



UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
NÚCLEO DE SUCRE  
ESCUELA DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

ASOCIACIÓN ENTRE INSULINORRESISTENCIA Y HORMONAS SEXUALES  
EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS  
(Modalidad: Investigación)

CIGRITH DEL VALLE RIVAS MARCANO

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA  
OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADA EN BIOANÁLISIS

CUMANÁ, 2008

ASOCIACIÓN ENTRE INSULINORRESISTENCIA Y HORMONAS SEXUALES  
EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

APROBADO POR:

---

Prof. Henry A. De Freitas F.  
Asesor Académico

---

---

## INDICE

<b>DEDICATORIA .....</b>	<b>i</b>
<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>ii</b>
<b>LISTA DE TABLAS .....</b>	<b>iv</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>v</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>9</b>
Muestra poblacional.....	9
Normas éticas de las investigaciones biomédicas en seres humanos.....	9
Criterios de inclusión .....	10
Criterios de exclusión.....	10
Recolección de la muestra.....	10
Determinación de glicemia .....	11
Determinación de insulina.....	11
Determinación de la resistencia insulínica.....	12
Determinación de estradiol .....	12
Determinación de testosterona .....	13
Determinación de progesterona.....	14
Determinación de hormona luteinizante (LH) .....	15
Determinación de hormona folículo estimulante (FSH).....	16
Análisis estadístico.....	16
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>18</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>27</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>28</b>

**BIBLIOGRAFÍA..... 29**  
**ANEXOS ..... 36**

## DEDICATORIA

Las tres mujeres que han guiado mi vida a lo largo de este camino y sin las cuales no sería posible lograr esta meta.

Isabel María Marcano, mi abuela, pilar y base firme de mi familia, gracias por las enseñanzas y valores que me inculcaste *chocha* porque tú hiciste de mí la mujer que soy hoy.

Belen Isabel Marcano, mi madre, mi padre, mi hermana, mi amiga, mi cómplice, gracias mama, por tu dedicación, tu esfuerzo, tu vida; siempre vivirás en mí, este logro es para tí, lograste hacer dos maravillosos seres humanos que te adorarán siempre.

María Providencia Rivas, mi tía, el apoyo silencioso que siempre esta ahí y que también colocó su grano de arena para que esta meta sea una realidad, gracias *polle* por el amor y la paciencia que nos dedicas día a día.

También le dedico este triunfo a mi hermano la fuerza y fortaleza de mi vida, a la india, el hombro que siempre esta ahí y por último a la alegría y esperanza de mi pequeño universo, un delfín travieso que ilumina mi vida.

## AGRADECIMIENTOS

A

Dr. Henry De Freitas por aceptar asesorarme, por su tiempo y confianza.

Dr. Victor Cedeño por su tiempo y su paciencia y por prestarme un poco de sus conocimientos.

Las Licdas. Luz Mujica y Luzbelys Hernández por sus consejos, su tiempo, su aliento, sin ustedes amigas esto no sería posible, mil gracias.

Al personal del servicio de endocrinología, historias médicas y del laboratorio del Hospital tipo I “Dr. David Espinoza Rojas” por la ayuda brindada en el proceso de recolección de muestras.

Las mujeres que me permitieron tomarlas como muestra poblacional en este estudio.

La Universidad de Oriente por brindarme la oportunidad de hacerme profesional en sus aulas.

La Licda. Inés Rojas y el Sr. Antonio Moreno por el apoyo brindado para realizar este estudio.

La Licda. Orayma Hernandez y su esposo por su cariño, sus consejos y la confianza que me han brindado.

Mi familia, mis tías y tíos, mis primos, amigos, compañeros de clases y de residencia, por los consejos el apoyo y la solidaridad que me han brindado.

Las familias Hernandez-Jimenez y Carmona-Malavé, por acogerme en su seno como un miembro más, el cariño que me brindan es bien retribuido vean en mí una hija.

Por último, quiero dedicar un agradecimiento a la memoria de la persona que persuadió a mi madre para que me inscribiera en la escuela y así empezó este maravilloso y fascinante mundo del aprendizaje.

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Frecuencia de las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos, según la presencia o no de insulinoresistencia, que asistieron al servicio de endocrinología del Hospital tipo I “Dr. David Espinoza Rojas” de la población de Salamanca del estado Nueva Esparta.....	18
Tabla 2. Asociación entre los niveles de testosterona y la resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, que asistieron al servicio de endocrinología del Hospital tipo I “Dr. David Espinoza Rojas” de la población de Salamanca, del estado Nueva Esparta.....	20
Tabla 3. Asociación entre los niveles de Progesterona y la resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, que asistieron al servicio de endocrinología del Hospital tipo I “Dr. David Espinoza Rojas” de la población de Salamanca, del estado Nueva Esparta.....	21
Tabla 4. Asociación entre Estradiol y la resistencia insulínica en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, que asistieron al servicio de endocrinología del Hospital tipo I “Dr. David Espinoza Rojas” de la población de Salamanca, del estado Nueva Esparta.....	22
Tabla 5. Asociación entre los niveles de LH y la resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, que asistieron a la Consulta de endocrinología del Hospital tipo I “Dr. David Espinoza Rojas” de la población de Salamanca, del estado Nueva Esparta.....	23
Tabla 6. Asociación entre los niveles de FSH y la resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, que asistieron a la Consulta de endocrinología del Hospital tipo I “Dr. David Espinoza Rojas” de la población de Salamanca, del estado Nueva Esparta.....	23
Tabla 7. Asociación entre antecedentes familiares de diabetes y la resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, que asistieron a la Consulta de Endocrinología del Hospital tipo I “Dr. David Espinoza Rojas” de la población de Salamanca, del estado Nueva Esparta.....	24
Tabla 8. Índices de correlación entre las variables estudiadas en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos que asistieron al servicio de endocrinología del Hospital tipo I “Dr. David Espinoza Rojas” de la población de Salamanca del estado Nueva Esparta.....	26



## RESUMEN

Con el propósito de establecer la asociación entre insulinoresistencia y hormonas sexuales en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, se determinaron, en 40 pacientes con edades comprendidas entre 18 y 33 años, los niveles de glicemia, insulina, testosterona, hormona luteinizante, hormona folículo estimulante, estradiol y progesterona. La glicemia fue valorada por el método colorimétrico de Trinder, mientras que las pruebas hormonales se realizaron por la técnica de microElisa y los datos obtenidos fueron analizados mediante la prueba Chi-cuadrado y correlación lineal múltiple. Del total de pacientes evaluadas la mayor frecuencia (60%) mostró insulinoresistencia. No se encontró asociación estadística significativa ( $p > 0,05$ ) entre la insulinoresistencia y las hormonas sexuales; sin embargo, se observó una correlación positiva altamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre la resistencia a la insulina y la testosterona (el aumento de la insulina va paralelo al aumento de los niveles de testosterona). Ello sugiere que la insulinoresistencia presente en estas pacientes, es la probable causa del desarrollo del síndrome de ovarios poliquísticos.

**Palabras o frases claves:** Hiperandrogenismo, insulinoresistencia, síndrome de ovarios poliquísticos

## INTRODUCCIÓN

El hiperandrogenismo representa la primera causa de consulta endocrinológica en mujeres que cursan la edad reproductiva e incluye en su contexto clínico la presencia de obesidad, irregularidades menstruales, anovulación crónica, acné, hirsutismo, seborrea, acantosis nigricans y alopecia. La mayoría de estos casos se relacionan con un trastorno de la función ovárica conocido como síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) (Pellicer y cols., 1998). El SOP o síndrome de Stein-Levental es una entidad caracterizada por un desorden en la foliculogénesis asociado a una mayor tendencia en la secreción de andrógenos, que puede manifestarse con anovulación, infertilidad, oligomenorrea, obesidad, hirsutismo, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y dislipidemia. En esta patología el exceso de andrógenos se origina principalmente en el ovario, no obstante, también puede presentarse un incremento de andrógenos adrenocorticales (Guzick, 1998). En las mujeres con SOP, se reclutan múltiples folículos a partir de la cohorte de folículos en vías de maduración, pero el desarrollo se detiene en la etapa de 4-6 milímetros y la atresia es el resultado inevitable. En los folículos sanos se producen andrógenos y estrógenos, al comenzar la atresia, la producción de estrógenos declina, pero la de andrógenos se mantiene (Kelley y cols., 1990).

