

Endocrinología

Evaluación de la eficacia de distintas pruebas de laboratorio para el diagnóstico del hiperinsulinismo en el Síndrome de Ovarios Poliquísticos

Evaluation of the effectiveness of different laboratory tests in diagnosis of hyperinsulinism in Polycystic Ovary Syndrome

Neus Roig Casabán, Ana Monzó Miralles, Noemí Galindo Mateu, Ana Moreno Collado, Alberto Romeu Sarrió.

Servicio de Ginecología (Reproducción Humana). Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Resumen

Objetivo: Comparar la prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes con ovario poliquístico (SOP) diagnosticadas mediante la curva de sobrecarga oral de glucosa (SOG) y el HOMA. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo que incluye 1541 SOG (100 mg de glucosa oral y determinación de niveles de glucosa e insulina basales y a los 60, 120 y 180 minutos). Para la estimación de la sensibilidad insulínica, por el modelo HOMA, se empleó la fórmula: $HOMA-R = \text{Insulina (mU/ml)} \times \text{glucosa (mmol/l)} / 22,5$. Se consideraron valores normales niveles de insulina basal menores de 20mUI/ml, <160mUI/ml en cualquier punto de la curva y un HOMA menor de 3,5. **Resultado:** Al analizar los datos se vio una correlación positiva entre IMC y HOMA, observando resistencia a la insulina en 11% de pacientes con normopeso, 23% con sobrepeso y 41% con obesidad ($p < 0.000$). El 81% de pacientes con SHBG (40 presentó un HOMA significativamente más elevado que en mujeres con SHBG >40 ($p < 0.000$). Mediante la SOG se diagnosticó un 21% de pacientes con intolerancia a la glucosa y un 14% con diabetes mellitus. Un 16% de pacientes fueron diagnosticadas de resistencia insulínica con valores alterados de insulina basal y un 27% mediante el HOMA ($p < 0.000$). **Conclusiones:** El HOMA es un buen índice para diagnosticar a pacientes con ovario poliquístico de resistencia a la insulina sin tener que recurrir a la costosa y molesta prueba de SOG. La prevalencia de hiperinsulinismo guarda una correlación significativa negativa con la SHBG y positiva con el IMC.

Palabras clave: HOMA. QUICKI. Síndrome de ovarios poliquísticos. Hiperinsulinismo.

Summary

Objective: Compare the prevalence of insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) diagnosed by oral glucose tolerance test (OGTT) and HOMA.

Material and methods: Retrospective study that includes 1541 OGTT (100 mg of oral glucose and basal and 60, 120 and 180 minutes glucose and insulin level determination). To estimate the insulin sen-

Correspondencia: Dra. Neus Roig Casabán
C/ Comare María Escribá, 21
46230 ALGINET (Valencia)
e-mail: neusroig@comv.es

sitivity with the HOMA model, we used $HOMA-R = \text{Insulin (mU/ml)} \times \text{glucose (mmol/l)} / 22.5$. Basal insulin values lower than 20mUI/ml, <160mUI/ml at any time and $HOMA < 3.5$ were considered normal.

Results: We found a positive correlation between BMI and HOMA. Insulin resistance appeared in 11% of the normal weight patients, 23% in overweight patients and 41% in obesity patients ($p < 0.000$). 81% of patients with SHBG (40 showed a higher HOMA than patients with $SHBG > 40$ ($p < 0.000$). OGTT diagnosed 21% of patients with glucose intolerance and 14% with diabetes mellitus. 16% of the patients were diagnosed of insulin resistance with altered basal insulin values and 27% by HOMA ($p < 0.000$).

Conclusions: HOMA is a good tool to diagnose insulin resistance in PCOS patients without having to perform the expensive and uncomfortable OGTT. The prevalence of hyperinsulinism has a negative significant correlation with SHBG and a positive significant correlation with BMI.

Key words: HOMA. QUICKI. Polycystic ovary syndrome. Hyperinsulinemia.

INTRODUCCION

El Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP), cuya forma más frecuente de presentación es la asociación de hiperandrogenismo y anovulación crónica, es uno de los trastornos endocrinológicos más comunes, que afecta al 5-10% de la población en edad reproductiva (1). En los últimos años, se ha comprobado que el SOP no sólo es la causa más frecuente de hirsutismo y anovulación, sino que también está asociado a un trastorno metabólico característico, la resistencia a la acción de la insulina, que puede conllevar múltiples complicaciones a largo plazo (2). El SOP comparte varios o la mayoría de los componentes del síndrome metabólico, que se manifiesta por obesidad central, resistencia a la insulina, dislipemia y aterosclerosis. De hecho, las mujeres afectas de SOP pueden representar el grupo más amplio de mujeres con alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y/o diabetes (3).

