Trabajos Originales

ESTUDIO DE VARIABLES CLÍNICAS Y METABÓLICAS EN MUJERES CON HIPERANDROGENISMO CLÍNICO*

Drs. *Sergio Cheviakoff Z., Sergio Carmona G., Rodolfo Lahsen M de la P.*

Departamento de Obstetricia y Ginecología y Unidad de Endocrinología. Hospital Clínico J. J. Aguirre. Facultad de Medicina. Universidad de Chile

RESUMEN

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es la forma más frecuente de hiperandrogenismo en la mujer variando su prevalencia entre el 4 a 7% de la población femenina. Se caracteriza por disfunción ovulatoria, trastornos menstruales, infertilidad, hirsutismo, obesidad y resistencia a la insulina aunque ninguna de estas características se presenta en el 100% de los casos.

Se estudiaron 54 mujeres que consultaron por hirsutismo, irregularidad menstrual o infertilidad asociada a trastornos menstruales. Veinticuatro presentaron eumenorrea y 30 oligomenorrea. El 55,5% de las mujeres 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 II en familiares de primero y segundo grado. La testosterona total, el índice de andrógenos libres, la insulina basal, la insulina post sobrecarga y el HOMA estaban elevados en el 20,4%, 40,7%, 9,3%, 50% y 30,6% de los casos, respectivamente. Un paciente presentó intolerancia a la glucosa y no hubo casos de diabetes mellitus tipo II.

La comparación de los parámetros clínicos y bioquímicos entre las pacientes con eumenorrea y aquellas con trastornos menstruales, demostró que no había diferencias significativas entre ambos grupos. Esta observación permite concluir que el hiperandrogenismo sin trastornos menstruales, para algunos llamado "hirsutismo periférico" no difiere en su fisiopatología del síndrome de ovarios poliquísticos con trastornos menstruales y que debe ser considerado una forma de presentación del SOP.

Palabras claves: ***Síndrome de ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo, resistencia a la insulina, hirsutismo***

SUMMARY

Polycystic ovary disease is the most frequent presentation of hyperandrogenism in women and its prevalence varies between 4 and 7%. It is characterized by ovulatory dysfunction, menstrual irregularity, infertility, hirsutism, obesity and insulin resistance. Fifty four women who consulted for hirsutism, menstrual irregularity or infertility were studied. Twenty four subjects presented normal menstruations and 30 oligomenorrhea. Body weight was normal in 55.5% of patients and either overweight or obesity in 44.5% of them. A history of familiar diabetes type II was present in 59.3% of women. Total testosterone, free androgen index, basal insulinemia and post oral ingestion of glucose 75 g and HOMA were abnormally high in 20.4%, 40.7%, 9.3%, 50% and 30.6% of the cases respectively. Only 1 patient had glucose intolerance and there was no case of diabetes mellitus. There were not clinical or biochemical significant differences between hyperandrogenic patients presented with normal or abnormal menstrual cycles.

*Trabajo leído en la sesión del martes 20 de abril de 2004 de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología.

It can be concluded that cases of hyperandrogenism and normal menses present the same physiopathology as cases of polycystic ovary syndrome with oligoamenorrhea.

Key words: ***Polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, insulin resistance, hirsutism***

INTRODUCCIÓN

El hiperandrogenismo en la mujer se manifiesta con alteraciones menstruales, hirsutismo, y menos frecuentemente, con virilización. El hiperandrogenismo está presente, entre otras patologías, en el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) que es la endocrinopatía más frecuente en la mujer. Su incidencia varía entre el 4 a 7% de la población femenina (1, 2, 3). El SOP se define como hiperandrogenismo funcional de origen ovárico, caracterizado por disfunción ovulatoria, trastornos menstruales, infertilidad, hirsutismo, obesidad y resistencia a la insulina. Cada una de estas alteraciones no se presentan en el 100% de los casos, lo que determina una falta de consenso para su diagnóstico. Para muchos expertos, el diagnóstico de SOP se debe plantear ante la existencia de disfunción ovulatoria con trastornos menstruales, signos de hiperandrogenismo clínico y/ o de laboratorio, excluyendo el origen ovárico tumoral o suprarrenal, o su asociación a hiperprolactinemia. Para estos mismos expertos, el hiperandrogenismo cutáneo –hirsutismo y acné– sin disfunción ovulatoria, debe diagnosticarse como hirsutismo de origen periférico cuya causa sería el aumento de la conversión de testosterona a dihidrotestosterona por aumento de actividad de la enzima 5 α -reductasa en el folículo piloso. Otros especialistas consideran que este último cuadro es una variedad de SOP que se presenta con ovulación y menstruaciones normales (4, 5, 6, 7).