Los andrógenos son moléculas que provienen del colesterol y están conformados por 19 átomos de carbono. De acuerdo a su composición estructural deriva la potencia metabólica; es decir, si presentan un doble enlace en la posición 5,6 y un grupo hidroxilo en el carbono 3, son andrógenos débiles, mientras que los de mayor potencia se caracterizan por poseer un grupo cetónico en la posición 3 y el doble enlace en la posición 4,5 (Azziz, 1996). Como principales andrógenos se pueden señalar: la testosterona, dehidrotestosterona, androstenediona y la

dehidroepiandrosterona y su metabolito sulfatado, dehidroepiandrosterona sulfato, los cuales son secretados por la corteza adrenal y los ovarios y, por otra parte, derivan de la conversión de ciertos esteroides en el hígado y tejidos periféricos, tejido adiposo, músculo, piel, entre otros. Del total de testosterona, el 50% proviene de la conversión periférica de la androstenediona, mientras el resto es producido en partes iguales por los ovarios y las glándulas adrenales; sin embargo, el 90% de la dehidroepiandrosterona y el 99% del sulfato de dehidroepiandrosterona son producidos por la corteza adrenal (Azziz, 1996).

El hiperandrogenismo en la mujer se manifiesta con alteraciones menstruales, hirsutismo, y menos frecuentemente, con virilización. Esta condición está presente, entre otras patologías, en el SOP que es la endocrinopatía más frecuente en la mujer. Su incidencia varía entre el 4 a 7% de la población femenina. El SOP se define como hiperandrogenismo funcional de origen ovárico, caracterizado por disfunción ovulatoria, trastornos menstruales, infertilidad, hirsutismo, obesidad y resistencia a la insulina (Diamanti y cols., 1999; Asunción y cols., 2000; Traymor, 2000).

Es muy difícil establecer la prevalencia del SOP, ya que depende de los criterios diagnósticos utilizados para su caracterización, si se toman en cuenta los últimos criterios aceptados, en los que se ha destacado el aspecto ecográfico de los ovarios se corre el riesgo de realizar diagnósticos en exceso (Swanson, 1981). Por ello, es fundamental distinguir entre ovario poliquístico y el SOP, ovario poliquístico es un fenotipo esencial que aparece en todas las pacientes con SOP, en muchas pacientes normales, en muchas niñas y en una proporción de pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico. Los ovarios poliquísticos son una característica ecográfica morfológica que se detecta en mujeres con ciclos menstruales normales en las cuales no existen signos de hiperandrogenismo. En el SOP existe una morfología ecográfica ovárica típica de una mujer que presenta irregularidades menstruales

(usualmente pero no exclusivamente oligomenorrea) y síntomas derivados de hiperandrogenismo y obesidad (Checa y cols., 2007).

El SOP está presente entre 5 y 7% de la población femenina en edad reproductiva, mientras que los ovarios poliquísticos aparecen en un 16 a 25% de la población sana. La hipótesis patogénica más aceptada en la actualidad indica que sobre los ovarios de morfología poliquística, la influencia de factores como la obesidad, estrés y disregulación dopaminérgica serían capaz en algunas pacientes de que se desarrollara el síndrome clínico en toda su expresión (Carmina y Lobo, 1999).

En el SOP se observan una serie de alteraciones hormonales y también metabólicas, a menudo relacionadas entre sí, que son las responsables de las manifestaciones clínicas a corto o largo plazo, desde este punto de vista conviene destacar tres aspectos: la secreción inadecuada de gonadotrofinas, el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina (Checa y cols., 2007).

Desde hace años se ha estudiado un exceso en la liberación de hormona luteinizante en las pacientes con SOP, observándose una inversión en la relación hormona folículo estimulante/hormona luteinizante. En la actualidad se sabe que más de un 50% de pacientes no presenta esta inversión, especialmente las obesas. Se han propuesto muchas razones para el aumento de la secreción de hormona luteinizante, que incluyen: un aumento en la frecuencia del pulso de la secreción de hormona liberadora de gonadotrofinas, incremento de la sensibilidad de la hipófisis a esta hormona, estimulación por parte de la insulina sobre la glándula hipofisiaria e incluso mecanismos de retroalimentación alterados de las hormonas esteroideas. Ninguna de estas hipótesis han explicado completamente la hipersecreción de hormona luteinizante, sin embargo, existe bastante evidencia de que ocurre de forma secundaria a la alteración de los mecanismos de retroalimentación entre hipófisis y ovario (Homburg y cols., 1988; Regan y cols., 1999).

Las características clásicas del SOP son la elevación de la 17-hidroxiprogesterona plasmática en respuesta al test de la hormona liberadora de gonadotropina y la supresión anormal de la testosterona libre por la dexametasona. Ambos hechos indican que en el SOP se produce un hiperandrogenismo ovárico funcional, el cual se explica por una anormal regulación de la síntesis de andrógenos ováricos y de estrógenos (Rivera y cols., 2003). Esta disregulación de la secreción de andrógenos parece ser el resultado de un estado hiperactivo de las células tecaes. Investigaciones recientes sugieren que la mayoría de los hiperandrogenismos surgen por la regulación anormal de la secreción androgénica tanto ovárica como suprarrenal y que el exceso de insulina está implicado en esta alteración funcional (Rosenfiel, 1997).

Uno de los aspectos más novedosos e interesantes en la fisiopatología del SOP, que se ha estudiado en los últimos diez años en un gran número de mujeres que padecen este síndrome, es la presencia de una insulinoresistencia. Como ya es conocido, la insulina es una hormona con un gran campo de acción (tejido adiposo, músculo, hígado, ovario, entre otros) y existen numerosas situaciones clínicas en las que está demostrada una resistencia a su actividad. La correlación entre el hiperandrogenismo y la respuesta exagerada de la insulina, se pesquisó por primera vez en 1980, cuando se efectuó el test de tolerancia a la glucosa a mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos en quienes se había observado un leve aumento de la glicemia (Moller y Flier, 1991).

Se define a la resistencia insulínica, como una disminución de la función biológica de la insulina, caracterizada por un nivel plasmático, mayor que el requerido para mantener la homeostasis metabólica; otros investigadores la definen como una respuesta subnormal en los órganos diana, lo que produce un incremento de los niveles circulantes de la hormona y una acción nociva en otros órganos. Se le

involucra en la etiología de enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias e hipertensión arterial (Acosta y cols., 2002).

La insulina es un polipéptido constituido por dos cadenas de aminoácidos enlazadas por puentes disulfuro, sintetizada en el retículo endoplásmico de las células beta de los islotes de Langerhans, en el páncreas. La molécula de insulina primariamente está formada por una sola cadena llamada preproinsulina, después que un fragmento de 23 aminoácidos es eliminado del carbono terminal de este péptido, la molécula se pliega y enlaza por puentes disulfuro generando proinsulina, en el retículo endoplásmico, esta molécula es dividida nuevamente, formando insulina que es secretada al torrente sanguíneo (Ganong, 1994; Guyton y Hall, 1997).

La secreción de insulina en las células beta-pancreáticas se encuentra regulada con precisión por la glucosa plasmática, su secretágeno más potente, sin embargo, factores como peso corporal del paciente, entre otros, regulan su secreción (Kahn, 1986; Owens, 1996).

Es evidente que cuando la respuesta de la insulina frente a un estímulo es insuficiente, es probable que, frente a una situación de mayor exigencia, se produzca una respuesta subnormal, que obligue al páncreas a producir mayor cantidad de insulina, por lo tanto, el hiperinsulinismo se origina porque existe un problema periférico no pancreático, que el organismo no puede resolver de otra manera, sino aumentando la producción de insulina. Esta situación es considerada como una respuesta adaptativa a un fenómeno de resistencia hormonal, en el cual se presenta una insuficiente degradación hepática (Dunaif, 1997; Toledo-Pimentel, 2005).

En el organismo la resistencia puede deberse a alteraciones del receptor de insulina, del sistema tirocinasa, que es intracitoplasmático, o del transporte de glucosa, concretamente, de glutación. La molécula de insulina, que se encuentra en

relación 1:1 con la glucosa a nivel extracelular, se une al transportador junto con una molécula de glucosa, y es este sistema el que ingresa a la célula; así es fácil entender, que los defectos se pueden presentar en estos tres puntos; los más importantes y frecuentes son los defectos a nivel del sistema tirocinasa, seguidos por los defectos de los receptores (Flier y cols., 1979).