Muchos han sido los métodos utilizados para valorar la resistencia a la insulina, tales como: el Clamp Euglicémico-Hiperinsulinémico (prueba considerada como el gold standard), el test de tolerancia a la insulina, entre otros, sin embargo a pesar que el «Clamp» es un método validado, su realización es difícil en estudios de poblaciones, cosa que ha llevado al desarrollo de nuevas técnicas o modelos matemáticos para la estimación de la sensibilidad insulínica a través de modelos matemáticos (4).

El HOMA (Homeostasis Model Assessment), es un modelo basado en datos fisiológicos obtenidos de experimentos y formulaciones matemáticas que describen las relaciones entre la glucosa y la insulina en ayunas. Este modelo ha sido comparado y validado con el método del «clamp» y entre sus ventajas se encuentran el de ser de simple aplicación, económico y mínimamente invasivo, lo que constituye una gran ventaja.

Existen muchos otros modelos matemáticos, como por ejemplo, el denominado índice cuantitativo de comprobación de la sensibilidad a la insulina o QUICKI (Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index) (5, 6).

La pregunta sobre cuál, si es que hay alguno, es el mejor índice para evaluar la resistencia a la insulina, es difícil de responder.

El objetivo principal de este estudio fue comparar el número de casos de resistencia a la insulina diagnosticados mediante: el índice HOMA, el cociente glucosa/insulina, el índice QUICKI, la insulina basal y la insulina a los 60 minutos tras la PTOG, con los diagnosticados mediante la PTOG de 3 horas. Como objetivo secundario se planteó analizar el posible papel del sobrepeso en el contexto del SOP sobre los valores de HOMA, así como la relación que pueda existir con la SHBG.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Pacientes:

Para la realización de este trabajo se diseñó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 1.541 pacientes a las que se les practicó una curva de sobrecarga oral de glucosa. A todas ellas se les realizó una anamnesis general para saber si cumplían los criterios de inclusión:

- Mujeres en edad reproductiva.
- No estar tomando en ese momento ningún fármaco ni siguiendo dieta que pudiera modificar los resultados.
- Ausencia de enfermedades generales o sistémicas, distintas del SOP.
- Diagnóstico de SOP según los criterios de Rotterdam.
- Consentimiento informado.

A dichas pacientes se les realizó una exploración general y una analítica hormonal completa, determinando:

- Peso, talla e IMC.
- Signos de hiperandrogenismo cutáneo.
- Estudio del metabolismo hidrocarbonado mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa, determinando la glucosa e insulina basal y a los 30, 60, 120 y 180 minutos.
- Analítica hormonal: FSH, LH, cociente FSH/LH, estradiol, prolactina y SHBG.

2. Estudio del metabolismo hidrocarbonado:

A todas estas pacientes se les practicó una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) tras ayuno de 12 horas y haber mantenido los días previos una dieta rica en hidratos de carbono. La paciente se mantuvo encamada durante la prueba.

Se determinaron glucemia e insulinemia basales en una muestra de sangre periférica. Tras la ingesta de 75 gramos de glucosa disuelta en 100 mL de agua, se determinaron los niveles de glucosa e insulina en muestras de sangre venosa obtenida a los 15, 30, 60, 120 y 180 minutos.

Las concentraciones plasmáticas de glucosa se expresan en mg/dL para el cálculo del índice QUICKI y en mmol/L para el posterior cálculo del HOMA y del cociente insulina/glucosa. Los resultados de los niveles de insulina se han expresado en mUI/mL.

Los resultados de las glucosas practicadas fueron considerados normales o no según los criterios de la ADA y la OMS.

Para la estimación de la sensibilidad insulínica, por el modelo **HOMA**, se empleó la siguiente fórmula:

$$\text{HOMA} = \text{Insulina (mU/mL)} \times \text{glucosa (mmol/L)} / 22,5$$

Se consideraron valores normales cuando el HOMA fue inferior a 3,5.

Para la estimación de la sensibilidad insulínica, por el modelo QUICKI, se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log(\text{insulina ayunas en mU/mL}) + \log(\text{glucosa ayunas en mg/dL})]$$

Los valores del índice QUICKI se consideraron normales cuando fueron superiores a 0,32.

El cociente **glucosa / Insulina (G/I)** fue calculado según la siguiente fórmula:

$$\text{G/I} = \text{Glucosa (mg/dL)} / \text{Insulina (mU/mL)}$$

Un índice glucosa/insulina menor de 6 se considera patológico.