Se ha descrito que el 60 a 70% de las pacientes con SOP presentan resistencia a la insulina. Su causa más frecuente es una falla de la acción de la insulina a nivel intracelular post-receptor. La resistencia a la insulina tiene un componente hereditario, agravada por la obesidad visceral y la vida sedentaria. Como respuesta a la resistencia a la insulina se produce un hiperinsulinismo compensatorio. Este cuadro antecede a la diabetes mellitus tipo II (DM2), presentándose, esta última, cuando el páncreas claudica en la producción de insulina necesaria para la mantención del metabolismo glucídico.

El objetivo de este estudio es analizar las características clínicas y metabólicas de una población de mujeres jóvenes con hiperandrogenis-

mo e irregularidad menstrual comparadas con pacientes de similares características con menstruaciones normales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 54 pacientes que consultaron por hirsutismo, irregularidad menstrual o infertilidad asociada a trastornos menstruales. Se practicó anamnesis personal y familiar y examen físico con determinación del índice de masa corporal (IMC). Se midió la glicemia e insulinemia en ayunas y a las 2 horas post ingestión de 75 g de glucosa. Valores de glicemia basal mayores de 110 mg/dl o mayores de 140 mg/dl post ingestión de glucosa se consideraron indicadores de intolerancia a la glucosa. Valores de insulina basales mayores de 20 μ U/ml o mayores de 60 μ U/ml a las 2 horas post sobrecarga se consideraron indicadores de resistencia a la insulina según el criterio de Strumvoll y cols (9). El HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment) considerado una medida indirecta de insulinoresistencia (10) fue calculado con la fórmula: [insulinemia basal (μ U/ml) x Glicemia basal (mg/dl)] / 405; valores mayores a 2,4 se consideraron signo de resistencia a la insulina. Se practicaron las siguientes determinaciones hormonales: 17 α -OH-progesterona, testosterona total, globulina ligante de hormonas sexuales (SHBG) e índice de andrógenos libres (IAL) que se obtiene a partir de la razón testosterona total/SHBG. Valores de 17 α -OH-progesterona menores a 10 ng/ml post estímulo con ACTH descartaron el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita no clásica. Valores de testosterona total mayores o iguales a 60 ng/ml o IAL mayores o iguales a 4,5 fueron considerados como indicadores de hiperandrogenismo bioquímico.

Se compararon los parámetros clínicos y de laboratorio entre las pacientes eumenorreicas y con disfunción ovulatoria y trastornos menstruales. El análisis estadístico se efectuó con la prueba de chi cuadrado. Se consideró significativo un $p < 0,05$.

RESULTADOS

El promedio de edad fue 25,9 años (rango: 14-46 años). El 59,3% de las pacientes tenían ante-

cedentes de diabetes mellitus en familiares de primer y segundo grado. El 44,4% era eumenorreica y el 55,6% presentaba oligomenorrea y/o polimenorrea. El 44,5% de las pacientes presentaba sobrepeso u obesidad. No hubo pacientes con bajo peso (Tabla I). Los parámetros clínicos de los 2 grupos de mujeres (diabetes mellitus familiar, índice de masa corporal mayor o igual a 25 e hipertensión arterial) no mostraron diferencias estadísticamente significativas (Figura 1). El estudio metabólico de las pacientes mostró que no hubo casos con 17 α -OH progesterona elevada, el 50% presentaba hiperinsulinemia a las 2 horas post sobrecarga de glucosa, el 40,7% tenía un elevado índice de andrógenos libres y el 30,6% HOMA elevado (Tabla II). No hubo diferencias significativas de los parámetros bioquímicos, entre los 2 grupos estudiados (Figura 2).