El hiperinsulinismo acompañado de resistencia insulínica es un fenómeno fisiológico propio de la adolescencia, lo que explica la gran velocidad de crecimiento que se observa a esa edad, hasta 12 cm. por año en algunos varones. También es fisiológico en el embarazo, otra situación de crecimiento exagerado, durante la fase lútea del ciclo menstrual y en el envejecimiento. El hiperinsulinismo con insulinoresistencia causa dislipidemia, hipertensión arterial, enfermedad coronaria aterosclerótica, diabetes mellitus tipo 2, conocido como síndrome plurimetabólico; además, se ha demostrado que puede originar hiperandrogenismo (Flier y cols., 1979).

Investigaciones en la mujer han logrado establecer asociación entre insulinoresistencia, hiperandrogenismo y desarrollo de diabetes tipo 2 (Sandoval, 2002; Laaksone, 2004). Esta situación de resistencia a la insulina en el SOP contribuye al hiperandrogenismo y a la anovulación por estimulación de la síntesis ovárica y suprarrenal de andrógenos, lo que disminuye la secreción de proteínas transportadoras de hormonas sexuales por el hígado facilitando el incremento de andrógenos libres circulantes, lo que provoca, mediante una acción directa sobre el sistema hipotálamo-hipófisis, una alteración en la secreción de gonadotrofinas (Legro, 2000).

La resistencia a la insulina en el SOP se debe a un defecto en el receptor de ésta en el músculo, que afecta la captación de glucosa, prolongando sus niveles en sangre y estimulando secreción pancreática de insulina para compensar este defecto. Gracias

a la hiperinsulinemia compensatoria la glucosa es captada en forma casi normal por el músculo, de modo que las cifras de glucosa están normales, pero las de insulina se encuentran aumentadas. Por otra parte, la insulina actúa directamente en el ovario, estimulando la producción de testosterona en las células de la teca interna de los folículos del ovario, lo que origina el hirsutismo, la oligomenorrea, el acné, la relación cintura/cadera aumentada y la anovulación crónica e infertilidad secundaria. Además, esta hormona estimula la producción de estrógenos por las células endometriales de manera dosis dependiente, lo que facilita los eventos proliferativos del músculo y de las células endometriales, facilitando la aparición de cáncer endometrial (Goldzieher, 1981).

Con respecto al efecto que ejerce la insulina sobre el ovario poliquístico, se ha demostrado que esta hormona aumenta exageradamente en respuesta a la glucosa, y que la insulina y la testosterona tienen una relación directa y positiva. En un estudio *in vitro*, se demostró que la estimulación de cultivos de tejido ovárico con hormona luteinizante producía una elevación de la testosterona y de la androstenodiona en el ovario menor que la estimulación con insulina, es decir, que la producción de testosterona en respuesta a la insulina era mayor que la producción en respuesta a la hormona luteinizante (Jakubowicz, 2002). Otro estudio *in vitro*, realizado en células de la teca interna de ovarios poliquísticos, demostró que la adición de insulina producía aumento de testosterona, lo que no ocurría en células similares procedentes de ovarios normales. Esto llevó a pensar que la insulina actuaría por medio de un receptor especial, diferente del que existe en el músculo y que es dependiente de inositolglican; al agregar este compuesto se produjo un aumento de la testosterona similar al observado con la insulina. Así se demostró que la insulina actúa en el ovario por medio del receptor de inositolglican, lo que explica por qué en estas pacientes la insulina no actúa normalmente en el músculo y en cambio, es tan activa en el ovario. Lo que ocurre es que en el ovario utiliza un receptor que no es resistente a la insulina, a diferencia del receptor muscular, que sí lo es (Jakubowicz, 2002).



Cheviakoff y cols. (2004) evaluaron variables clínicas y metabólicas en 54 mujeres que consultaron por hirsutismo, irregularidad menstrual o infertilidad asociada a trastornos menstruales, encontrando que 24 de las mujeres estudiadas presentaron eumenorrea y 30 oligomenorrea. El 55,5% de éstas eran de peso normal, mientras que el 44,5% presentó sobrepeso u obesidad. En 59,3% de los casos existían antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 en familiares de primero y segundo grado. La testosterona total, la insulina basal, la insulina post sobrecarga y el modelo de valoración de homeostasis (HOMA, homeostasis model assessment) estaban elevados en el 20,4%, 40,7%, 9,3%, 50% y 30,6% de los casos, respectivamente.

El síndrome de ovarios poliquísticos se encuentra en el 75% de las mujeres con oligomenorrea y en el 73% de los casos de infertilidad por anovulación; además, se ha demostrado que es la patología de fondo en el 45% de los abortos que ocurren en los períodos tempranos del embarazo. Estas observaciones tienen su fundamento endocrino, en el aumento de la testosterona, la disminución de los estrógenos y progesterona y en los últimos años ha sido asociado con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria, lo que significa que estas pacientes están expuestas a un alto riesgo de complicaciones como la diabetes mellitus, enfermedad coronaria y alta probabilidad de padecer cáncer endometrial, enfermedades que requieren mayor atención que las afecciones estéticas que se puedan observar (hirsutismo, acné, obesidad, entre otros). En base a lo planteado anteriormente, surgió la inquietud de realizar un estudio cuyo objetivo consistió en establecer la asociación entre insulinoresistencia y hormonas sexuales, en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, asistidas en el servicio de Endocrinología del Hospital Tipo I “Dr. David Espinoza Rojas” de la población de Salamanca, del estado Nueva Esparta.

## **METODOLOGÍA**

### **Muestra poblacional**

Para llevar a cabo la parte experimental de la presente investigación se contó con un grupo de pacientes del sexo femenino en edad reproductiva (18-35 años), que asistieron al Servicio de Endocrinología del Hospital tipo I “Dr. David Espinoza Rojas” de la población de Salamanca, estado Nueva Esparta, durante los meses agosto-diciembre del año 2006.

### **Normas éticas de las investigaciones biomédicas en seres humanos**

Este estudio se realizó siguiendo las normas de bioética para la investigación en humanos propuestas en la declaración de Helsinki, por lo que se procedió a informar al paciente todo lo concerniente a la toma de muestra y análisis de la misma, el objetivo del estudio, beneficios, confidencialidad y discreción en la investigación (CIOMS, 1993; Penchaszadeh, 2002). Todo ello con la finalidad de proporcionar al paciente la mayor comodidad, bienestar y confianza en el estudio. Respecto a todo lo planteado anteriormente se le solicitó al paciente una autorización por escrito firmada consciente y voluntariamente (anexos 1 y 2).

### **Criterios de inclusión**

La selección de la población se realizó tomando en cuenta los siguientes criterios de inclusión: pacientes en edad reproductiva (18-35 años) con diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos.

### **Criterios de exclusión**

Fueron excluidas del estudio aquellas pacientes con terapia anticonceptiva, mujeres menopausicas, embarazadas y con diagnóstico de diabetes mellitus. Para ello se aplicó una encuesta clínico-epidemiológica (anexo 3). Además, se realizó la determinación de dehidroepiandrosterona sulfato para excluir hiperandrogenismo extraovarico

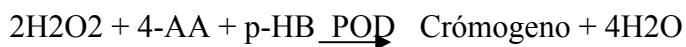
### **Recolección de la muestra**

A cada paciente se le tomó una muestra de sangre completa (5 ml) por venipunción manteniendo el estricto cuidado y la antisepsia correspondiente para así lograr obtener la muestra ideal (Slockbower y Blumenfeld, 1986). Las muestras fueron colocadas en un tubo seco y dejadas en reposo durante 10 a 15 minutos, luego de retraer el coágulo, se procedió a centrifugar a 5000 r.p.m. por 10 minutos, para obtener el suero y posteriormente realizar las determinaciones de la glicemia y pruebas hormonales.