3. Descripción del grupo (tablas 1 y 2):

Con respecto a los antecedentes ginecológicos se prestó especial interés al tipo de ciclo menstrual, que fue clasificado como normal (duración entre 25 y 35 días) y oligomenorrea o amenorrea (duración igual o mayor de 36 días). Las pacientes incluidas en este estudio no presentaron otros tipos de ciclo menstrual.

La media de edad fue de $31,28 \pm 3,50$ años. Las pacientes fueron subdivididas en 4 grupos en función de la edad (menores de 25 años, de 26 a 30 años, de 31 a 35 años y de 36 a 43 años).

El IMC fue de $25,29 \pm 5,28$. Se consideró 3 grupos según el IMC:

- Peso normal: IMC menor de 25
- Sobrepeso: IMC entre 25 y 30
- Obesidad: IMC mayor de 30

Tablas 1 y 2

Distribución de las pacientes en función de su ciclo menstrual e IMC

		Frecuencia	%
Válidos Amenorrea	Ciclo normal	840	54,5
	Oligomen./	670	43,5
	Total	1.510	98,0
No válidos		31	2,0
Total		1.541	100,0

		Frecuencia	%
Válidos	Normal	489	31,7
	Sobrepeso	208	13,5
	Obesidad	152	9,9
	Total	849	55,1
No válidos		692	44,9
Total		1.541	100,0

En nuestro estudio había más pacientes con un peso normal (32%) respecto a su talla que con sobrepeso (14%) u obesidad (10%). En cuanto a la media de su edad, la mayoría estaban entre 26 y 35 años y presentaban ciclos menores de 35 días el 54%.

También se estudió en 478 pacientes los niveles de SHBG, proteína transportadora de hormonas esteroideas que característicamente en el SOP está disminuida, para calcular el porcentaje que la presentaban alterada.

El test de Kolmogorov-Smirnoff mostró que para todas estas variables los grupos fueron homogéneos.

RESULTADOS

La PTOG practicada a las pacientes incluidas en este estudio se muestra en las figuras 1 y 2.

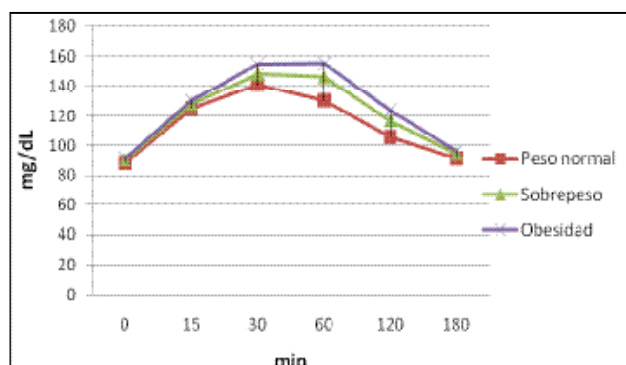


Figura 1

PTOG. Niveles de glucosa (mg/dL). *: $p < 0.05$

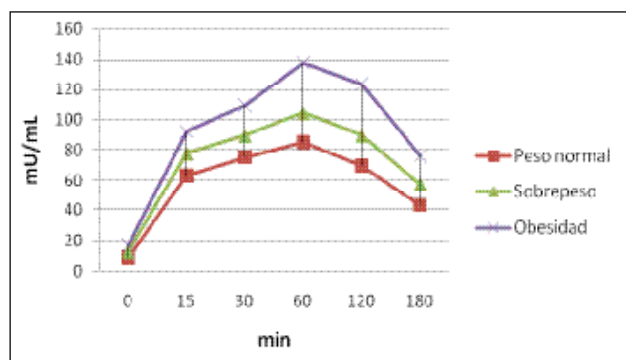


Figura 2

PTOG. Niveles de insulina (mUI/mL). *: $p < 0.05$

Los niveles de glucosa basal y a los 30, 60 y 120 minutos de la administración de glucosa fueron significativamente menores en las pacientes con IMC normal comparadas con las obesas.

Los niveles de insulina basal y en todos los puntos de la curva fueron significativamente menores en las pacientes con IMC normal, comparadas con las pacientes con sobrepeso y las obesas.

Al analizar las posibles diferencias entre el número de pacientes diagnosticadas de resistencia a la insulina mediante HOMA respecto a la PTOG, se realizó el test de X^2 (Chi-cuadrado) y las correlaciones lineales entre parámetros analíticos se obtuvieron con el test de correlación de Pearson, obteniendo los siguientes resultados (tabla 3):

Un 72,5% presenta un HOMA normal, mientras que con la PTOG se catalogarían de normales un 65%. Existe un 27,5% de pacientes que se diagnosticarían de resistencia a la insulina con HOMA y si, en cambio, se les realizara una PTOG se observaría que tendrían una curva patológica el 35%, con un 21% de pacientes con intolerancia a la glucosa pero sin llegar a criterios de Diabetes mellitus. El test de Chi-cuadrado fue significativo con una $p < 0.000$.

