

Endocrinología

## **Incidencia de intolerancia a la glucosa e hiperinsulinismo entre los familiares de mujeres afectas de anovulación crónica hiperandrogénica e hiperinsulinismo. Epidemiología, hábitos de vida y alimentación<sup>1</sup>**

*The incidence of the glucose intolerance and hyperinsulinism in relatives of women affected of chronic hyperandrogenic anovulation and hyperinsulinism. Epidemiology, style of life and eating habits <sup>1</sup>*

García-Gimeno T<sup>2</sup>, Martín A<sup>2</sup>, Quiles J<sup>3</sup>, Aliaga R<sup>2</sup>, Gallego M<sup>2</sup>, Romeu A<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Proyecto financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias. <sup>2</sup>Servicio de Ginecología (Reproducción Humana), Hospital Universitario La Fe, Valencia. España. <sup>3</sup>Técnico Superior de Programas. Unidad de Climaterio. Dirección General de Salud Pública, Consellería de Sanidad. Valencia. España.

### **Resumen**

*Objetivo: Evidenciar el hiperinsulinismo en pacientes con historia de anovulación crónica hiperandrogénica de origen ovárico, investigando la existencia de hiperinsulinismo en sus familiares directos y determinando el posible papel de la dieta y el ejercicio en el hiperinsulinismo.*

*Material y métodos: 36 mujeres (casos índice) que consultaron por alteraciones del ciclo menstrual y/o hiperandrogenismo cutáneo y que presentaron hiperinsulinemia en el estudio, de edades comprendidas entre 13 y 49 años, y los familiares de primer grado de estas mismas pacientes (28 padres, 32 madres, 23 hermanos y 24 hermanas). Encuestas de frecuencia de consumo de alimentos y de ejercicio físico, estudio de patrón lipídico completo incluyendo apolipoproteínas y test de sobrecarga oral a la glucosa, tanto a los casos índice como a sus familiares. En los casos índice se completó el estudio con hormonas basales y pruebas funcionales hormonales (test de ACTH y test de LHRH).*

*Análisis estadístico de los datos con paquete estadístico SPSS en su versión 8.1.*

*Resultados: Se detectó un 50% de hiperinsulinismo entre los progenitores y un 38,2% entre los hermanos, siendo la prevalencia de diabetes del 3,1% entre los casos índice, de 12% entre los progenitores y no existiendo entre los hermanos ningún diabético. Niveles anormalmente elevados de LDL-C,*

---

**Correspondencia:** Dr. Alberto Romeu  
Servicio de Ginecología m(Reproducción Humana)  
Hospital Universitario La Fe  
Av. Campanar, 21  
46009 Valencia-España  
romeu\_alb@gva.es

así como anormalmente bajos de HDL-C, fueron encontrados con mayor frecuencia entre los familiares hiperinsulinémicos, siendo la prevalencia en conjunto de un 14,6% y un 34,6% respectivamente. La ingesta relativa de proteínas es significativamente mayor en las mujeres hiperinsulinémicas con respecto a las normoinsulinémicas. Los hermanos hiperinsulinémicos consumen más fibra insoluble y vitamina B1 y menos vitamina B2 que los normoinsulinémicos, no encontrándose otras diferencias en cuanto a consumo de alimentos.

*Conclusión:* No parece existir una relación clara entre hábitos alimentarios e hiperinsulinismo, siendo la prevalencia de éste alta entre los familiares de primer grado de las mujeres con hiperinsulinismo que consultan por hiperandrogenismo cutáneo o alteraciones del ciclo menstrual.

**Palabras clave:** Hiperinsulinismo. EPO. Epidemiología. Encuestas de alimentación.

### Summary

*Objective:* To determine hyperinsulinism prevalence in women with ovary hyperandrogenism and their family. To determine the role of diet and exercise in the hyperinsulinism.

*Material and methods:* 36 women (index cases), who consult by menstrual cycle disturb and/or skin hyperandrogenism and show hyperinsulinemia in the study, between 13 and 49 years old and their families (28 fathers, 32 mothers, 23 brothers and 24 sisters). Food and exercise tests, lipids blood test including apolipoproteins and glucose tolerance test were determined in all. In addition, were determined basal hormones and hormone functional tests (ACTH test and LHRH test) in index cases.

*Statistical análisis with SPSS program.*

*Results:* 50% of hyperinsulinism in parents and 38,2% in brothers and sisters, diabetes prevalence was 3,1% in index cases, 12% in parents and no diabetes in the rest. High levels of LDL-C and low levels of HDL-C were more frequents in hyperinsulinics family members, with a prevalence of 14,6% and 34,6% respectively. The protein relative ingestion was more important in hyperinsulinemic women respect normoinsulinemic women. Hyperinsulinemics brothers and sisters take more insoluble fiber and B1 vitamin and less B2 vitamin than normoinsulinemics. No others differences in food ingestion.

*Conclusión:* No clear relation between hyperinsulinism and diet. High prevalence of hyperinsulinism in family of women with hyperinsulinism who consult by menstrual cycle disturb and/or skin hyperandrogenism.

**Key words:** Hyperinsulinism. PCO. Epidemiology. Food test.

### Antecedentes

Se conoce como síndrome del ovario poliquístico un trastorno excepcionalmente común entre las mujeres premenopáusicas que se caracteriza por anovulación crónica e hiperandrogenismo (1).

La asociación entre la presencia de formaciones quísticas ováricas bilaterales y un síndrome complejo caracterizado por amenorrea, hirsutismo y obesidad fue descrita en 1935 por Stein y Leventhal (2). En aquellos años se consideró que se trataba de una entidad clínica concreta; sin embargo, en la actualidad se considera que los ovarios poliquísticos son la consecuencia de la anovulación y, por consiguiente, esta alteración anatómica puede estar presente como consecuencia de cualquier proceso etiopatogénico que ocasione anovulación (hiperprolactinemia, por ejem-

plo) durante un período de tiempo prolongado aunque indeterminado (3). A pesar de todo, cuando el ginecólogo se refiere al síndrome de ovarios poliquísticos se refiere al trastorno que, condicionando el aspecto poliquístico de los ovarios, se acompaña de anovulación y signos clínicos de hiperandrogenismo, como acné e hirsutismo.