DISCUSIÓN

La ausencia de valores elevados de 17 α -OH progesterona descartó casos con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal no clásica. El alto porcentaje de antecedentes familiares de DM2 (59,3%) está de acuerdo con lo descrito por Ehrmann y cols (11), quienes además señalaron que en muje-

Tabla I
INDICE DE MASA CORPORAL (IMC) EN 54 PACIENTES CON HIPERANDROGENISMO CLÍNICO

Categoría	IMC	n	%
Bajo peso	<18,5	0	0
Normal	18,5 - 24,9	30	55,5
Sobrepeso	25 - 29,9	10	18,5
Obesidad I	30 - 34,9	12	22,2
Obesidad II	35 - 39,9	1	1,9
Obesidad mórbida	≥ 40	1	1,9

Figura 1. Comparación del porcentaje de pacientes con y sin alteraciones menstruales que presentaron alteraciones clínicas definidas.

Tabla II
ESTUDIO METABÓLICO EN PACIENTES CON HIPERANDROGENISMO CLÍNICO

Parámetro	n	%
17 α -OH progesterona basal > 10 ng/ml post estímulo con ACTH	0	0
Testosterona total ≥ 60 ng/ml	11	20,4
Índice de andrógenos libres $\geq 4,5$	22	40,7
Glicemia post sobrecarga ≥ 140 mg/dl	1	2
Insulina basal > 20 μ U/ml	5	9,3
Insulina 2 h post sobrecarga > 60 μ U/ml	27	50
HOMA $\geq 2,5$	15	30,6

res con SOP la historia familiar de diabetes magnifica la severidad de la resistencia a la insulina. Se describe que en el SOP entre un 50% y 60% de las pacientes presentan sobrepeso u obesidad (11). En nuestra serie, el 44,5% tenía estas características

Las pacientes con testosterona libre sobre 60 ng/ml (20,4%) e IAL sobre 4,5 (40,7%) reflejan el importante aumento de la producción de testosterona en este tipo de mujeres, y corresponde a lo descrito en el SOP.

La resistencia elevada a la insulina se ha descrito que ocurre en un alto porcentaje de pacientes con SOP, especialmente en obesas. El patrón de oro para medir resistencia a la insulina es el clamp euglicémico con hiperinsulinemia inducida, que mide la cantidad de glucosa que hay que administrar para mantener constante la glicemia ante dosis crecientes de insulina. A mayor cantidad de glucosa administrada, menor es la resistencia a la insulina y viceversa. El alto costo y las dificultades técnicas de este examen, hace que se reemplace en la práctica clínica por el test de tolerancia a la glucosa con medición de insulina 2

Figura 2. Comparación de porcentajes de pacientes con y sin alteraciones menstruales que presentaron alteraciones bioquímicas definidas.

horas post sobrecarga. Con este método el 50% de las pacientes tuvo hiperinsulinismo reactivo postcarga y 27,8% presentaban un HOMA-IR $\geq 2,5$. Las diferencias entre estos dos parámetros para definir la frecuencia de resistencia a la insulina probablemente refleja la inexactitud de estos métodos y/o la variabilidad de los ensayos para medir insulina. En todo caso, las cifras con ambos procedimientos confirman que la resistencia a la insulina es un fenómeno frecuente en el SOP. Estudios en pacientes con SOP empleando el clamp euglicémico hiperinsulinémico, han demostrado una frecuencia significativa de resistencia a la insulina (12). Carmina y cols (13) estudiaron la prevalencia de resistencia a la insulina en una muestra de 25 mujeres con SOP mediante test de tolerancia a la insulina y encontraron que entre un 68% y 76% de las pacientes eran resistentes a la insulina. Estas cifras son similares a las de nuestro estudio. Otros, con un criterio más exigente para definir resistencia insulínica y usando el mismo test de tolerancia a la insulina, encontraron que de 46 pacientes portadoras de SOP (62% obesas y 17% no obesas), el 50% eran resistentes a la insulina (14). Sin embargo, la resistencia a la insulina pese a ser frecuente no siempre está presente en SOP (15).

Por otra parte, se ha descrito que un porcentaje importante de pacientes con SOP, especialmente las obesas, presentan intolerancia a la glucosa. Legro y cols (16) demostraron en un estudio de corte transversal que el 31% de las pacientes con SOP presentaba intolerancia a la glucosa y el 7,5% de ellas DM2. En nuestra serie sólo 1 de 54 casos era intolerante a la glucosa. Esto puede explicarse por que las pacientes eran relativamente jóvenes (promedio: 25,9 años) y probablemente estaban en una etapa en que el páncreas compensa la resistencia a la insulina con hiperinsulinemia. Confirmando esta hipótesis, Harris (17) demuestra que la intolerancia a la glucosa se incrementa con la edad y esto se atribuye tanto a un aumento de la resistencia a la insulina como a una progresiva disfunción de la célula beta del páncreas (18).