Se realizaron tablas de contingencia para valorar posibles diferencias en la prevalencia de hiperinsulinismo diagnosticado mediante niveles basales de insulina, insulina a los 60 minutos, índice glucosa/insulina e índices HOMA y QUICKI. El parámetro que más se aproximó a la PTOG en el diagnóstico de hiperinsulinismo fue el índice HOMA.

Asimismo, también se estudió el número de pacientes que es posible diagnosticar de resistencia a la insulina mediante el coeficiente glucosa/insulina y se comparó con los diagnosticados mediante el HOMA: con el cociente glucosa/insulina se caracterizó como hiperinsulinémica a un 77,53% de la muestra respecto al ya conocido 27% del HOMA. Con estos resultados se observó que el coeficiente glucosa/insulina es demasiado inespecífico y sobreestima a demasiadas pacientes.

Otro método para diagnosticar hiperinsulinismo es realizar una PTOG y valorar los niveles de insulina a los 60 minutos. Unos valores por encima de 160 mUI/mL serían diagnósticos. Con ello se quiso comparar am-

Tabla 3

Comparación de los valores obtenidos de la PTOG y el HOMA para el diagnóstico de la resistencia a la insulina

		Resistencia insulínica con HOMA		Total
		NO	SÍ	
PTOG	Normal	796	184	980 (65%)
	Intolerancia gluc	204	113	317 (21%)
	Diabetes	94	118	212 (14%)
Total		1.094 (72,5%)	415 (27,5%)	1.509

bos métodos diagnósticos. La determinación de la insulina a los 60 min tras la sobrecarga diagnóstica un 16%, respecto al 27% con el HOMA, por lo que se considera que es un método con muy poca sensibilidad que no diagnostica a un porcentaje considerable de pacientes.

También se realizaron tablas de contingencia para comparar los valores basales de insulina con el HOMA, considerando hiperinsulinemia para cifras superiores a 20 mUI/mL. Con esta única determinación de insulina basal se diagnosticaron sólo un 15%, cifra similar a la obtenida cuando se consideró los valores de insulina a los 60 min.

Al comprobar que el HOMA es un método fiable para el diagnóstico del hiperinsulinismo, puesto que muestra resultados muy parecidos a la PTOG, se decidió relacionar el HOMA con diferentes parámetros clínicos o biológicos, muchos de ellos característicos del ovario poliquístico.

Si comparamos los valores del HOMA en función del ciclo de las pacientes, se observa como las que presentan oligomenorrea/amenorrea tienen valores más altos de HOMA que las que presentan un ciclo normal.

También se comparó la relación de hiperinsulinémicas diagnosticadas mediante HOMA con el IMC

(tabla 4) y se observó un aumento de hiperinsulinismo en las pacientes con sobrepeso y obesidad respecto a las que presentan un peso dentro de límites normales. Un 90% de pacientes con peso normal tenían un índice HOMA normal. El hiperinsulinismo afecta a un 23% de pacientes con sobrepeso y a un 40% de las obesas, respecto al 10% de las que tienen un IMC normal.

Otra característica del ovario poliquístico es la disminución de la SHBG y, por ello, se relacionó el número de pacientes con la alteración de esta proteína transportadora con el número de pacientes con hiperinsulinismo. Un 81% de las pacientes con hiperinsulinismo presentan una disminución de la SHBG, respecto a un 19% que la mantienen en rango normal. Estos resultados fueron estadísticamente significativos, lo que corrobora la relación entre el síndrome del ovario poliquístico, hiperandrogenismo e hiperinsulinismo.

Para estudiar el valor del índice QUICKI en el diagnóstico de hiperinsulinismo, se aplicaron los mismos cálculos que los presentados anteriormente para el índice HOMA. La prevalencia de pacientes hiperinsulinémicas diagnosticadas mediante QUICKI fue de 40,7%, porcentaje significativamente mayor al observado con el HOMA (tabla 5).

Tabla 4

Distribución del HOMA en función del índice de masa corporal

		Hiperins. con HOMA		Total
		NO	SI	
IMC	Normal	437 (90%)	52 (10%)	489
	Sobrepeso	160 (77%)	48 (23%)	208
	Obesidad	90 (60%)	62 (40%)	152
Total		687	162	849

Tabla 5

Comparación de pacientes diagnosticadas de hiperinsulinismo mediante QUICKI y mediante HOMA

		Hiperins. con HOMA		Total
		NO	SI	
Hiperins. con QUICKI	SI	211 (13,7%)	409 (26,5%)	620
	NO	909 (59%)	11 (0,71%)	920
Total		1120	420	1540

Un 26,5% del total de las pacientes presentan ambos índices alterados y un 59% son catalogadas como no hiperinsulinémicas con ambas fórmulas matemáticas. Hay un 13,7% de pacientes que con el QUICKI serían hiperinsulinémicas pero con el HOMA no y un 0,71% que tendrían un HOMA alterado pero un QUICKI normal.