Desde que este síndrome fue descrito, los importantes avances metodológicos han ido aportando nuevos datos que han ido mejorando el conocimiento de este trastorno, cuya importancia ha ido permanentemente creciendo, no sólo en el ámbito de la ginecología, sino también en los de la medicina interna y la medicina preventiva.

Actualmente, se afirma que los términos “enfermedad poliquística del ovario”, “síndrome del ovario poliquístico” “ovarios poliquísticos”, etc deben ser

abandonados y substituidos por el más preciso de "anovulación crónica hiperandrogénica", haciéndose mención, además, a la existencia o no de hiperinsulinismo. En esta recomendación insisten los más representativos autores, como Speroff (3), quien especifica que la poliquistosis no constituye una enfermedad sino que es un síntoma.

Uno de los avances más importantes en el conocimiento de su fisiopatología es la frecuente asociación al SOP de un aumento de la resistencia a la acción de la insulina que cursa con elevación de los niveles circulantes de insulina (4, 5).

Así, en la actualidad, se discute la posible relación entre la anovulación crónica hiperandrogénica y un aumento del riesgo de carcinoma de endometrio y de mama (5, 6); por otra parte, se admite que hiperinsulinismo y obesidad determinan un aumento de riesgo para el desarrollo de diabetes y enfermedad cardiovascular (5, 6)

Es bien conocido el hecho clínico de que la prevalencia de obesidad e hiperinsulinismo es mayor entre las pacientes afectas de cáncer de endometrio o de hiperplasia endometrial que en las mujeres normales, del mismo modo también aquellos trastornos se asocian a la anovulación crónica hiperandrogénica. Además, algunos estudios apoyan la idea de que el SOP constituye un riesgo para el cáncer de endometrio (7). Particular interés tiene el estudio llevado a cabo por Coulam y cols, en el que analizaron una cohorte de 1270 mujeres afectas de anovulación crónica sugestiva de SOP, obteniendo un riesgo relativo de 3,1 para el cáncer de endometrio (8).

La posible relación ente SOP y cáncer de mama, que ha sido revisada por Solomon (6) no está tan clara, quizá porque no es posible separar la influencia del SOP en sí mismo de la posiblemente ejercida por los tratamientos hormonales recibidos por estas mujeres para tratar el SOP.

### **Prevalencia de la anovulación crónica hiperandrogénica**

No resulta sencillo obtener una idea clara acerca de la prevalencia de este trastorno porque la ausencia de criterios unánimes de diagnóstico tiene como consecuencia que los resultados obtenidos por distintos autores sea dispar.

Estudios utilizando la ultrasonografía vaginal como criterio para determinar el carácter poliquístico o no de los ovarios han informado prevalencias en torno a 20% entre mujeres randomizadas. No obstante, los estudios epidemiológicos se complican si se considera la ecografía vaginal como prueba diagnóstica

que conlleva que el trastorno sea diagnosticado con excesiva frecuencia (9, 10). Sobre este punto se insistirá al tratar del diagnóstico. Particular interés, aunque recoge una corta serie de mujeres, presenta el estudio llevado a cabo por Clayton y cols (11); tras el estudio de 190 mujeres, estos autores concluyeron que no existen diferencias en el patrón del ciclo menstrual ni en la fertilidad previa entre las mujeres con ovarios de aspecto ecográfico normal y aquéllas con ovarios de aspecto poliquístico.

Si se toma la oligomenorrea como marcador funcional, también los resultados son dispares. Un estudio poblacional llevado a cabo por Petterson y cols (12) en Suecia estimó la prevalencia en 4,4%.

Algunos estudios han sido llevados a cabo considerando la presencia de oligomenorrea asociada a hirsutismo como cuadro clínico indicativo del trastorno. Uno de ellos, realizado en Grecia por Diamanti-Kandarakis y cols (13) estimó la prevalencia de SOP en 9%.

Una estimación probablemente más correcta fue la realizada por Knochenhauer y cols en EEUU (14). Estos autores analizaron el patrón menstrual y la presencia o no de hiperandrogenismo clínico en 277 mujeres de razas negra y caucásica; de éstas, en 198 que no llevaban tratamiento hormonal determinaron los niveles circulantes de andrógenos. Considerando, pues, oligomenorrea, hirsutismo e hiperandrogenismo estimaron la prevalencia de SOP en 4,6%.

En un estudio longitudinal en el que fue incluida una importante muestra poblacional Dramusic y cols (15) llevaron a cabo durante 5 años el seguimiento de 700 adolescentes que presentaban distintos tipos de alteraciones menstruales: amenorrea secundaria (288 casos; 41%), amenorrea primaria (128 casos; 18,3%), hemorragias disfuncionales (167 casos; 23,9%) y oligomenorrea (117 casos; 23,9%). En todos y cada uno de los grupos hubo adolescentes diagnosticadas de SOP, representando el 25,6% de las adolescentes estudiadas.

Los autores llamaron la atención sobre el hecho de que el SOP aparece a edad temprana persistiendo a lo largo de la vida y suponiendo no sólo un compromiso para la fecundidad de esta población sino, además, un importante riesgo metabólico y oncológico.

### **Resistencia insulínica e hiperinsulinismo en la anovulación crónica hiperandrogénica**

La primera relación entre niveles de andrógenos y resistencia insulínica fue sugerida en 1921 por Achard y Thiers (16) Se trató de una observación clínica que asoció la presencia de hirsutismo y diabetes.

