada por la presencia de resistencia a la insulina, acompañada por una hiperinsulinemia compensatoria. Recientemente se ha llegado a establecer que la resistencia a la insulina, así como la hiperinsulinemia acompañante, son hallazgos prominentes en las mujeres con SOPQ. Aún las mujeres no obesas con SOPQ presentan hiperinsulinemia insulinoresistente; las evidencias sugieren que la hiperinsulinemia juega un rol importante en la patogénesis de este trastorno(8).

He aquí que, tanto la resistencia a la insulina como la hiperinsulinemia subsecuente, son características comunes, tanto en la obesidad como en el SOPQ. Además, como se verá más adelante, es probable que la obesidad contribuya al desarrollo del SOPQ en algunas mujeres, debido a que puede ocurrir la exacerbación de una resistencia a la insulina preexistente(9). En las siguientes páginas se revisará las evidencias que indican que la insulina contribuye al hiperandrogenismo del SOPQ 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). La etiología del SOPQ permanece desconocida. La mayoría de teorías en relación a su patogénesis pueden ser divididas en dos grandes grupos:

1. Aquellas que postulan un defecto central primario, que lleva a un incremento de la secreción de LH, seguida por hiperestimulación de los ovarios e hiperandrogenismo; y
2. Aquellas que postulan una anormalidad primaria del ovario, la cual resulta en hiperandrogenismo y un aumento en la secreción de LH como un evento secundario.

Ambas teorías tienen sustento experimental. Se ha mostrado, por ejemplo, que en púberes con características de SOPQ 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 hipotalamohipofisiaria es el sitio de un evento primario en la patogénesis de este síndrome(10). Sin embargo, el patrón de la secreción de gonadotrofinas luego de su supresión temporal con agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRHa) en pacientes con SOPQ no se distingue de los controles normales. Esto sugiere que la elevación tónica de la secreción de LH no es un evento primario, sino el resultado de la estimulación por andrógenos (11). Así, aunque el incremento en la frecuencia y/o amplitud de los pulsos de LH en el SOPQ no es discutible, no está claro, en el momento actual, si tal incremento en la secreción de LH representa una anomalía primaria o secundaria.

RESISTENCIA A LA INSULINA

Actualmente, está claramente establecido que el SOPQ es un trastorno caracterizado por resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, al margen de si la paciente es o no obesa. La presencia de resistencia a la insulina fue inicialmente observada por los estudios de Burgen y col(3) y Chang y col (4); quienes también demostraron que los niveles de insulina se correlacionan con los niveles de andrógenos en estas pacientes. El SOPQ es uno entre un gran grupo de trastornos en los cuales la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo ovárico coexisten. Estos trastornos incluyen a los síndromes de resistencia a la insulina tipo A y B, acantosis nigricans, leprechaunismo, diabetes lipoatrófica y otros(5).

El síndrome tipo A de resistencia a la insulina y acantosis nigricans combina un grupo de trastornos genéticos caracterizados por una disminución severa del número de receptores de insulina en las células de superficie. Una variedad de mutaciones en los genes que codifican las subunidades aa y bb de los receptores de insulina, parecen ser los responsables de esta reducción. Las pacientes con este síndrome presentan diabetes con resistencia severa a la insulina y acantosis nigricans e hiperandrogenismo. Los ovarios son poliquísticos o tienen características de hipertecosis(12). El síndrome tipo B es un trastorno autoinmune, causado por la presencia de anticuerpos contra los receptores de insulina. Los pacientes tienen resistencia severa a la insulina y acantosis nigricans(13). El leprechaunismo es una enfermedad congénita de etiología desconocida, en la que existe una mutación puntual de la subunidad aa y resistencia severa a la insulina en niñas, que con frecuencia se asocia con ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo y acantosis nigricans(14). La diabetes lipoatrófica es un trastorno caracterizado por la ausencia total o parcial de grasa subcutánea y resistencia a la insulina; puede también estar acompañada por hiperandrogenismo ovárico(15). Otros estados de resistencia a la insulina, por ejemplo, los síndromes de resistencia a la insulina, causados por un defecto en la tirosinquinasa de los receptores insulínicos (lo cual se cree actúa como una señal de la acción insulínica) son también acompañados por hiperandrogenismo.

Estos diversos síndromes comparten una notable coincidencia en cuanto a la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo y la similitud con el SOPQ. Hasta el momento no existen evidencias que sugieran defectos de los receptores de insulina en pacientes con SOPQ. Así la asociación entre hiperandrogenismo y resistencia a la insulina es común y no limitada al SOPQ la relación causa-efecto entre el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina permanece poco clara.