## **Determinación de glicemia**

Este parámetro fue determinado por la técnica enzimática-colorimétrica de la casa comercial CHEMROY, basada en la aplicación del método de Trinder (1969), el cual se fundamenta, en que la glucosa presente en la muestra es oxidada enzimáticamente por la glucosa oxidasa (GOD) a ácido glucónico y peróxido de hidrógeno. Este último, en presencia de peroxidasa (POD) produce la copulación oxidativa del p-hidroxibenzoato (p-HB) con la 4-aminoantipirina (4-AA) dando lugar a la formación de un cromógeno, cuya absorbancia máxima a 505 nm resulta directamente proporcional a la concentración de glucosa presente en el suero del paciente (Kaplan y Pesce, 1991). Tomándose como valores de referencia los establecidos en el instructivo elaborado por la misma casa comercial, CHEMROY, siendo: 60-110 mg/dl.

El ensayo se basa en la siguiente reacción:



## **Determinación de insulina**

La insulina se determinó por el método de inmunoensayo enzimático colorimétrico de doble fase microElisa-BIOLINE, en el cual se dirigen dos anticuerpos monoclonales contra el determinante antigénico presente en la molécula de insulina. Durante la incubación, la insulina presente en la muestra reacciona con el anticuerpo antiinsulina conjugado y un anticuerpo antiinsulina en el punto final de la primera reacción. Posterior a esto se realizó un lavado para eliminar el exceso de

anticuerpo marcado. En una segunda incubación la enzima estreptavidina peróxidasa se une al anticuerpo antiinsulina conjugado. La formación del complejo anticuerpo antiinsulina-determinante antigénico de insulina-anticuerpo antiinsulina conjugado-estreptavidina peróxidasa se detecta por la reacción con el sustrato TMB y esta se pone de manifiesto por el desarrollo de un color azul, se detuvo la reacción al agregar solución stop que permite el cambio de color a amarillo y se leyó a 450 nm en un microlector de Elisa. El intervalo de referencia, propuesto en el kit de reactivos de la casa comercial BIOLINE, es de 2 a 25  $\mu$ IU/ml.

### **Determinación de la resistencia insulínica**

Para el cálculo del índice de resistencia a la insulina se utilizó el modelo matemático de valoración de homeostasis (HOMAIR), con la medición de glicemia en ayunas e insulina basal, mediante la siguiente ecuación matemática:

HOMAIR:  $\text{Insulinemia basal } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{Glicemia basal (mg/dl)]} / 405$  (Mathews y cols., 1985)

Valores mayores a 2,4 se consideran signo de resistencia a la insulina (Cheviakoff y cols., 2004).

### **Determinación de estradiol**

Para la determinación de estradiol (E2) se utilizó, el método de microElisa, el cual se fundamenta en el principio de unión competitiva entre E2 en la muestra y la enzima conjugada de rábano picante (E2-HRP) por una cantidad constante de anticuerpos de conejo anti-E2. Mediante esta técnica, los anticuerpos de cabra anti-E2, IgG fijados al pozo de reacción, fueron incubados con 25  $\mu$ l de estándares E2,

controles, muestras, 100  $\mu$ l de E2-HRP y 50  $\mu$ l anti-E2 de conejo a 37°C por 90 minutos. Durante la incubación, una cantidad determinada de E2-HRP compite con el E2 presente en el estándar, muestra y control por un número fijo de sitios del anticuerpo específico anti- E2. La enzima E2-HRP no unida fue removida de los pozos mediante lavados. Posteriormente, una solución de peróxido de hidrógeno/tetrametilbencidina (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/TMB) fue adicionada e incubada a temperatura ambiente por 20 minutos, lo que originó la formación de un color azul. La reacción de color es detenida con la adición de HCl 3N, y la absorbancia es medida espectrofotométricamente a 450nm. La intensidad del color formado es proporcional a la cantidad de enzima presente e inversamente proporcional a la cantidad de E2 sin fijar en el ensayo. Una curva estándar es obtenida por extrapolación de la concentración de los estándares versus la absorbancia de los mismos. La concentración de las muestras y controles es calculada a través de dicha curva estándar. Los valores de referencia utilizados son los propuestos por la casa comercial, fase ovulatoria: 30-100 pg/ml, fase folicular: 100-400 pg/ml, fase lutea: 60-150 pg/ml.

### **Determinación de testosterona**

Se aplicó el test EIA para la determinación de la testosterona, el cual se fundamenta en el principio de competitividad entre la testosterona presente en la muestra y la testosterona-HRP conjugada por una cantidad constante de anticuerpos de conejo anti-testosterona. En la incubación, el anticuerpo de conejo IgG-revestido se incubó con 10  $\mu$ l de estándares de testosterona, control, la muestra del paciente, 100  $\mu$ l de reactivo de testosterona-HRP conjugada y 50  $\mu$ l de reactivo de anticuerpos de conejo anti testosterona a 37°C durante 90 minutos. Durante la incubación, una cantidad fija de testosterona de HRP marcada compite con la testosterona endógena en el estándar, en la muestra, o en el suero de control de calidad por un número fijo

de sitios obligatorios del anticuerpo específico de testosterona. Así, la concentración de testosterona marcada disminuye mientras aumenta la del paciente. La testosterona que no se une a los anticuerpos es eliminada mediante lavados, luego se adiciona una solución de reactivo de TMB el cual es incubado a temperatura ambiente durante 20 minutos, teniendo como resultado el desarrollo de un color azul. La reacción de color se detiene con la adición de HCl 1N, y la absorbancia es medida espectrofotométricamente a 450nm. La intensidad del color formado es proporcional a la cantidad de testosterona presente en la muestra (Chen y cols., 1991). Valores de referencia en mujeres: 0,2-0,8 pg/ml.

### **Determinación de progesterona**

Se empleó el test EIA para la determinación de progesterona, el cual se fundamenta en el principio de competitividad entre la progesterona presente en la muestra y la progesterona-HRP conjugada por una cantidad constante de anticuerpos de conejo anti-progesterona. En la incubación, el anticuerpo de conejo IgG-revestido se incuba con 25 µl de estándares de progesterona, control, la muestra del paciente, 100 µl de reactivo de progesterona-HRP conjugada y 50 µl de reactivo de anticuerpos de conejo anti progesterona a temperatura ambiente (18-25°C) durante 90 minutos. Durante la incubación, una cantidad fija de progesterona HRP marcada compite con la progesterona endógena en el estándar, en la muestra, o en el suero de control de calidad para un número fijo de sitios obligatorios del anticuerpo específico de progesterona. Así, la concentración de progesterona marcada disminuye mientras aumenta la del paciente. La progesterona que no se une a los anticuerpos es eliminada mediante lavados, luego es agregada una solución de reactivo de TMB la cual es incubada a temperatura ambiente durante 20 minutos, teniendo como resultado la aparición de un color azul. El desarrollo del color se detendrá con la adición de HCl 1N, y la absorbancia es medida espectrofotométricamente a 450nm. La intensidad del

color formado es proporcional a la concentración de enzimas presente e inversamente proporcional a la cantidad de progesterona endógena presente en la muestra (Yen, 1991). Valores de referencia: 0,15-0,70 ng/ml, en fase folicular; 2,0-25,0 ng/ml fase lútea.

### **Determinación de hormona luteinizante (LH)**

Para la determinación de LH se utilizó un kit de microElisa de la casa comercial BIOLINE, el cual se basa en el principio de competitividad entre la LH presente en la muestra y la LH-HRP conjugada por una cantidad constante de anticuerpos de conejo anti-LH. En la incubación, el anticuerpo de conejo IgG-revestido se incubó con 25 µl de estándares de LH, control, la muestra del paciente, 100 µl de reactivo de LH-HRP conjugada a temperatura ambiente (18-25°C) durante 60 minutos. Durante la incubación, una cantidad fija de LH-HRP marcada compite con la LH endógena en el estándar, en la muestra, o en el suero de control de calidad para un número fijo de sitios obligatorios del anticuerpo específico de LH. Así, la concentración de LH marcada disminuye mientras aumenta la del paciente. La LH que no se une a los anticuerpos es eliminada mediante lavados, luego es agregada una solución de reactivo de TMB la cual es incubada a temperatura ambiente durante 20 minutos, teniendo como resultado la aparición de un color azul. El desarrollo del color se detendrá con la adición de HCl 1N, y la absorbancia es medida espectrofotométricamente a 450nm. La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de LH presente en la muestra. Se tomaron como valores de referencia los establecidos por la casa comercial correspondiente, siendo los siguientes: 21,9-56,5 mIU/mL, fase ovulatoria; 1,68-15,0 mIU/mL, fase folicular; 0,61-16,3 mIU/mL, fase lútea.