Givens y cols (17), en 1974, tras observar que acantosis nigricans e hiperinsulinismo remitían al ex-

tirpar un luteoma causante de hirsutismo, afirmaron que el hiperandrogenismo era la causa de resistencia insulínica e hiperinsulinismo.

Tuvo que pasar mucho tiempo hasta que, en 1976, se produjo la publicación de Khan y cols (18) en la que presentaron 6 pacientes que presentaban resistencia insulínica, acantosis e hiperandrogenismo. Estos autores hallaron distintos grados de intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia y marcada resistencia a la insulina exógena y afirmaron que la resistencia a la insulina es debida a la disminución de la fijación de la hormona a su receptor. Observaron que manteniendo a estas pacientes en ayunas se observaba una disminución del nivel de insulina sin que se produjera un aumento concomitante en la unión al receptor, lo que les hizo sugerir que el defecto del receptor no es secundario a la hiperinsulinemia.

Unos años antes, en 1975, Archer y cols (19, 20) estudiaron los receptores a la insulina de linfocitos de 10 sujetos delgados (9 de ellos hombres) y 11 obesos (9 de ellos mujeres). Señalaron que la obesidad es la más común de las situaciones en que la especie humana muestra resistencia a la acción de la insulina (endógena y exógena), que los linfocitos reflejan, en término de receptores insulínicos, los cambios que tienen lugar en las células diana de la insulina, como hepatocito y adipocito, y que la pérdida de peso disminuye la resistencia a la insulina.

En ese mismo año, fueron obtenidos resultados contradictorios por Bar y cols (21). Estos autores analizaron la unión de la insulina a los receptores de monocitos en siete sujetos obesos y 10 voluntarios normales. Este estudio fue llevado a cabo de forma longitudinal: en la situación inicial, tras ayuno agudo (menos de 50 Kcal/día durante 72 horas), tras realimentación (3.500 Kcal/día) y tras ayuno crónico 600 cal/día.

En situación inicial la unión al receptor fue significativamente menor en los obesos, que presentaron menor concentración de receptores por célula (6.000 a 13.000) que los sujetos normales (15.000 a 28.000). La concentración de receptores mostró correlación inversa con el nivel circulante de insulina, lo que parece contradecir las afirmaciones de Khan y cols. El ayuno agudo normalizó la capacidad de unión por aumento de la afinidad, sin que aumentara la concentración de receptores por célula, mientras que el ayuno crónico lo hizo por aumento del número de receptores, sin que se mostrara aumento de la afinidad. La realimentación condujo a la situación inicial.

Concluyeron estos autores que el receptor de insulina modula in vivo su capacidad de interacción con la insulina modificando concentración y afinidad.

La primera publicación en la que se evidenció la

existencia de correlaciones estadísticamente significativas entre el nivel circulante de insulina y el de andrógenos fue la de Burghen y cols (4), en la que fueron estudiadas 8 mujeres obesas diagnosticadas de SOP (presencia de oligomenorrea o amenorrea, obesidad, hirsutismo, hiperandrogenismo y realción LH/FSH elevada) y 6 mujeres obesas de edad similar y ciclo normal. Demostraron la existencia de correlación entre el nivel basal de insulina y los niveles de testosterona y androtendiona y, tras practicar una sobrecarga de glucosa oral, entre el área bajo curva de insulina y el nivel de testosterona.

Estas publicaciones iniciales relacionaron hiperandrogenismo e hiperinsulinismo, abriendo así una vía para mejorar el conocimiento del SOP a través de numerosas investigaciones que han tratado, durante los últimos 25 años de resolver algunas preguntas:

¿Es el hiperinsulinismo la causa del hiperandrogenismo?

¿Es el hiperandrogenismo la causa del hiperinsulinismo?

¿Qué factor o factores no identificados causan ambos trastornos?

¿Qué papel juega la obesidad?

Durante algún tiempo los estudios y, en consecuencia, las publicaciones fueron de carácter clínico para, en el curso de los años, profundizar en los mecanismos etiopatogénicos y fisiopatológicos subyacentes.

Obviamente, encontrar las respuestas a estas preguntas supondría un importante avance y quizá contribuiría a encontrar nuevas posibilidades terapéuticas de enfoque fisiopatológico o etiopatogénico.

Woodard y cols (22), en 1981 llamaron la atención sobre el posible papel del hiperandrogenismo como inductor de hiperinsulinismo, al comprobar que los tratamientos con esteroides anabolizantes inducen resistencia a la insulina.

Esta posibilidad fue discutida por Shoupe y cols (23), quienes analizaron el efecto de la espironolactona, que empezaba a utilizarse como antiandrógeno, en 14 mujeres afectas de hirsutismo idiopático, 13 mujeres diagnosticadas de SOP y 6 mujeres normales, observando que se producía una disminución de los niveles de testosterona total y de testosterona libre sin que se modificara la insulinemia.

En aquella época se planteaban algunas dudas. Parecía razonable aceptar que la hiperinsulinemia estaba relacionada con el hiperandrogenismo y que aquélla era consecuencia de un aumento de la resistencia insulínica. Sin embargo no dejaba de resultar paradójico que, disminuida la acción de la insulina,

ésta mantuviera su acción estimulante de la síntesis de andrógenos en el ovario.

Geffner y cols (24) se cuentan entre los primeros autores que evidenciaron que el hiperinsulinismo está presente en el SOP incluso en ausencia de obesidad y acantosis.

Estos autores realizaron un estudio cuyo objetivo era determinar si hiperinsulinemia se asocia a resistencia insulínica y si hiperinsulinemia y resistencia insulínica persisten después de largo tiempo de supresión de la función ovárica con GnRHa. Incluyeron en él a 6 mujeres no obesas, diagnosticadas de SOP por la presencia de oligomenorrea o amenorrea, hirsutismo y ovarios poliquísticos. Todas fueron hiperinsulinémicas. Los resultados fueron comparados con los obtenidos en 6 mujeres normales de similar edad e IMC.