Se ha mostrado repetidamente que la administración de andrógenos puede inducir un grado leve a moderado de resistencia a la insulina. Sin embargo se ha demostrado, también claramente, que cuando el hiperandrogenismo se ha suprimido con GnRHa, la resistencia a la insulina ha persistido. Asimismo la resistencia a la insulina persiste en mujeres con SOPQ que han tenido remoción total o subtotal de los ovarios. Las mujeres prepúberes con acantosis nigricans son hiperinsulinémicas, pero los niveles elevados de andrógenos no aparecen hasta varios años después del diagnóstico de resistencia a la insulina. Finalmente, los hombres normalmente tienen niveles de andrógenos 10 a 30 veces más altos que las mujeres, y ellos no presentan resistencia a la insulina.

La hiperandrogenemia en pacientes con ovario poliquístico es consecuencia de la hiperinsulinemia; ya que la reducción de la secreción ovárica de andrógenos no altera la resistencia a la insulina, pero la disminución de la hiperinsulinemia da como resultado una marcada reducción de la concentración sérica de andrógenos.

Todas estas observaciones apoyan la idea de que la hiperinsulinemia del SOPQ es un factor causal del hiperandrogenismo acompañante.



Por lo tanto, es improbable que la resistencia a la insulina sea causada por el hiperandrogenismo. Por otro lado, múltiples estudios in vitro han demostrado la capacidad de la insulina para estimular la esteroidogénesis ovárica(16). Debido a este efecto de la insulina, y debido a que el hiperandrogenismo está presente en una variedad de diversos estados de resistencia a la insulina, se ha propuesto que la hiperinsulinemia es responsable, al menos en parte, del hiperandrogenismo en pacientes con resistencia a la insulina(17).

Hay por lo menos dos problemas con esta hipótesis. Primero, no hay evidencia experimental consistente que pruebe que la hiperinsulinemia estimula la producción de andrógenos in vivo. Los experimentos, que intentan demostrar este efecto de la insulina en hombres, se han limitado relativamente a cortos periodos (algunas horas) durante los cuales la hiperinsulinemia puede ser mantenida. Es probable, que periodos más largos sean necesarios para estimular el efecto de la insulina en el ovario. Segundo, no está claro cómo los ovarios pueden permanecer sensibles a la insulina mientras otros tejidos son resistentes a la misma. Diversas hipótesis han sido propuestas para explicar esta paradoja(18).

Es posible que, en algunas pacientes, la resistencia a la insulina esté limitada a un defecto en el transporte de glucosa, mientras que otras funciones de la insulina permanecen no afectadas. Además, los efectos de la insulina en el ovario pueden no ser mediados por receptores insulínicos sino por receptores del factor de crecimiento semejante a insulina tipo 1 (IGF-1), los cuales pueden ser activados por la insulina(19). Finalmente, los receptores insulínicos del ovario pueden ser capaces de transmitir señales de insulina aún en pacientes insulinoresistentes, dado que estos receptores pueden no ser afectados mientras que los receptores insulínicos en otros tejidos pueden ser afectados a través del mecanismo de down regulation por la hiperinsulinemia. En resumen, parece probable que en el SOPQ como en otros estados de insulinoresistencia, la resistencia a la insulina con hiperinsulinemia acompañante puede ser responsable, al menos en parte, del incremento en la producción de andrógenos por el ovario.

ROL DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN EL SOPQ

La resistencia a la insulina está a menudo asociada con hiperandrogenismo y es encontrada regularmente en pacientes con SOPQ. ¿Cuál, por lo tanto, es el posible rol de la resistencia a la insulina en la patogénesis de este síndrome?

La hiperinsulinemia puede ayudar a explicar, al menos parcialmente, el incremento de la secreción de LH. Se ha encontrado ciertamente, in vitro, que la insulina puede aumentar la liberación de LH inducida por GnRH en cultivos de células hipofisarias(20). Usualmente, no hay datos in vivo que apoyen este hallazgo. Sin embargo, si la insulina fue capaz de estimular la secreción de LH, entonces la hiperinsulinemia en pacientes con resistencia a la insulina pudiera actuar al menos como un factor contribuyente al incremento de la secreción de LH.

Otras posibles contribuciones de la hiperinsulinemia a la patogénesis del SOPQ involucra un sinergismo entre LH e insulina para la producción de andrógenos. Tal sinergismo ha sido demostrado in vitro(21). Además, 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.

Al menos otros dos efectos de la hiperinsulinemia pueden ser importantes en la patogénesis del SOPQ estos son los efectos de la hiperinsulinemia en la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y en las proteínas transportadoras de los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGFBPs). Actualmente, hay evidencias significativas, tanto in vivo como in vitro, de que la insulina inhibe la producción de la SHBG por el hígado. En las pacientes hiperinsulinémicas, esta supresión de la SHBG puede llevar a un aumento de los niveles de testosterona libre(22). También se ha observado que la insulina puede inhibir algunos de los efectos inhibitorios de las IGFBPs. Dado que estas proteínas parecen inhibir los efectos ováricos de IGF-I, el efecto inhibitorio de la insulina en las IGFBPs puede aumentar la acción estimuladora del IGH en el ovario, dando como resultado un incremento en la producción de esteroides hormonales, incluyendo los andrógenos(23). Finalmente, la insulina puede actuar sinérgicamente con la LH estimulando el crecimiento ovárico y la formación de quistes, produciendo el cuadro morfológico del SOPQ.