### **Determinación de hormona folículo estimulante (FSH)**

Se utilizó test EIA para la determinación de FSH, el cual se basa en el principio de competitividad entre la FSH presente en la muestra y la FSH-HRP conjugada por una cantidad constante de anticuerpos de conejo anti-FSH. En la incubación, el anticuerpo de conejo IgG-revestido se incubó con 50 µl de estándares de FSH, control, la muestra del paciente, 100 µl de reactivo de FSH-HRP conjugada a temperatura ambiente (18-25°C) durante 60 minutos. Durante la incubación, una cantidad fija de FSH-HRP marcada compite con la FSH endógena en el estándar, en la muestra, o en el suero de control de calidad para un número fijo de sitios obligatorios del anticuerpo específico de FSH. Así, la concentración de FSH marcada disminuye mientras aumenta la del paciente. La FSH que no se une a los anticuerpos es eliminada mediante lavados, luego es agregada una solución de reactivo de TMB la cual es incubada a temperatura ambiente durante 20 minutos, teniendo como resultado la aparición de un color azul. El desarrollo del color se detendrá con la adición de HCl 1N, y la absorbancia es medida espectrofotométricamente a 450nm. La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de FSH presente en la muestra. Se establecieron como valores de referencia los propuestos por la casa comercial correspondiente, siendo los siguientes: en fase ovulatoria de 8,0 a 22 mIU/mL; en fase folicular de 3,0 a 12 mIU/mL y en fase lútea de 2,0 a 12 mIU/mL.

### **Análisis estadístico**

Se realizó una estadística descriptiva basada en distribuciones porcentuales o frecuencias de las variables: niveles de hormonas sexuales con respecto a la insulinemia y resistencia insulínica, los cuales son presentados en gráficos. Además, se realizaron resúmenes estadísticos aplicando las pruebas: correlación lineal simple para determinar el grado de asociación entre los parámetros evaluados y Chi-

cuadrado, para asociar la insulinemia y resistencia insulínica con los valores de hormonas sexuales y la presencia o no de antecedentes familiares de diabetes, los cuales fueron presentados en tablas. Los datos obtenidos fueron sometidos a un nivel de confiabilidad del 95% (Sokal y Rohlf, 1979).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La tabla 1 muestra la distribución porcentual de pacientes insulinoresistentes y aquellos que no resultaron resistentes a la insulina, donde se refleja un mayor porcentaje de pacientes con insulinoresistencia.

Tabla 1. Frecuencia de las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos, según la presencia o no de insulinoresistencia, que asistieron al servicio de endocrinología del Hospital tipo I “Dr. David Espinoza Rojas” de la población de Salamanca del estado

Variable en estudio	N	%
No Insulinoresistentes	16	40
Insulinoresistentes	24	60
Total	40	100

Nueva Esparta.

n=muestra poblacional.

Estos resultados coinciden con la mayoría de los estudios realizados sobre este tema, los cuales confirman que la resistencia a la insulina es un hallazgo común en el SOP, desempeñando un papel importante en la patogénesis del mismo (Prevelic, 1997; Nestler y cols., 2000; René y cols.; 2003). En el SOP la resistencia a la acción de la insulina es secundaria a un defecto en la señalización posterior a la unión del receptor caracterizado por disminución en la actividad del fosfoinositol 3 quinasa asociada al receptor-1 que conlleva a una disminución del transportador de glucosa, glutatión y como consecuencia, una disminución en la captación de glucosa inducida por la insulina y excesiva fosforilación de los residuos serina en el receptor de insulina. Los sustratos del receptor de la insulina 1 y 2 se expresan normalmente en el ovario humano (Saltiel y Diver 1996). El receptor-1 se expresa en los folículos y la magnitud de su expresión aumenta con el crecimiento folicular, indicando con ello

que la insulina regula el crecimiento y función de las células granulosas. El receptor-2 se expresa predominantemente en las células de la teca interna de los folículos antrales.

En el SOP existe una expresión disminuida de los receptores-1 en las células granulosas y un aumento de la expresión de los receptores-2 no solo en las células de la teca sino también en todos los compartimientos de los folículos. La expresión alterada de los sustratos de receptores-1 en un estado de insulinoresistencia puede explicar la detención del crecimiento folicular y el aumento en la producción de andrógenos (Dunaif y cols., 1989, Rosenbaum y cols., 1993, Checa y cols; 2007).

En la tabla 2 se muestran los resultados de la prueba Chi-cuadrado para valores de testosterona en pacientes con síndrome de ovario poliquístico con respecto a la condición de resistencia insulínica, la cual arrojó una asociación estadísticamente no significativa. En la misma se observa que se obtuvo una mayor frecuencia (12/22) de pacientes insulinoresistentes que mostraban testosterona elevada en comparación con el grupo no resistente a la insulina (7/16). Aún cuando no se encontró asociación estadística significativa estos resultados nos demuestran que existe una tendencia a la asociación ya que el porcentaje más alto está en las pacientes resistentes con niveles elevados de testosterona.

Tabla 2. Asociación entre los niveles de testosterona y la resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, que asistieron al servicio de endocrinología del Hospital tipo I “Dr. David Espinoza Rojas” de la población de Salamanca, del estado Nueva Esparta.

Testosterona	No Resistente		Resistente		Total por filas	
	n	%	n	%	n	%
0,1 – 0,8	9	23,68	10	26,32	19	50,00
0,9 – 3,7	7	18,42	12	31,58	19	50,00
Total por columnas	16	42,11	22	57,89	38	100,00

$X^2 = 0,11$  NS con corrección de Yates;  $X^2(1;0,05) = 3,841$ , n=muestra poblacional.

El alto porcentaje (31,58%) de pacientes que presentan hiperandrogenismo, representado por los valores altos de testosterona, coinciden con los reportados por Chen y cols., en el 2007, quienes, encontraron igualmente niveles altos de testosterona en 138 mujeres jóvenes con SOP, correspondiendo con lo que se ha descrito sobre este complejo síndrome. Estas hormonas son importantes en las mujeres para la estimulación del crecimiento del vello corporal, la fuerza muscular, el balance positivo de nitrógeno y la libido, entre otros.

En concentraciones anormalmente elevadas, como en el SOP, pueden ejercer efectos masculinizantes, tales como: seborrea, calvicie, trastornos menstruales, clitoromegalia, engrosamiento del tono de la voz, desarrollo muscular, etc. La insulina ha mostrado un papel directo e indirecto en la hiperandrogenemia de las mujeres con SOP; de manera directa, aumentando la producción de andrógenos por las células de la teca, potenciando la acción de la LH sobre estas células, y de forma indirecta inhibiendo la síntesis de la globulina ligadora de hormonas sexuales, incrementando la proporción de testosterona libre que es biológicamente activa.

La hiperandrogenemia es responsable de la detención de la maduración folicular en los ovarios y, en consecuencia, de que los folículos presenten atresia antes de la aparición del folículo dominante, lo cual establece el mecanismo por el cual se produce la anovulación (Burghen y cols., 1980).

Los resultados de la prueba Chi-cuadrado para la asociación de la resistencia a la insulina y los niveles de progesterona y estradiol, se muestran en las tablas 3 y 4 respectivamente. En la misma se observa que no se encontró asociación estadística significativa.

Tabla 3. Asociación entre los niveles de Progesterona y la resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, que asistieron al servicio de endocrinología del Hospital tipo I “Dr. David Espinoza Rojas” de la población de Salamanca, del estado Nueva Esparta.

Progesterona	No Resistente		Resistente		Total por filas	
	n	%	n	%	n	%
0,2 – 1,9	2	6,06	4	12,12	6	18,18
2,0 – 25,0	14	42,42	13	39,39	27	81,82
Total por columnas	16	48,48	17	51,52	33	100,00

$X^2 = 0,14$  NS con corrección de Yates;  $X^2(1;0,05) = 3,841$ , n=muestra poblacional.

Tabla 4. Asociación entre Estradiol y la resistencia insulínica en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, que asistieron al servicio de endocrinología del Hospital tipo I “Dr. David Espinoza Rojas” de la población de Salamanca, del estado Nueva Esparta.