Se analizó también la posible relación entre el QUICKI y el IMC. Con peso normal hay un 20% que se diagnosticarían de hiperinsulinémicas con el índice QUICKI, un 37% de sobrepeso y un 61% con obesidad. Por tanto, al ser estos resultados estadísticamente significativos, se comprueba que, al igual que con el HOMA y la PTOG, existe una relación entre el índice QUICKI y el IMC.

Por último se analizó también la relación entre el QUICKI y la SHBG. Hay un 75% de pacientes hiperinsulinémicas que presentan una SHBG <40 nmol/L, respecto a un 25% que mantiene cifras normales de dicha proteína

rinsulinémicas que presentan una SHBG <40 nmol/L, respecto a un 25% que mantiene cifras normales de dicha proteína

Con el fin de analizar la correlación entre el HOMA y las determinaciones de insulina basales y en todos los puntos de la PTOG, se realizó un análisis bivariado para calcular el coeficiente de correlación de Pearson y la existencia de relaciones significativas entre ellas. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Como puede observarse, el índice HOMA guardó una correlación positiva y significativa con todas las determinaciones de insulina de la PTOG.

Finalmente, se realizó un análisis de correlación entre el índice HOMA y diferentes variables clínicas y analíticas, así como entre los otros modelos matemáticos utilizados para diagnosticar el hiperinsulinismo, observando que no existe correlación significativa con

Tabla 6

Análisis bivariado para la correlación entre el HOMA y los distintos valores de insulina de la curva

	HOMA	Ins 0	Ins 15	Ins 30	Ins 60	Ins 120	Ins 180
HOMACorrelación							
Pearson	1	,964(**)	,444(**)	,473(**)	,485(**)	,479(**)	,502(**)
Sig. (2-tailed)	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
N	1541	1540	868	1384	1455	1470	1421
Ins 0'Correlación							
Pearson	,964(**)	1	,487(**)	,498(**)	,503(**)	,480(**)	,491(**)
Sig. (2-tailed)	,000	.	,000	,000	,000	,000	,000
N	1540	1540	868	1384	1454	1470	1421
Ins 15'Correlación							
Pearson	,444(**)	,487(**)	1	,808(**)	,643(**)	,515(**)	,430(**)
Sig. (2-tailed)	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000
N	868	868	868	859	857	857	850
Ins 30'Correlación							
Pearson	,473(**)	,498(**)	,808(**)	1	,746(**)	,591(**)	,485(**)
Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000
N	1384	1384	859	1384	1365	1367	1347
Ins 60'Correlación							
Pearson	,485(**)	,503(**)	,643(**)	,746(**)	1	,733(**)	,620(**)
Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	.	,000	,000
N	1455	1454	857	1365	1455	1436	1400
Ins 120'Correlación							
Pearson	,479(**)	,480(**)	,515(**)	,591(**)	,733(**)	1	,795(**)
Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000
N	1470	1470	857	1367	1436	1470	1407
Ins 180'Correlación							
Pearson	,502(**)	,491(**)	,430(**)	,485(**)	,620(**)	,795(**)	1
Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.
N	1421	1421	850	1347	1400	1407	1421

** p< 0.01

la edad, pero sí con el IMC, los niveles de SHBG y LH medidos al inicio de la fase folicular y el cociente glucosa/insulina y el índice QUICKI (tabla 7).

DISCUSIÓN

El SOP es una disfunción endocrino-metabólica de etiología no bien establecida y alta prevalencia (4-7%) entre la población femenina premenopáusica (7). Se asocia a patologías potencialmente graves, por lo que son imprescindibles el diagnóstico y el tratamiento precoz de este síndrome, a fin de evitar sus complicaciones a largo plazo, como la Diabetes mellitus, la hipertensión arterial, alteraciones del perfil lipídico, de la función endotelial y de la coagulación sanguí-

nea, así como el cáncer ginecológico, fundamentalmente de endometrio. En general se admite que las mujeres con SOP tienen 5-10 veces más riesgo de padecer diabetes independientemente del origen étnico (8). Otra característica observada en pacientes con SOP es un cierto grado de resistencia a la insulina cuando se la compara con pacientes control de su mismo peso.