En resumen, la hiperinsulinemia puede contribuir al desarrollo del SOPQ por:

1. Aumento de la secreción de LH.
2. Estimulación en la producción de andrógenos ováricos, aisladamente o enérgicamente con LH.
3. Inhibiendo la acción de SHBG.
4. Inhibiendo las IGFBNs.
5. Estimulando el crecimiento ovárico y la formación de quistes en sinérgico con la LH.

Basándose en todo lo revisado, se podría plantear la hipótesis de que la patogénesis del SOPQ puede ser explicada por la presencia de dos defectos independientes que coexisten y que pueden estar ligados genéticamente (24). El primer defecto se encuentra en un incremento de la secreción de LH; el segundo defecto es responsable de la resistencia a la insulina, defecto que podría estar localizado a nivel de la señal del receptor insulínico o en el transporte de glucosa(25).

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(26). Esta atresia resulta en la eliminación de la vía de producción de estrógeno y progesterona, o sea, las células de la granulosa. Las células estromales luteinizadas continúan siendo estimuladas por la LH y la insulina, lo cual produce un exceso de andrógenos no opuestos por estrógenos y progesterona.

Futuras investigaciones que exploren la acción sinérgica entre LH e insulina in vivo deben ser llevadas a cabo, así como también deben continuar los estudios genéticos, para poder identificar los defectos genéticos responsables tanto del incremento de la secreción de LH como de la secreción de insulina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stein IF, Leventhal MI. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-91.
2. Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963; 14: 63 1-53.
3. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL. Insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57: 356-9.
4. Burghen GA, Givens JR, Kitabachi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 113-6.
5. Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin resistant states. *Endocr Rev.* 1991; 12: 3-13.
6. Yen SSC. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1980; 12:177-207.
7. Franks S. Review: Polycystic ovary syndrome-A changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1989; 31:87-120.
8. Nestler JE, Clore JN, Blackard WG. The central role of obesity (hyperinsulinemia) in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 161:1095-7.
9. Nestler JE, Clore JN, Strauss JF. The effects of hyperinsulinemia on serum testosterone, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfated cortisol levels, in normal women and in a woman with hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 180-4
10. Zumoff B, Freeman R, Coupey S, Saenger P, Markowitz M, Kream J. A chronobiologic abnormality in luteinizing hormone secretion in teenage girls with the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309: 1206-9.
11. De Ziegler D, Steingold K, Cedars M, Lu J, Meldrum D, Judd H, Chang R. Recovery of hormone secretion after chronic gonadotropin releasing hormone agonist administration in women with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 111-7.
12. Taylor S I, Kadowaki T, Kadowaki H, Accilli D, Cama A, Mckee C. Mutation in insulin receptor gene in insulin resistant patients. *Diabetes care* 1990; 13: 257-79.
13. Taylor S I, Dons R F, Hernandez E, Roth J, Gorden B. Insulin resistance associated with androgen excess in women with autoantibodies to the insulin receptor. *Ann Intern Med* 1982; 97: 851-5.
14. Rechler M M. Leprechaunism and related syndromes with primary insulin resistance: heterogeneity of molecular defects. En: *Membranes and Genetic Diseases* (New York: Alan R. Liss) 1982; 97: 245- 81.
15. Rossini AA, Cahill GF, Lipoatrophic diabetes. En: *Endocrinology* (New York: Grune & Stratton) 1979; 1093-7.
16. Barbieri R L, Makris A, Ryan K J. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril* 1983; 40: 237-41.



17. Poretsky L, Bhargava G, Levitan E. Type I insulin-like growth factor receptors in human ovarian stroma. *Horm Res* 1990; 33: 22-6.
18. Adashi EY, Hsueh A, Yen S. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981; 108:1441-9.
19. Cara J E, Rosenfield R L. Insulin-like growth factor I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology* 1988; 123: 733-9.
20. Nestler J E, Powers LP, Matl DW. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 8,3-9.
21. Suikkari AM, Koivisto VA, Rutanen EM, Yki-Jarvinen J, Karonen S L, Seppala M. Insulin regulates the serum level so flow molecular weight insulin-like growth factor-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 266-72.
22. Nestler JE, Powers LP, Matt DW. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels on obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72: 83-9
23. Adashi EY, Resnick EC, Dércole AJ. Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocr Rev* 1985; 6: 400-20.
24. Poretsky L. Insulin resistance and polycystic ovaries. En: *Ovarian endocrinopathies*. R. Schats, J. Schoemaker. The Parthenon Publishing Group Inc. New York. 1994; 169-75.
25. Ciaraldi T, El-Roeiy A, Madar Z, Reichard D, Yen S. Cellular mechanism of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75: 577-83.
26. Erickson GF, Magoffin DA, Dyer CA, and Hofeditz C. The ovarian androgen producing cells: a review of structure/function relationships. *Endocrinol Rev* 1985; 6: 371-99.