Estradiol	No Resistente		Resistente		Total por filas	
	n	%	n	%	n	%
19 – 59	10	25,00	14	35,00	24	60,00
151 – 351	6	15,00	10	25,00	16	40,00
Total por columnas	16	40,00	24	60,00	40	100,00

$X^2= 2,02$  NS con corrección de Yates,  $X^2(2;0,05)= 5,991$ , n=muestra poblacional.

Estos resultados coinciden con los presentados por Shi y cols. (2007), los cuales no encontraron diferencias significativas en los valores de estradiol y progesterona en un grupo de 876 mujeres con SOP. Se ha descrito que en el SOP los niveles de progesterona y estradiol se encuentran disminuidos (Hull, 1987; Zawdas, 1992; Franks, 1995). Estos resultados, se pueden explicar como consecuencia de los niveles altos de testosterona, LH y el alto porcentaje de resistencia insulínica, lo cual, lleva a la anovulación y esta a su vez causa una retroalimentación negativa en el ciclo hormonal provocando la disminución de aquellas hormonas, que están implicadas directamente en los cambios endometriales.

Las tablas 5 y 6 presentan los resultados de la prueba Chi-cuadrado para la asociación entre los valores de LH y FSH con la resistencia insulínica mostrando que no se encontró relación estadística significativa.

Tabla 5. Asociación entre los niveles de LH y la resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, que asistieron a la Consulta de endocrinología del Hospital tipo I “Dr. David Espinoza Rojas” de la población de Salamanca, del estado Nueva Esparta.

LH	No Resistente		Resistente		Total por filas	
	n	%	n	%	n	%
1,8 – 16,3	7	17,50	9	22,50	16	40,00
16,4 – 25,0	9	22,50	15	37,50	24	60,00
Total por columnas	16	40,00	24	60,00	40	100,00

$X^2 = 0,00$  NS con corrección de Yates;  $X^2(1;0,05) = 3,841$ . LH: hormona luteinizante, n=muestra poblacional.

Tabla 6. Asociación entre los niveles de FSH y la resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, que asistieron a la Consulta de endocrinología del Hospital tipo I “Dr. David Espinoza Rojas” de la población de Salamanca, del estado Nueva Esparta.

FSH	No Resistente		Resistente		Total por filas	
	n	%	n	%	n	%
3,0 – 12,0	8	20,00	13	32,50	19	47,50
12,1 – 121,0	8	20,00	11	27,50	21	52,50
Total por columnas	16	40,00	24	60,00	40	100,00

$X^2 = 0,00$  NS con corrección de Yates,  $X^2(1;0,05) = 3,841$ , FSH: hormona folículo estimulante, n=muestra poblacional.

En las pacientes con SOP, se observa niveles altos de LH y disminución de los de FSH, en un 30-40% de las mujeres que lo padecen, lo que define muchos de los signos y síntomas que lo caracterizan. Los resultados obtenidos se explican por los valores elevados de testosteronas, lo que origina el desbalance hormonal y con ello la anovulación que es una de las principales consecuencias del hiperandrogenismo. La LH estimula la producción de andrógenos en las células de la teca y la FSH estimula



la producción de estrógenos a partir de los andrógenos en las células de la granulosa. En el SOP se observa una concentración proporcionalmente elevada de LH con respecto a la de FSH, por lo que los ovarios de estas mujeres sintetizan preferiblemente andrógenos. Como la secreción de gonadotropinas depende de los cambios en la frecuencia y amplitud de los pulsos de gonadoliberina, se sugiere que un incremento en la frecuencia de los pulsos de ésta explicaría el aumento de la secreción de LH. Se sugiere además, que esta frecuencia acelerada de los pulsos puede ser secundaria a los bajos niveles de progesterona resultantes de la oligoovulación de estas pacientes (Ehrman, 2005).

La tabla 7 muestra el resumen de los resultados de la prueba Chi-cuadrado para la asociación de los antecedentes de diabetes y la presencia de resistencia insulínica, la cual muestra una asociación estadística no significativa. A pesar de no haber significancia estadística se presenta una mayor frecuencia (13/20) de pacientes con antecedentes de diabetes que a su vez presentan insulinoresistencia.

Tabla 7. Asociación entre antecedentes familiares de diabetes y la resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, que asistieron a la Consulta de Endocrinología del Hospital tipo I “Dr. David Espinoza Rojas” de la población de Salamanca, del estado Nueva Esparta.

A. F. de Diabetes	No Resistente		Resistente		Total por filas	
	n	%	n	%	n	%
No	8	22,22	7	19,44	15	41,67
Si	8	22,22	13	36,11	21	58,33
Total por columnas	16	44,44	20	55,56	36	100,00

$X^2 = 0,32$  NS con corrección de Yates,  $X^2(1;0,05) = 3,841$ , A.F.: antecedentes familiares, n=muestra poblacional.

En el presente estudio se encontró un mayor porcentaje de pacientes que presentaban resistencia a la insulina con antecedentes familiares de diabetes, esta característica y la presencia de ovarios poliquísticos explica el desarrollo del síndrome de Stein-Levental en ellas, y, nos sugiere que la diabetes se puede presentar como una complicación tardía, más que en las que resultaron resistentes, pero no tienen antecedentes diabéticos. La agregación familiar de casos de SOP es un hecho reconocido (Simpson, 1992; Carey y cols., 1993). Cooper y cols., en año 1998 reportaron una mayor incidencia de resistencia insulínica en familiares de mujeres con SOP; Baillargeon y Carpentier, en el 2007 estudiaron hermanos de mujeres con SOP, encontrando, que estos mostraban resistencia a la insulina, explicando esto como una posible herencia familiar.

Los resultados del análisis de correlación múltiple para evaluar la relación entre la resistencia a la insulina y las variables en estudio se resumen en la tabla 8. Estos indican que la mayor correlación positiva, altamente significativa se dio entre la insulina y el modelo matemático de valoración de homeostasis, como era de esperar, ya que una se obtiene a partir de la otra. Correlaciones medianas y positivas, altamente significativas se dieron entre la testosterona y el modelo matemático de valoración de homeostasis. Correlaciones medianas y negativas (muy significativa) se dieron entre glicemia y modelo matemático de valoración de homeostasis. Las restantes correlaciones no son significativas.

Tabla 8. Índices de correlación entre las variables estudiadas en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos que asistieron al servicio de endocrinología del Hospital tipo I “Dr. David Espinoza Rojas” de la población de salamanca del estado Nueva Esparta.

Variables		r	Significancia
INSULINA	vs. HOMAIR	0,97	***
TESTOSTERONA	vs. HOMAIR	0,58	***
LH	vs. HOMAIR	0,2	NS
ESTRADIOL	vs. HOMAIR	0,05	NS
FSH	vs. HOMAIR	0,03	NS
PROGESTERONA	vs. HOMAIR	0,01	NS
DHEA-S	vs. HOMAIR	-0,07	NS
GLICEMIA	vs. HOMAIR	-0,43	**

\*\*\* Altamente significativo ( $p < 0,001$ ); \*\* Muy significativo ( $p < 0,01$ ); \* Significativo ( $p < 0,05$ ); NS no significativo, r: índice de correlación

El hiperandrogenismo es una de las características principales del síndrome de ovarios poliquísticos y así lo han demostrado la mayoría de los estudios que se han realizado sobre este tema, la contribución de este estudio a esa afirmación radica en que se encontró hiperandrogenismo en un gran porcentaje de las pacientes, y el mismo esta íntimamente relacionado con la resistencia a la insulina, ya que se encontró asociación estadística altamente significativa, lo cual nos indica que al aumentar el índice de resistencia aumentan los niveles de testosterona, coincidiendo con los planteamientos actuales sobre este síndrome, como lo demuestran los resultados obtenidos por Sharquie y cols., 2007, en un estudio que comparo los hallazgos ecográficos con parámetros bioquímicos en mujeres con SOP encontrando en el mismo una relación significativa y positiva entre la testosterona y la resistencia insulínica.

## CONCLUSIONES

La mayoría de las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos (60%) presentaron insulinoresistencia.

No se encontró asociación entre los valores de insulinoresistencia y las hormonas sexuales.

Se halló una mayor frecuencia (12/22) de pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos que presentaban hiperandrogenismo asociado a la insulinoresistencia.

Con el presente estudio se demuestra que la resistencia a la insulina aumenta la probabilidad de padecer síndrome de ovarios poliquísticos, debido a que conlleva a un incremento en los niveles de testosterona.