Asimismo, existe una relación directa entre hiperinsulinismo e hiperandrogenismo (9), que a su vez es el responsable de los signos y síntomas que caracterizan a las pacientes que experimentan el síndrome: acné, hirsutismo, alopecia y disfunción ovulatoria (10).

Clínicamente, la resistencia a la insulina se define como la incompetencia de una determinada concentración de insulina para conseguir el control de la glu-

Tabla 7

Análisis bivariado para la correlación entre el HOMA y distintos parámetros relacionados con el SOP y con el QUICKI

		HOMA	IMC	Edad	G/I	LH	SHBG	QUICKI
HOMA	Correlación							
	Pearson	1	,265(**)	-,009	-,441(**)	-,076(**)	-,165(**)	-,458(**)
	Sig. (2-tailed)	.	,000	,730	,000	,007	,000	,000
	N	1541	849	1534	1540	1250	478	1540
IMC	Correlación							
	Pearson	,265(**)	1	-,029	-,231(**)	-,081(*)	-,397(**)	-,260(**)
	Sig. (2-tailed)	,000	.	.	,395	,000	,038	,000
	N	849	849	847	848	662	224	848
Edad	Correlación							
	Pearson	-,009	-,029	1	,047	-,051	,023	,034
	Sig. (2-tailed)	,730	,395	.	,068	,073	,615	,178
	N	1534	847	1534	1533	1246	474	1533
G/I	Correlación							
	Pearson	-,441(**)	-,231(**)	,047	1	,050	,150(**)	,679(**)
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,068	.	,076	,001	,000
	N	1540	848	1533	1540	1250	478	1540
LH	Correlación							
	Pearson	-,076(**)	-,081(*)	-,051	,050	1	,123(**)	,079(**)
	Sig. (2-tailed)	,007	,038	,073	,076	.	,008	,005
	N	1250	662	1246	1250	1250	468	1250
SHBG	Correlación							
	Pearson	-,165(**)	-,397(**)	,023	,150(**)	,123(**)	1	,143(**)
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,615	,001	,008	.	,002
	N	478	224	474	478	468	478	478
QUICKI	Correlación							
	Pearson	-,458(**)	-,260(**)	,034	,679(**)	,079(**)	,143(**)	1
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,178	,000	,005	,002	.
	N	1540	848	1533	1540	1250	478	1540

** p< 0.01

* p< 0.05

cemia. La resistencia a la captación de glucosa estimulada por la insulina es un fenómeno relativamente frecuente, pero se trata únicamente de un componente de un proceso denominado antiguamente síndrome X (11), y que ahora se denomina síndrome metabólico. Se define el síndrome metabólico como un conjunto complejo de varios factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

En relación a qué ocurre primero, si la hiperinsulinemia o el hiperandrogenismo, la mayor parte de los datos indica que la hiperinsulinemia es el factor principal. Aunque la secreción excesiva de andrógenos da lugar a resistencia a la insulina, la mayoría de evidencias señalan que es el hiperinsulinismo el que desencadena el hiperandrogenismo (12, 13). Puede admitirse que la obesidad puede ser causa de hiperinsulinismo o agravar el preexistente.

La hiperinsulinemia origina hipertensión y aumenta el riesgo de enfermedad coronaria (14,15). La resistencia a la insulina se asocia además a un aumento de los triglicéridos y reducción de los valores de colesterol HDL, lo que constituye una potente combinación que favorece la enfermedad coronaria (16). La hiperinsulinemia y el SOP también se asocian a una mayor producción de inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 (PAI-1) (17). La alteración de la fibrinólisis puede producir anomalías en el tejido vascular relacionadas con vasculopatía, y el incremento de las concentraciones de PAI-1 guarda relación con un mayor riesgo de enfermedad coronaria. La resistencia a la insulina puede ser un factor más importante que los andrógenos para determinar el perfil de lipoproteínas anormal en mujeres afectas de SOP con sobrepeso. Incluso en mujeres anovuladoras delgadas, la presencia de hiperinsulinemia se asocia de manera independiente a un incremento del riesgo cardiovascular¹⁸. La hiperinsulinemia puede ser un factor que contribuye a mayor riesgo de cáncer endometrial en estas pacientes al aumentar la actividad de IGF-1 en el endometrio.

Se debe advertir a las mujeres anovuladoras con hiperandrogenismo e hiperinsulinemia de su mayor riesgo de futura diabetes mellitus y que, además, la edad de comienzo es aproximadamente 30 años más baja que en la población general (19). No es sorprendente que estas pacientes tengan más probabilidades de experimentar problemas de tolerancia a la glucosa en el embarazo. Es apropiado, y de hecho esencial, vigilar la tolerancia a la glucosa con pruebas periódicas de sobrecarga de glucosa.