Tolerancia a la glucosa y niveles de insulina fueron valorados mediante sobrecarga oral de 100 g de glucosa. La resistencia insulínica fue valorada en linfocitos; además, se determinó el nivel circulante de esteroides ováricos.

Objetivaron que la supresión de los andrógenos ováricos mediante la administración prolongada de un agonista de GnRH no tiene como consecuencia cambios en la resistencia insulínica in vitro, discutiendo así la hipótesis de que el hiperandrogenismo fuera el determinante de la hiperinsulinemia.

Esta postura se vió apoyada por las observaciones de Dunaif, en 1989, quien evidenció que la administración de insulina altera el metabolismo de los esteroides gonadales independientemente de los cambios en la secreción de gonadotrofinas en las mujeres afectas de SOP con resistencia insulínica (25).

A finales de los años 80 se iniciaron estudios destinados a determinar si una alteración genética del gen que codifica el receptor de la insulina podría ser la causa del aumento de la resistencia a la insulina y cuál podría ser esta alteración. Entre estos trabajos conviene citar el de Muller-Wieland y cols (26).

Estos autores estudiaron el gen del receptor de la insulina en individuos normales y en cuatro pacientes con leprechaunismo no vinculados por relaciones familiares y cuatro pacientes con el tipo A del síndrome de resistencia insulínica.

El leprechaunismo es un síndrome caracterizado por retardo de crecimiento, resistencia insulínica severa, escaso tejido subcutáneo y muerte precoz. Como tipo A del síndrome de resistencia insulínica se conocía el caracterizado por acantosis nigricans, SOP, signos de virilización, niveles altos de testosterona circulante y aceleración del crecimiento.

Comprobaron que, a nivel celular, estos síndromes se asocian a alteraciones de los receptores de insulina

y de la acción de la insulina. Además, las alteraciones de la función del receptor se mantienen en las células cultivadas, lo que sugiere un origen genético.

Concluyeron que, aunque leprechaunismo y síndrome tipo A son verosímilmente debidos a defectos en la estructura y la expresión del gen del receptor de la insulina, probablemente se asocian a mutaciones puntuales más que a cambios mayores en la estructura del gen.

En 1990, Andrea Dunaif y cols publicaron un análisis crítico de los conocimientos en torno a resistencia insulínica, hiperandrogenismo y SOP (27) haciendo algunas reflexiones y puntualizaciones. Fueron las siguientes:

- Las mujeres con SOP son resistentes a la insulina independientemente de la obesidad
- El SOP es un factor de riesgo para la diabetes no dependiente de insulina
- No es evidente que la hiperandrogenemia disminuya la acción de la insulina y los estudios en este sentido no son concluyentes por distintas razones: a) es dudoso que la acción de los andrógenos sintéticos sea equiparable a la de los andrógenos naturales b) los estudios realizados incluyen pocas mujeres c) diferencias en peso y composición corporal no fueron tenidos en cuenta en los estudios realizados y d) los métodos utilizados para valorar la acción de la insulina fueron de baja reproductibilidad.

En la misma publicación incluyó un estudio destinado a determinar si la corrección de la hiperandrogenemia en mujeres con SOP puede mejorar la sensibilidad a la insulina. Incluyó 9 mujeres diagnosticadas de SOP con aumento de la resistencia a la insulina puesta de manifiesto mediante clamp euglicémico. El diagnóstico de SOP se hizo por la presencia de oligomenorrea o amenorrea e hiperandrogenemia, excluidas hiperprolactinemia, tumores androgenizantes y causas suprarrenales. La función tiroidea fue normal en todos los casos. No fue tenido en cuenta el aspecto ecográfico de los ovarios.

El diseño de este trabajo fue extraordinariamente cuidadoso. A estas pacientes les fue administrado un análogo agonista de GnRH durante 12 semanas y les fue practicado un clamp euglicémico en las semanas 0, 12 y 24 bajo perfusión de glucosa tritiada. Antes de cada clamp fueron determinados los niveles circulantes de gonadotrofinas y esteroides y se practicó una pesada hidrostática para determinar la distribución de la grasa. Durante todo el estudio las pacientes siguieron una dieta controlada para mantener el peso.

Se observó una disminución significativa de tes-

tosterona y androstendiona y no hubo cambios en la utilización de la glucosa mediada por la insulina, en la insulinemia ni en la producción hepática de glucosa.

Concluyeron que la supresión de los niveles de andrógenos no inducen cambios significativos en la resistencia insulínica de las mujeres con SOP y que controlar la hiperandrogenemia no representa un método clínico efectivo para disminuir el riesgo de diabetes no insulino-dependiente en estas pacientes.

En ese mismo año Hennes y cols (28) desarrollaron un interesante estudio tomando como punto de partida el papel fisiológico del hígado como órgano regulador de los niveles periféricos de insulina, en su condición de órgano interpuesto entre la circulación portal y la circulación periférica. La hipótesis de estos autores fue que determinadas situaciones pueden traducirse en alteraciones del receptor e insensibilidad hepática a la insulina y a una producción hepática de glucosa no restringida; un descenso en la capacidad hepática para extraer insulina de la circulación portal conduce a hiperinsulinemia periférica.

Para desarrollar su investigación utilizaron un modelo animal (rata macho corpulenta SHR/Mcc-cp) y estudiaron el efecto de obesidad y sexo sobre el metabolismo hepático de la insulina mediante la perfusión hepática in vivo.

Comprobaron una disminución del aclaramiento hepático de la insulina en machos y hembras obesos y cifraron en 50% la reducción de la unión de la insulina a los receptores del hepatocito y en 34% la misma condicionada por el sexo masculino.