Los antecedentes de diabetes mellitus en familiares de primer grado, es un factor predisponente al desarrollo de síndrome de ovarios poliquísticos.

## **RECOMENDACIONES**

En estudios sucesivos sobre el tema se recomienda aumentar la muestra poblacional y el tiempo de investigación.

Para realizar una evaluación integral de las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos es importante tomar en cuenta las determinaciones de perfil lipídico e índice de masa corporal y de esta manera determinar el riesgo cardiaco.

En base a los resultados obtenidos se sugiere, realizar una campaña de información sobre las complicaciones que el síndrome de ovarios poliquísticos puede causar en las mujeres que lo padecen.

## BIBLIOGRAFÍA

Acosta, A.; Escalona, M.; Maiz, A.; Pollak, F. y Leighton, F. 2002. Determinación del índice de resistencia insulínica mediante HOMA en una población de la región metropolitana de Chile. *Rev. Med.*, 130: 1227-1231.

Asunción, M.; Calvo, R.; San Millán, J.; Sancho, J.; Ávila, S. y Escobar-Morreale, H. 2000. Prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected caucasian women from Spain. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 85: 2434-2438.

Assize, R. *Reproductive endocrinology, surgery, and technology*. 1996. Philadelphia Lippincott-Raven Publishers.

Baillargeon, J. y Carpentier, A. 2007. Brothers of women with polycystic ovary syndrome are characterised by impaired glucose tolerance, reduced insulin sensitivity and related metabolic defects. *Diabetes*, 27: 3-6.

Burghen, G.; Givens, J. y Kitabchi, A. 1980. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 50:113-116.

Carey, H.; Chan, K.; Short, F.; White, D.; Williamson, R. y Franks, S. 1993. Evidence for a single gene effect in polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin. Endocrinol.*, 38: 653-658.

Carmina, E. y Lobo, R. 1999 Polycystic ovary syndrome (PCOS): Arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84: 1897-1899

Checa, J.; Espinos, R. y Matorral, W. 2007. Síndrome de ovarios poliquísticos. Editorial Médica Panamericana. Barcelona.

Chen, A.; Bookstein, J. y Meldrum, D. 1991. Diagnosis a testosterone-secreting adrenal adenoma by selective venous catheterization. *Fertil. Ster.*, 55(6): 1202-1203.

Chen, M.; Yang, W.; Yang, J.; Chen, C.; Ho, H. y Yang, Y. 2007. Relationship between androgen levels and blood pressure in young women with polycystic ovary syndrome. *Hypert.*, 49(6): 1442-1447.

Cheviakoff, S.; Carmona, S. y Lahsen, R. 2004. Estudios de variables clínicas y metabólicas en mujeres con hiperandrogenismo clínico. *Rev. Chil. Obst. Ginec.*, 69(1): 39-43.

CIOMS. 1993. Normas éticas internacionales para las investigaciones biomédicas con sujetos humanos. Publicación Científica 563, Organización Panamericana de la Salud, Washington.

Cooper, H.; Spellacy, W.; Prem, K. y Cohen, W. 1998. Hereditary factors in the stein-levental syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 100: 371-387.

Diamanti, K.; Koul, C. y Bergiele, A. 1999. A survey of the polycystic ovary syndrome in the greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84: 4006-4011.

Dunaif, A. 1997. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for the pathogenesis. *Endocrinol. Res.*, 18: 774–800.

Dunaif, A.; Segal, K.; Futterweit Q. y Dobransky A. 1989. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 38:1165-1174.

Ehrman, A. 2005 Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.*, 352:1223-1236.

Flier, J.; Kah C, y Roth, J. 1979. Receptor, antirreceptor antibodies and mechanisms of insulin resistance. *N. Engl. J. Med.*, 300 (8): 413-419.

Franks, S. 1995. Polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 333: 853-861.

Ganong, W. 1994. Fisiología médica. Catorceava Edición. El Manual Moderno, México.

Guyton, A. y Hall, J. 1997. Tratado de fisiología medica. Novena Edición. Editorial Interamericana Mc Graw Hill. México.

Goldzieher, J. 1981. Polycystic ovarian disease. *Fertil. Ster.*, 35: 371-394.

Guzick, D. 1998. Polycystic ovary syndrome: syntomatology, pathophysiology, and epidemiology. *Am. Obst. Gynecol.*, 36: 68-72.

Homburg, R.; Armar, N.; Eschel, A.; Adams, J. y Jacobs, H. 1988. Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulations, conception and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *Br. Med. J.*, 297: 1024-1026.



Hull, M. 1987. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol. Endocrinol.*, 1: 235-245.

Jakubowicz, D. 2002. Rol de la insulina en la patogénesis del síndrome de ovario poliquístico. *Medwave*, 10: 14-18.

Kahn, C. 1986. Insulin resistance: a common feature of diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 315: 252.

Kaplan, K. y Pesces, A. 1991. Química clínica. Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina.

Kelley, W.; De Vita, V. y DuPont, H. 1990. Medicina interna. Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina.

Laaksone, C. 2004. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle age men. *Diab. Car.*, 27: 1036-1041.

Legro, R. 2000. Is there a male phenotype in polycystic ovary syndrome families?. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 13(5): 1307-1309.

Mathews, D.; Hosker, J. y Rudenski, A. 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$  cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetes*, 28: 412.

Moller, D. y Flier, J. 1991. Insulin resistance mechanisms, syndromes and implications. *N. Engl. J. Med.*, 325: 938-948.

Nestler, J.; Jakubowicz, D. y Iuorno, M. 2000. Role of inositol phosphoglycan mediators of insulin action in the polycystic ovary syndrome. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 13(55): 1295- 1298.

Owens, D. 1996. Elevated triglyceride-rich lipoproteins in diabetes: a study of apolipoprotein B48. *Diab. Med.*, 13: 19-24.

Pellicer, A. y Simon C. 1998. Ovario poliquísticos. Cuadernos de medicina reproductiva. Editorial Médica Panamericana. Madrid España.

Penchaszadeh, V. 2002. Debate: ética de las investigaciones biomédicas en poblaciones humanas. *Rev. Cub. Sal. Públ.*, 28: 2.

Prevelic, G. 1997. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Curr. Op. Obstet. Gynecol.*, 1: 193-201.

Regan, L.; Owen, E. y Jacobs, H. 1990. Hypersecretions of luteinising hormone, infertility and miscarriage. *Lancet.*, 336: 1141-1144.

Rivera, R.; Santiago, C.; Mitelman, G.; Bahamondes, F. y Larrain, A. 2003. Hiperinsulinismo fisiopatología y manifestaciones clínicas en obstetricia y ginecología. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.*, 68(1): 58-64.

Rosenbaum, D.; Haber, R. y Dunaif, A. 1993. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome diseased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 264(2): 197-202.

Rosenfield, R. 1997. Current concepts of polycystic ovary syndrome. *Ball. Clin. Obstet. Gynecol.*, 11: 307-333.

Saltiel, A. y Diver, S. 1996. Signaling pathways in the cellular actions of insulin. *Am. J. Physiol.*, 270:375-385.

Sandoval, J. 2002. Pathogenesis the polycystic ovary syndrome. *Medwave*, 10: 1.

Sharquie, K.; Al-Bavatti, A.; Al-Ayed, A.; Al.Bahar, A. y Al-Nuaimy, A. 2007. Free testosterone, luteinizing hormone/follicle stimulating hormona ratio and pelvis sonography in relation to skin manifestations in patients with polycystic ovary syndrome. *Saud. Med. J.*, 28(7): 1039-1042.

Shi, Y.; Gao, X.; Sun, X.; Zhang, P. y Chen, Z. 2007. Clinical and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome without polycystic ovary: a pilot study on Chinese women. *Fert. Steril.*, 21: 4-7.

Simpson, J. 1992. Elucidating the genetics of polycystic ovary syndrome. *Scient. Public.*, 1: 59-77.

Slockbower, J. y Blumenfeld, T. 1986. Toma de muestras para análisis clínico. Guía práctica. Editorial Labor. S.A.

Sokal, R. y Rohlf. J. 1979. *Biometría. Principios y Métodos Estadísticos en la Investigación Biológica*. Editorial W. Freeman y Co. San Francisco.