Por todo ello, se debe ser muy estricto al diagnosticar a una mujer de SOP puesto que no sólo se le da una explicación a los síntomas que presentara la pa-

ciente (hirsutismo, ciclos alterados, acné, problemas de fertilidad...) sino que, además, se la está englobando en una patología endocrino-metabólica muy compleja con unas repercusiones a largo plazo muy importantes.

El ginecólogo debe ser capaz de ver a su paciente en conjunto y, por tanto, incidir también en el tratamiento del síndrome metabólico que puede presentar junto con el SOP.

El diagnóstico del hiperinsulinismo, al igual que el del SOP, es complejo. Su "gold standard" es el clamp euglicémico-hiperinsulinémico. Desde hace años se intenta encontrar un método sencillo y fiable que ofrezca resultados lo más parecidos posibles al "clamp" y con una relación coste-beneficio aceptable. En este sentido, Straczowski et al (20). compararon el "clamp" con diferentes índices matemáticos (entre ellos el HOMA y el QUICKI) con el fin de evaluar si podían ser utilizados de forma fiable en estudios amplios con el fin de facilitar el diagnóstico de hiperinsulinismo y resistencia a la insulina. Concluyeron que es posible utilizarlos con elevada fiabilidad en estudios poblacionales. Bemardita Blümel et al. (21) hicieron una revisión exhaustiva con muchos criterios restrictivos debido al gran volumen de publicaciones al respecto con la que llegaron a la conclusión de que el HOMA presenta una buena correlación con el "clamp" y que varía en función del IMC, presentando una asociación más fuerte en pacientes obesas o con sobrepeso.

Este estudio se diseñó con el fin de evaluar la eficiencia para el diagnóstico de hiperinsulinismo en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos de diferentes índices matemáticos basados en cálculos que relacionan la glucosa con la insulina basal. En él ha quedado demostrado de forma estadísticamente significativa que las pacientes con síndrome del ovario poliquístico presentan una mayor tendencia al hiperinsulinismo y que éste guarda relación con la obesidad y con el hiperandrogenismo, aunque no con la edad. Si se clasifican a estas pacientes en función del IMC se observa que a medida que aumentan de peso aumenta el hiperinsulinismo (sólo un 10% de las pacientes con peso normal presentan hiperinsulinismo, mientras que es de un 23% en las que tienen sobrepeso y llega al 40% en las obesas). Estos resultados aparecen tanto si se diagnostica alteración en el metabolismo de la glucosa con la PTOG, como hiperinsulinismo con HOMA y con QUICKI.

En los últimos años han sido descritos importantes hallazgos bioquímicos que tratan de explicar la fisiopatología de este trastorno. En el ovario se encuentran presentes algunos receptores para la insulina y el IGF-

1. La secreción de andrógenos de células teca-les cultivadas en presencia o no de LH aparece ampliada por el aporte de insulina o de IGF-1. En estados de hiperinsulinismo observados en algunas formas de SOP, concentraciones elevadas de insulina, así como tasas elevadas de IGF-1 total o libre podrían asociarse sinérgicamente a la LH para hiperestimular la producción androgénica de las células del estroma y de la teca. El hiperinsulinismo contribuye también al hiperandrogenismo mediante la disminución de la producción hepática de TeBG (testosterone binding protein).

Por todo ello, parece lógico pensar que si tratamos el hiperinsulinismo conseguiríamos revertir muchos de los síntomas del SOP sin necesidad de recurrir a tratamientos agresivos o con fármacos caros (inducción de la ovulación, "drilling" ovárico...). En el SOP la metformina ha sido utilizada tanto en pacientes obesas como delgadas (22-24). La metformina es una biguanida utilizada en el manejo de pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente, capaz de aumentar la sensibilidad insulínica, normalizando las glicemias sin riesgo de hipoglucemia (25, 26). Conociendo la importancia de la insulino-resistencia en la génesis de esta patología, han surgido estudios que refieren que esta biguanida es capaz de disminuir el hiperandrogenismo ovárico, mejorando los parámetros metabólicos endocrinos y reproductivos de las pacientes (30, 27, 28, 29). Sin embargo, algunos investigadores refieren que estos mismos efectos podrían obtenerse con la disminución de peso, que ocasionalmente suele asociarse al uso de este fármaco (27, 30, 31, 32).

Para concluir se podría decir que la PTOG en mujeres con SOP pone de manifiesto alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado que son más evidentes en pacientes obesas. La prevalencia de hiperinsulinismo guarda una correlación significativa negativa con la SHBG y positiva con el IMC. El índice HOMA es el modelo matemático que más se aproxima al diagnóstico de hiperinsulinismo realizado con una PTOG, por lo que puede considerarse prueba de elección para su estudio en series amplias de pacientes, puesto que ha demostrado que es la prueba más eficiente para diagnosticar el hiperinsulinismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Asís R.:** Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of southeastern United States; a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078-3082.