Concluyeron que sexo masculino y obesidad son factores independientes y aditivamente asociados a la reducción del aclaramiento hepático de insulina y una reducción de los receptores celulares de superficie de la insulina, lo que condiciona un descenso en la compartimentalización y degradación de la misma. Estos mecanismos pueden justificar parcialmente los efectos sinérgicos de masculinidad y obesidad sobre resistencia insulínica e hiperinsulinemia. En este mismo sentido se expresaron Holte y cols (29) acerca de la androgenicidad.

Otro aspecto de la posible participación del hígado en relación con la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo fue el estudiado por Holte y cols en 1994 (29). Tras analizar el comportamiento de 49 mujeres afectas de SOP y 42 mujeres normales durante un clamp euglucémico hiperinsulinémico, defendieron la opción de que el hiperinsulinismo no sea debido exclusivamente a un aumento de la secreción de insulina como consecuencia de la resistencia a la misma sino a retardo del aclaramiento de esta hormona, de forma similar a la que se observa en los indios Pima.

En relación con la hiperinsulinemia y tratando de aclarar algunos aspectos fisiológicos (hiperinsulinemia puberal) y fisiopatológicos (inicio peripuberal del SOP), Amiel y cols (30) desarrollaron una investigación en 14 prepúberes y 19 púberes mediante clamp euglucémico e hiperglucémico. La hipótesis de esta investigación fue que, en el caso de que la resistencia insulínica afectara exclusivamente al metabolismo de la glucosa, los efectos anabólicos de la insulina podrían servir para aumentar el anabolismo en una etapa de rápido crecimiento.

El almacenamiento de glucosa fue más efectivo tanto a dosis baja como a dosis alta de insulina en prepúberes que en púberes; los niños púberes mostraron aumento de la respuesta insulínica y una mayor disminución de los aminoácidos.

Estos datos sugieren que la resistencia insulínica habitual de la pubertad está restringida al metabolismo de la glucosa y puede servir para amplificar el efecto fisiológico de la insulina sobre el metabolismo de los aminoácidos facilitando el anabolismo proteico en la época de rápido crecimiento.

Otras investigaciones, como las de Anttila y cols fueron dirigidas a determinar las interacciones entre hiperinsulinemia y alteración de las gonadotropinas en mujeres afectas de SOP (31)

Estudiaron 14 mujeres hiperandrogénicas no obesas y otras 10 obesas (IMC>25); ninguna de ellas presentó acantosis. Todas padecían oligomenorrea o amenorrea e hirsutismo. Fueron incluidas 7 mujeres normales. En todas ellas función tiroidea, tolerancia a glucosa, cortisol y PRL fueron normales. En todas las mujeres hiperandrogénicas los ovarios se mostraron aumentados por ecografía o laparoscopia.

Observaron que los niveles de insulina eran mayores en obesas mientras que los de LH eran menores, existiendo una correlación negativa entre el nivel de insulina y LH bioactiva y entre ésta y el IMC, aunque, tras corregir por el IMC, esta última dejó de observarse.

Concluyeron que las mujeres hiperandrogénicas pueden ser divididas en dos subgrupos: unas con resistencia insulínica, LH normal o mínimamente elevada e insulina marcadamente elevada; otras con LH elevada, sin resistencia insulínica e insulina normal. La obesidad se asocia con el primero y LHb elevada con el segundo.

Aunque con diferente metodología, a similares conclusiones llegaron Dale y cols en 1992 (32). Estos autores estudiaron 49 mujeres diagnosticadas de SOP (30 obesas y 19 no obesas) sin presencia de acantosis. En este caso, el diagnóstico de SOP se hizo por el aspecto ecográfico de los ovarios, siempre y cuando

éste coexistiera con al menos dos de los criterios siguientes: oligomenorrea o amenorrea, hirsutismo (Ferriman >7) e hiperandrogenemia. Como en otros estudios, quedaron excluidas otras posibles causas de aspecto poliquístico de los ovarios (hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal, etc) y tumores androgenizantes; consideraron obesidad cuando el IMC fue >25. Incluyeron, como control, 7 mujeres normales no obesas y 7 mujeres normales obesas.

Todas las mujeres fueron perfundidas con 5 mg de glucosa/Kg de peso ideal/minuto durante 60 minutos y a todas se les practicó un estímulo agudo con GnRH.

Concluyeron que las mujeres con SOP pueden ser divididas en dos grupos: uno con obesidad, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y LH normal o mínimamente elevada y otro con IMC normal, LH elevada e insulina normal.

A similares conclusiones se llegaría años más tarde en nuestro grupo de trabajo (33).

Un nuevo aspecto de la fisiopatología del hiperinsulinismo fue puesto de manifiesto por Nestler y cols (34) en 1991. Habiendo sido observado que la insulina potencia in vitro la acción de la LH sobre las células ováricas (35) y que disminuye in vitro la producción de SHBG por células de hepatoma (36), fue diseñado un estudio destinado a verificar la hipótesis de que la insulina disminuye directamente los niveles de SHBG en mujeres obesas afectas de SOP.

Fueron incluidas 6 mujeres obesas con SOP a las que, en el curso de un tratamiento con acetato de leuprolide (AL), se les administró diazóxido durante 10 días para inhibir la liberación de insulina. Independientemente de los efectos del AL, se observó que la disminución de los niveles de insulina causados por el diazóxido inducían un aumento significativo (32%) del nivel de SHBG y una disminución del 42% de testosterona libre.

El incremento de SHBG guardó correlación significativa con el nivel basal de insulina inicial, sugiriendo que tanto más resistente a la insulina es una mujer tanto más aumenta SHBG cuando se inhibe la insulina.

Concluyeron que la hiperinsulinemia puede producir hiperandrogenismo por dos mecanismos: la estimulación de la producción ovárica de andrógenos y la disminución de los niveles de SHBG.

Un avance significativo en el conocimiento del estudio de los mecanismos celulares de la resistencia insulínica en las mujeres con SOP estuvo representado por el estudio desarrollado por Ciaraldi y cols (37).