Swanson, M.; Sauerbrie, E. y Cooperberg, P. 1981. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J. Clin. Ultrasound.*, 9:219-222.

Toledo, P. 2005. "El síndrome de ovarios poliquísticos, fisiopatología y resistencia a la insulina". "Google". <<http://www.extendnow.com/ESP/news.html>>. (01/05/2005).

Traymor, K.; Kochenhauer, E.; Woods, K.; Key, T.; Boots, L. y Azziz, R. 2000. Prevalence of the polycystic ovary syndrome (PCOS) among 102 unselected consecutive premenopausal women. *Rev. Chil. Obst. Ginec.*, 1: 17-20.

Trinder, P. 1969. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternate oxygen acceptor. *Ann. Clin. Biochem.*, 6: 24-27.

Yen, S. 1991. Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. In, Yen SCC and Jaffe RB (eds): *Reproductive Endocrinology*. Chapter 17, W.B. Saunders, Philadelphia. 2789-2848.

Zawdas, J. y Dunaif, A. 1992. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome approach. En: *polycystic ovary syndrome*. Dunaiff, A. Gillens, J. Hasseltine, F. Merriam, G (Eds) Boston.

## ANEXOS

### Anexo 1

UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
NÚCLEO DE SUCRE  
ESCUELA DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE BIOANALISIS

### CONSENTIMIENTO VÁLIDO

Bajo la supervisión académica del Prof. Henry De Freitas, se está realizando el Proyecto de Investigación intitulado: “ASOCIACIÓN ENTRE INSULINORRESISTENCIA Y HORMONAS SEXUALES EN MUJERES CON SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS”

Yo:	
C.I.:	Nacionalidad:
Estado Civil:	Domiciliado en:

Siendo mayor de 18 años, en uso pleno de mis facultades mentales y sin que medie coacción ni violencia alguna, en completo conocimiento de la naturaleza, forma, duración, propósito, inconvenientes y riesgos relacionados con el estudio indicado, declaro mediante la presente:

Haber sido informado(a) de manera clara y sencilla por parte del grupo de investigadores de este proyecto, de todos los aspectos relacionados con el proyecto de investigación intitulado: “ASOCIACIÓN ENTRE INSULINORRESISTENCIA Y HORMONAS SEXUALES EN MUJERES CON SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS”

Tener conocimiento claro de que el objetivo antes señalado es: Establecer la posible asociación entre la resistencia insulínica y la variación de las hormonas sexuales durante un período de tres meses consecutivos del año 2006.

Conocer bien el protocolo experimental dado a conocer por el investigador, en el cual se establece que mi participación en el trabajo consiste en: aceptar voluntariamente que se me aplique la técnica de punción venosa, previa antisepsia de la región anterior del antebrazo; a través de la cual, el autor de la investigación me extraerá una muestra sanguínea.

Estar informado sobre la utilidad de la muestra donada, la cual será utilizada única y exclusivamente para determinar glicemia, insulina, testosterona, estradiol y progesterona.

Que será garantizada, por parte del equipo de investigación, la confidencialidad de mis datos personales, clínicos-epidemiológicos y de laboratorio a que tengan acceso durante el estudio.

Que bajo ningún concepto debo oponerme a la utilidad académica de los resultados obtenidos en la referida investigación.

Que mi persona no será objeto de daño alguno, ya sea físico y/o mental.

Que cualquier duda que se tenga sobre la investigación puede ser respondida personalmente por el equipo evaluador.

Que no se me ha ofrecido ni pretendo recibir, por motivo alguno, beneficios económicos que pudiesen obtenerse de los resultados de dicha investigación.

Anexo 2

DECLARACIÓN DEL VOLUNTARIO

Luego de haber leído, comprendido y aclarado mis interrogantes con respecto a este formato de consentimiento declaro que mi participación en este estudio es totalmente voluntaria.

Acepto las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez autorizo al equipo de investigadores a realizar el referido estudio en la muestra de sangre que acepto donar para los fines señalados.

Me reservo el derecho de revocar esta autorización y donación en cualquier momento sin que ello conlleve algún tipo de consecuencia negativa para mi persona.

Firma del voluntario: \_\_\_\_\_

Nombre y apellidos: \_\_\_\_\_

C.I.: \_\_\_\_\_

Lugar: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_



Anexo 3

UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
NÚCLEO DE SUCRE  
ESCUELA DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE BIOANALISIS

ENCUESTA

Paciente N° \_\_\_\_\_

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS:

Fecha \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ y

Apellidos \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Dirección \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Telf: Hab. \_\_\_\_\_

DATOS CLÍNICOS

Fecha de diagnóstico de la enfermedad \_\_\_\_\_

Signos y síntomas que presenta: Acné SI \_\_\_ NO \_\_\_

Hirsutismo SI \_\_\_ NO \_\_\_

Sobre Peso SI \_\_\_ NO \_\_\_

Otros \_\_\_\_\_

Recibe tratamiento SI \_\_\_ NO \_\_\_

¿Qué día finalizó su última menstruación? \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Toma anticonceptivo SI\_\_\_\_ NO\_\_  
Presenta períodos regulares SI\_\_\_\_ NO\_\_  
¿Esta embarazada? SI\_\_\_\_ NO\_\_  
Presenta irregularidad menstrual? SI\_\_\_\_ NO\_\_  
¿De cuantos días es su ciclo menstrual? \_\_\_\_\_ días  
Realiza algún tipo de dieta SI\_\_\_\_ NO\_\_

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS:

¿Has padecido alguna enfermedad? ¿Cuáles?

Afección renal \_\_\_\_\_

Afección hepática \_\_\_\_\_

Afección tiroidea \_\_\_\_\_

Otras

---

ANTECEDENTES FAMILIARES DE:

Diabetes: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_ . Hipertensión: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

Síndrome de ovarios poliquísticos SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

OTROS:

Fuma: NO \_\_\_\_ SI \_\_\_\_ frecuencia \_\_\_\_\_ . Ingiere licor: NO \_\_\_\_ SI \_\_\_\_

tipo \_\_\_\_\_ frecuencia \_\_\_\_\_ última vez que lo hizo \_\_\_\_\_ . Realiza

ejercicios: NO \_\_\_\_ SI \_\_\_\_ frecuencia

---

# **Hoja de Metadatos**





# Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 3/5

## Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
Henry A De Freitas F.	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input checked="" type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	3 660 003
	e-mail	<u>hendef@hotmail.com</u>
	e-mail	
Guillermo Rada	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	3 174 623
	e-mail	<u>guillermorada@gmail.com</u>
	e-mail	
Tomas Toledo	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	3 176 172
	e-mail	<u>ttoledo@cantv.net</u>
	e-mail	
	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	

## Fecha de discusión y aprobación:

Año	Mes	Día
2008	05	21

Lenguaje:   Esp

# Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/5

## Archivo(s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
Tesis-cigrith.doc	Application/word

## Alcance:

**Espacial :** Venezuela (Opcional)

**Temporal:** 2009 (Opcional)

## Título o Grado asociado con el trabajo:

Licenciada en Bioanálisis

**Nivel Asociado con el Trabajo:** Licenciatura

## Área de Estudio:

Medicina



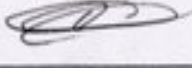

## Institución(es) que garantiza(n) el Título o grado:

Universidad de Oriente ( U.D.O ). Núcleo de Sucre

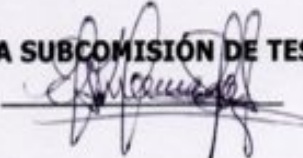
# Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 5/5

## Derechos:

Los autores garantizamos en forma permanente a la Universidad de Oriente el derecho de aclarar y difundir, por cualquier medio, el contenido de esta tesis. Esta difusión será con fines estrictamente científicos y educativos, pudiendo cobrar la Universidad de Oriente una suma destinada a recuperar parcialmente los costos involucrados. Los autores nos reservamos los derechos de propiedad intelectual así como todos los derechos que pudieran derivarse de patentes industriales o comerciales

 _____ <b>AUTOR 1</b>	_____ <b>AUTOR 2</b>	_____ <b>AUTOR 3</b>
 _____ <b>TUTOR</b>	 _____ <b>JURADO 1</b>	 _____ <b>JURADO 2</b>

**POR LA SUBCOMISIÓN DE TESIS:**

  
\_\_\_\_\_