2. **Franks S.:** Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853-861.
3. **Mather KJ, Kwan F, Corenblum B.:** Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 2000; 73: 150-6.
4. **Obregón O, Castro J, Lares M.:** Evaluación y comparación de la sensibilidad insulínica por dos modelos matemáticos: Homeostasis Model Assessment (HOMA) y Quantitative Insulin-sensitivity Check Index (QUICKI).
5. **Katz A, Nambi SS, Mather K, 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 Jul; 85(7): 2402-10.
6. **Rabasa-Lhorré R, Bastard JP, Jan V, Ducluzeau PH, Andreelli F, Guebre F, Bruzeau J, Louche-Pellissier C, Maltrepiere C, Peyrat J, Chagné J, Vidal H, Laville M.:** Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp than other fasting-based index of insulin sensitivity in different insulin-resistant states. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Oct; 88(10): 4917-23.
7. **Asunción M, Calvo RM, San Millán JM, Sancho J, Ávila S, Escobar-Morreale HF.:** Prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 2434-8.
8. **Ovalle F, Azziz R.:** Insulin Resistance, Polycystic Ovary Syndrome and type 2 Diabetes Mellitus. *Fertility and Sterility.* 2002; 77(6): 1095-105.
9. **Burghen C, Givens J, Kitabchi A.:** Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980; 50: 113 - 6.
10. **Checa Vizcaino M, Espinós Gomez JJ, Matorras Weining R.:** Síndrome del ovario poliquístico. *Editorial medica panamericana.*
11. **Reaven G.:** Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37: 1595-607.
12. **Elkind-Hirsch KE, Valdes CT, McConell TG, Malinak LR.:** Androgen responses to acutely increased endogenous insulin levels in hyperandrogenic and normal cycling women. *Fertil Steril* 1991; 55: 486.
13. **Smith S, Ravnika VA, Barbieri RL.:** Androgen and insulin response to an oral glucose challenge in hyperandrogenic women. *Fertil Steril* 1987; 48: 72.
14. **Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM.:** Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3574.
15. **Reaven GM, Lithell H, Landsberg L.:** Hypertension and associated metabolic abnormalities- the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *New Engl J Med* 1996; 334: 374.

16. **Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PH, Stern MP.:** Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715.
17. **Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs H.:** Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 623.
18. **Mather KJ, Kwan F, Corenblum B.:** Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 2000; 73: 150.
19. **Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A.:** Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165.
20. **Strackowski M, Stepien A, Kowalska I, Kinalska I.:** Comparison of simple indices of insulin sensitivity using the euglycemic hyperinsulinemic clamp technique. *Med Sci Monit.* 2004 Aug; 10(8): CR480-4.
21. **Bernardita Blümel M, Mariana Flores F, Jose Antonio Gonzalez G, Jose Antonio Arraztoa V.:** ¿Es el HOMA un instrumento adecuado para el diagnóstico de insulino-resistencia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico? *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005; 70(5): 346-351.
22. **Sir-Petermann, Alba, Castillo, Muñoz, Cortínez, Maliqueo, Calvillán:** Síndrome de ovario poliquístico: relación entre sensibilidad tisular a la insulina, secreción de LH y cambios morfofuncionales ováricos. *Rev Méd Chile* 1998; 126: 1049.
23. **Nestler JE, Jakubowicz DJ.:** Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17a activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997; 82(12): 4075-79.
24. **Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A.:** Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores and pregnancy rates in clomiphene citrate resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 101-06.
25. **Lord JM, Flight IH, Norman RJ.:** Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 237: 951-55.
26. **McCarthy EA, Walker SP, McLachlan K.:** Metformin in obstetric and gynecologic practice: A review. *Contemporary Ob/Gyn* 2004; 59(2): 118-27.
27. **Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE.:** Metformin increase the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *USA: Fertil Steril* 2001; 75(2): 310-5.
28. **Seale FG, Robinson RD, Neal GS.:** Association of metformin and pregnancy in the polycystic ovary syndrome. A report of three cases. *J Reprod Med* 2000; 45(6): 507.
29. **De Leo V, La Marca A, Ditto A, Morgante G, Cianci A.:** Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72(2): 282-85.
30. **Velásquez E, Acosta A, Mendoza SG.:** Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 90(3): 392-94.
31. **Luorno MJ, Nestler JE.:** The polycystic ovary syndrome: treatment with insulin sensitizing agents. *Diabetes, Obesity Metabolism* 1999; 1: 127-36.
32. **Barbieri RL.:** Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2002; 101: 785-93.