La investigación se llevó a cabo sobre adipocitos aislados tomados de 8 mujeres afectas de SOP sin acantosis y de 8 mujeres normales de peso y edad si-

milares. Las mujeres diagnosticadas de SOP fueron hiperinsulinémicas a juzgar por una prueba de sobrecarga intravenosa de glucosa.

Fueron estudiadas unión de la insulina al receptor, actividad kinasa y actividad en transporte de glucosa.

Concluyeron que la resistencia a la insulina en el SOP cursa con actividad normal de los receptores y defecto postreceptor en la cadena de transducción de la señal de la insulina entre la kinasa del receptor y el transporte de glucosa.

Otro avance en el conocimiento de mecanismos fisiopatológicos relacionados con el hiperinsulinismo fue el representado por las investigaciones de Conover y cols (38). Se trató de un estudio complejo en el que mujeres normales y obesas, previamente estudiadas en cuanto a su composición corporal, fueron perfundidas con insulina, somatostatina y glucosa. La perfusión de insulina causó una disminución significativa de los niveles de IGFBP-1 mientras que la perfusión de somatostatina los elevó significativamente; estos efectos se observaron tanto en mujeres obesas como en las no obesas.

Concluyeron estos autores que la hiperinsulinemia consecutiva a la resistencia insulínica puede, inhibiendo la producción de IGFBP-1, permitir una mayor disponibilidad de IGF-1, acentuando sus efectos.

Ha sido previamente comentado el aumento de riesgo que las mujeres afectas de SOP presentan para el desarrollo de una diabetes no insulino-dependiente. Sin embargo, es obvio que no todas las mujeres en esta situación desarrollan una diabetes. Con el fin de determinar si algún factor identificable podría jugar un papel en el desarrollo de la diabetes tipo 2, fue desarrollado un estudio comparando mujeres con SOP obesas y diabéticas con mujeres con SOP obesas no diabéticas y mujeres normales de peso y edad similares (39).

Se observó una falta de correlación entre la hiperglucemia y los niveles de andrógenos o el grado de resistencia insulínica observándose, sin embargo, una correlación significativa entre la hiperglucemia y esteroides suprarrenales (cortisol, DHEA y SDHEA), sugiriéndose que una actividad adrenal estimulada podría ser un factor importante en el desarrollo de la diabetes en mujeres con SOP.

A pesar de los numerosos estudios llevados a cabo, muchos de los cuales no han sido citados aquí, en la segunda mitad de los años 90 seguía no estando claro el papel de resistencia insulínica e hiperinsulinismo como factor inductor del hiperandrogenismo. En esta época, Dunaif y cols (40) aportaron nuevas evidencias apoyando la idea de que el hiperinsulinismo, independientemente del IMC, contribuye a la hiperandrogenemia del SOP. En su publicación comen-

tan que estudios previos con Metformina han mostrado la eficacia de este fármaco; sin embargo, puntualizaron que su acción farmacológica más importante no es mejorar la sensibilidad a la insulina sino disminuir la gluconeogénesis a nivel hepático y favorecer la pérdida de peso. Por esta razón, en esta investigación utilizaron Toglitzona, un fármaco que primariamente mejora la sensibilidad a la insulina sin modificar el peso corporal, en un estudio prospectivo, doble ciego y randomizado.

Incluyeron 25 mujeres obesas diagnosticadas de SOP de acuerdo con los criterios habituales de este grupo de trabajo (ya citados), excluyendo diabéticas e hipertensas y mujeres en régimen de ejercicio.

Según afirmaron, esta fue la primera publicación demostrando que mejorando la sensibilidad a la insulina sin modificar el peso corporal se evidencia una mejora de la hiperandrogenemia en mujeres resistentes a la insulina. No obstante, Nolan y cols (41) ya habían publicado previamente el efecto de Toglitzona sobre la resistencia insulínica. Se observó, además, una disminución de los niveles de LH y los autores sugirieron que ello era debido a la disminución de los niveles de estrógenos, que también disminuyeron.

Sin embargo, en la misma época, Moghetti y cols observaron, tras practicar clamp hiperinsulinémico euglucémico a un total de 43 mujeres hiperandrogénicas (13 obesas y 30 no obesas) en tratamiento antiandrogénico y a 12 mujeres normales, que el tratamiento antiandrogénico disminuyó la resistencia periférica a la insulina. Concluyeron que el hiperandrogenismo contribuye en la mujer a la alteración de la acción de la insulina (42).

Ha sido previamente comentado que se afirmó que la insulina puede estimular la síntesis de andrógenos ováricos. Sin embargo, el mecanismo no había sido aclarado.

En 1996, Nestler y col (43) llevaron a cabo un complejo estudio destinado a verificar la hipótesis de que la insulina estimula la actividad ovárica del citocromo P450c17 $\alpha$ , enzima implicada en la síntesis de andrógenos con actividad de 17 $\alpha$ hidroxilasa y 17-20 liasa.

Incluyeron en su estudio 24 mujeres de 18 a 35 años diagnosticadas de SOP (oligomenorrea, aumento de testosterona libre, hirsutismo y obesidad); 15 de ellas presentaban acantosis. Los ovarios de todas ellas presentaron el aspecto ecográfico típico del SOP. Fueron descartadas otras posibles causas extraováricas del trastorno.

Fueron estudiadas en condiciones basales y se les practicó una sobrecarga oral de glucosa; posteriormente fueron estimuladas con 10  $\mu$ g/Kg de peso de

acetato de leuprolide y fueron tratadas con metformina o placebo durante 8 semanas.

Observaron que en el grupo tratado con metformina y no en el tratado con placebo se observó:

- \* disminución significativa de 17OH progesterona basal y tras acetato de leuprolide
- \* disminución significativa de testosterona libre
- \* aumento significativo de SHBG

Concluyeron que resistencia insulínica y aumento de la actividad de la enzima citocromo P450c17 $\alpha$  están fisiopatológicamente vinculados de forma que la insulina, directa o indirectamente, estimula la actividad de la enzima, aumentando la secreción androgénica. Señalaron que disminuir los niveles de insulina debe traducirse en una mejora del hiperandrogenismo.