El SOP está relacionado con la aparición del síndrome metabólico y la DM2. Estudios retrospectivos en Escandinavia han demostrado en pacientes con SOP un aumento de las tasas de DM2 y de hipertensión arterial en comparación a controles (19). Un estudio caso control en EEUU en pacientes con SOP demostró hiperinsulinemia y dislipidemia persistente al avanzar la edad de la mujer a pesar de la tendencia de los niveles de

andrógenos a declinar (20). Hemos considerado que nuestras pacientes, que tienen una alta frecuencia de sobrepeso, obesidad y resistencia a la insulina, tienen alto riesgo de presentar síndrome metabólico y DM2. Por estas razones las pacientes, además de recibir los tratamientos para disminuir los niveles elevados de andrógenos, recibieron información de su enfermedad, la forma para prevenir DM2 y enfermedades cardiovasculares, como también se les ofreció un tratamiento integral para reducir su peso.

Muchos investigadores consideran que para diagnosticar SOP no es necesario que exista disfunción ovulatoria y trastornos menstruales. Así, Goldzieher (4), en un estudio considerado clásico, señalan que ningún signo o síntoma de SOP se presenta en el 100% de los casos. Por otra parte, en varios estudios, como ya ha sido señalado, se han descrito pacientes con signos de hiperandrogenismo cutáneo como acné e hirsutismo, con menstruaciones regulares y signos de ovulación con ovarios de tipo micropoliquísticos al ultrasonido pélvico y alteraciones clínicas y metabólicas propias de SOP. En nuestra serie, las pacientes con menstruaciones regulares, y probablemente ovulatorias, al compararlas con las pacientes con alteraciones menstruales y disfunción ovulatoria no difieren significativamente en antecedentes familiares de diabetes, frecuencia de obesidad, niveles de hiperandrogenismo bioquímico ni en la hiperinsulinemia basal y post sobrecarga de glucosa. Todo indica que estas pacientes con ausencia de disfunción ovárica asociada a signos físicos y bioquímicos de hiperandrogenismo no deben ser catalogadas con el diagnóstico de hirsutismo periférico sino como portadoras de una variante del SOP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila 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.
2. Diamanti-Kandarakis, Koul CR, Bergiele AT. A survey of the polycystic ovary syndrome in the greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4006-11.
3. Traymor KD, Kochenhauer ES, Woods K, Key TJ, Boots L, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome (PCOS) among 102 unselected consecutive premenopausal women. Presented at the "Polycystic Ovary Syndrome: Basic Biology and Clinical Intervention Meeting". National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC; September 17-20, 2000.

4. Goldzieher JW. Polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1981; 35: 371-94.
 5. Franks S. Polycystic ovary syndrome (published erratum appears in *N Engl J Med* 1995 Nov 23; 333: 1435) (Review) *N Engl J Med* 1995; 333: 853-61.
 6. Conway GS, Honour JW, Jacobs. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 30: 459-70.
 7. Bunker CB, Newton JA, Conway GS. The hormonal profile of women with acne and polycystic ovaries. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16: 420-3.
 8. Park YW, Zhu S, Palaniappan L. The Metabolic Syndrome. *Arch Int Med* 2003;163: 427-435.
 9. Stumvoll M, Mitrakov A, Pimenta W. Use of the oral glucose tolerance test to assess insuline release and insuline sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 295-301.
 10. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna R, Saggiani F. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insuline sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.
 11. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995; 96: 520-7.
 12. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insuline resistance independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41: 1257-66.
 13. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1807-12.
 14. Farah LA, Azziz R. 54th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine, P-863. October, 1998.
 15. Oversen P, Moller J. Normal basal and insulin-stimulated fuel metabolism in lean women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1636-40.
 16. Legro S, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84: 165-9
 17. Harris MI. Impaired glucose tolerance prevalence and conversion to NIDDM. (Review). *Diab Med* 1996; 13: S9-11.
 18. Ferranini E, Vichi S, Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. Insuline action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) *Diabetes* 1996; 45: 947-53.
 19. Dahlgren E, Johansson, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO y cols. Women with polycystic ovary syndrome wedge resection in 1956 to 1965: a long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992; 57: 505-13.
 20. Talbot E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K y cols. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 415-22.
-