En el mismo sentido se expresaron Gandar y cols (44), quienes afirmaron que el aumento de insulina causa hiperandrogenismo estimulando la síntesis de andrógenos por aumento de la actividad de la citocromo P450c17 $\alpha$  y disminuyendo la síntesis de SHBG.

En una muy reciente e interesante publicación, Sozen y Arici, revisando la más relevante literatura en torno al problema de la relación entre hiperinsulinismo e hiperandrogenismo, han sugerido un modelo de interacción entre estos dos factores fisiopatológicos (45).

Para estos autores, sea cual sea el acontecimiento inicial, una vez establecidos, hiperinsulinemia e hiperandrogenemia forman un círculo vicioso.

Obesidad y predisposición genética parecen ser los dos factores independientes que pueden dar lugar a hiperinsulinemia, hiperandrogenemia o ambos. Alternativamente, pueden actuar como factores independientes que exacerben la expresión clínica de la resistencia insulínica y/o del hiperandrogenismo.

El hiperinsulinismo puede causar hiperandrogenemia a través de su acción directa sobre el ovario o a través de su acción hepática.

El hiperandrogenismo puede causar hiperinsulinismo a través de su efecto sobre hígado, páncreas, grasa abdominal y ovario.

Acerca de todos estos mecanismos se ha tratado previamente.

No parece discutible que el hiperinsulinismo, cualquiera que sea su origen pero siempre en relación con un aumento de la resistencia a la insulina, es susceptible de causar hiperandrogenemia y, en consecuencia, determinar la existencia del SOP. Parece oportuno, en este punto, exponer las posibles bases moleculares que justifican la resistencia a la insulina.

En párrafos precedentes se ha expuesto que, en su día, se discutió si la resistencia a la insulina era con-

secuencia de una disminución del número de receptores celulares, de una disminución de la afinidad de los mismos por la hormona o de otra causa.

El receptor de la insulina es una glicoproteína de naturaleza tetramérica compuesta por dos subunidades  $\alpha$  extracelulares, unidas por un puente disulfuro; estas unidades contienen el locus de unión a la insulina. Las dos unidades  $\beta$  son transmembranarias (extracelulares e intracelulares), están unidas a las unidades  $\alpha$  por puentes disulfuro y están implicadas en el mecanismo de acción intracelular de la hormona; estas subunidades presentan actividad tirosin kinasa (46, 47).

Tras la fijación de la insulina a la subunidad  $\alpha$  se produce una rápida autofosforilación de los residuos tirosina de la subunidad  $\beta$  receptor en la que el ATP actúa como donador del fosfato. El mecanismo desencadenante de la autofosforilación parece ser el bloqueo de una acción inhibitoria de la cadena  $\alpha$  tras su unión con la insulina (48, 49). La acción intracelular de la insulina se transmite, una vez autofosforilado el receptor por activación de la tirosin kinasa y por activación de la fosfolipasa C, que generaría glucosilfosfoinositol. La subunidad  $\beta$  del receptor contiene un locus de unión a ATP y la presencia simultánea de éste y de locus de fosforilación indica que el receptor actúa como su propia tirosin kinasa (50).

En la célula intacta, además de producirse la fosforilación de la tirosina, se produce después, más lentamente, la de residuos serina; la fosforilación de la serina inhibe la fosforilación de la tirosina y se piensa que se forma así un retrocontrol negativo sobre la fosforilación de la tirosina (51), disminuyendo la acción de la insulina.

Fue examinada la función del receptor de la insulina de fibroblastos de la piel de pacientes con SOP cultivados y separados del entorno hormonal durante generaciones (5). La fijación de la insulina a los fibroblastos fue normal. Sin embargo, la autofosforilación en respuesta a la insulina estuvo marcadamente disminuida. La incorporación de fosfato se hizo fundamentalmente en los residuos serina y no en los residuos tirosina. Este patrón anormal de fosforilación del receptor de la insulina puede conducir a la disminución de la sensibilidad a la insulina característica del SOP. Este defecto de la fosforilación del receptor parece genético, puesto que está presente en células separadas durante generaciones del entorno hormonal. La disminución de la fosforilación del receptor podría estar en relación con la disminución de la proteína GLUT4, transportadora de glucosa, cuyo déficit ha sido descrito en las pacientes de SOP.

No obstante, 30% de las mujeres EPO con resistencia insulínica tienen normal fosforilación de la tirosi-

na del receptor, lo que sugiere que el trastorno es heterogéneo, sugiriéndose que en estas mujeres el trastorno se puede situar a nivel de la fosforilación del fosfatidilinositol.

Es la hipótesis de Dunaif que un defecto genético en la acción de la insulina juega necesariamente un papel en el desarrollo de hiperandrogenismo y anovulación crónica, aunque pueda haber otras etiologías de EPO.

### **Papel de la obesidad**

Ya han sido hechas numerosas referencias acerca de la participación de la obesidad en el SOP. Esta alteración corporal fue considerada desde que se describió el síndrome de ovarios poliquísticos (2) y, por otra parte, constituye el trastorno al que con mayor frecuencia se asocian resistencia a la acción de la insulina e hiperinsulinismo. Señalando, tras estudiar la unión de insulina marcada a los receptores de linfocitos de sujetos normales y obesos, que alteraciones del receptor de la insulina pueden ser la causa del hiperinsulinismo de los obesos (19, 20).

También ha sido señalado que las investigaciones de Bar y cols (21) evidenciaron que cambios en la alimentación pueden modular la actividad de los receptores de insulina.

No cabe duda de que la obesidad está asociada al SOP y de que los sujetos obesos presentan resistencia a la insulina e hiperinsulinismo por presentar alteraciones en la concentración y afinidad de los receptores de insulina.

No obstante, existen matices en cuanto a distintos tipos de obesidad en relación con el fenómeno del hiperinsulinismo. Kissebah y cols (52) llevaron a cabo un estudio en 25 mujeres obesas de 20 a 40 años, diferenciando entre obesidad troncular o superior (16 mujeres) y obesidad inferior (9 mujeres). Edad y peso fueron similares en ambos grupos. Observaron que niveles de glucosa e insulina fueron más elevados durante un sobrecarga oral de glucosa en las mujeres de obesidad troncular, 10 de las cuales fueron diabéticas. También el nivel de triglicéridos fue mayor en estas mujeres. Ello es debido a diferencias metabólicas entre los adipocitos de los dos tipos de adiposidad.

También Nestler y cols (53) insistieron en el importante papel fisiopatológico jugado por la obesidad en el SOP.

Ha sido señalado, al tratar de las alteraciones neuroendocrinas que se implicó alteraciones de las endorfinas hipotalámicas como uno de los posibles factores causales de las alteraciones de las gonadotropinas.

Aleem y cols (54) desarrollaron un estudio destinado a determinar en 10 mujeres normales y 19 pa-

cientes diagnosticadas de SOP (períodos de amenorrea de al menos 3 meses, hirsutismo, sobrepeso, índice LH/FSH >1,99 e hiperandrogenemia) las relaciones de los opioides endógenos y la obesidad.

Comprobaron que el nivel de  $\beta$  endorfina fue significativamente más alto en las mujeres diagnosticadas de SOP que en las mujeres normales, concluyendo que el incremento de opioides, además de jugar un papel en los trastornos de gonadotrofinas, puede tener influencia sobre el peso corporal contribuyendo a la obesidad.

Dunaif puntualizó que la obesidad no puede ser la causa del SOP, puesto que no existe más que en el 33 a 60 por cien de los casos pero puede ser un importante factor fisiopatológico de una variedad de SOP o un marcador para una forma neuroendocrinológica distinta de SOP (55).

Esta autora enumeró la serie de posibles mecanismos mediante los cuales la obesidad puede contribuir a mantener o agravar el trastorno:

- Se asocia a un aumento de la aromatización extraglandular de andrógenos a estrógenos, fundamentalmente estrona, y a una disminución de la síntesis de SHBG, contribuyendo así a la alteración de las gonadotrofinas.
- Puede ser la causa del hiperinsulinismo o contribuir a mantener o agravar éste.
- La obesidad puede ser centralmente condicionada, traduciendo una alteración de los opiáceos, o secundaria al aumento de los andrógenos.

Practicó una sobrecarga de glucosa y una prueba de estimulación con GnRH (10  $\mu$ g iv) a 10 mujeres con obesidad premenárgica diagnosticadas de SOP, a 5 mujeres diagnosticadas de SOP que nunca fueron obesas y a mujeres obesas o no con ciclo normal. Sus resultados fueron:

- La secreción de FSH fue similar en los cuatro grupos
- Los niveles totales y no ligados a SHBG de esteroideos ováricos fueron similares en ambos grupos SOP (obesas y delgadas) y significativamente mayores que en los dos otros grupos.
- El nivel de androstenediona y la relación androstenediona/estrón fueron significativamente mayores en los dos Grupos de mujeres SOP pero significativamente menores en obesas que en no obesas.

Concluyó que el impacto de la obesidad no se refleja en cambios en la liberación de gonadotrofinas ni en el ambiente del retrocontrol esteroideo y que la obesidad no juega un papel capital en el mantenimiento del SOP, puesto que obesas y no obesas presentan similares niveles de hormonas reproductivas.

De cualquier forma, una prueba indudable del papel de la obesidad fue proporcionada por Harlass y cols (56), al demostrar que la pérdida de peso, que mejora el hiperinsulinismo, permite el restablecimiento del ciclo y la normalización de los niveles circulantes de andrógenos y SHBG. Similares resultados y conclusiones fueron obtenidos por Bates y Whitworth (57), quienes obtuvieron un 70% de gestaciones administrando una dieta adelgazante a una serie de 18 pacientes estériles, obesas con anovulación crónica.

En resumen, parecen existir evidencias que sostienen la presentación familiar tanto de la anovulación crónica hiperandrogénica de origen ovárico como de la resistencia insulínica y el hiperinsulinismo que ésta conlleva y que ambos trastornos (hiperandrogenismo e hiperinsulinismo) están fisiopatológicamente vinculados. Independientemente de ello, también existen evidencias de que la obesidad puede jugar un papel fisiopatológico en este cuadro.

Considerando que resistencia insulínica y obesidad pueden constituir un trastorno metabólico que, manifestándose como anovulación crónica e hiperandrogenismo en la adolescencia, se asocia a obesidad y esterilidad en la tercera y cuarta décadas de la vida de la mujer y, más tarde, a hipertensión, diabetes tipo II y determinados tipos de cáncer, se puede apoyar la idea de que constituye un importante problema de salud para la mujer.

Admitiendo la existencia de condicionantes genéticos en la aparición de este trastorno, el presente estudio se inició con los objetivos siguientes: a) evidenciar el hiperinsulinismo en pacientes con historia de anovulación crónica hiperandrogénica de origen ovárico, b) investigar la existencia de hiperinsulinismo en sus familiares directos y c) determinar el posible papel de factores ambientales (dieta y ejercicio) en el determinismo del hiperinsulinismo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### I. Pacientes

#### 1. Casos índice

Se define como "casos índice" aquellas mujeres que consultaron por alteraciones del ciclo menstrual (anovulación, fundamentalmente) o síntomas de hiperandrogenismo cutáneo (hirsutismo, fundamentalmente) y presentaban hiperinsulinemia.

La esteroidogénesis suprarrenal, la función tiroidea y el nivel circulante de prolactina fue normal en todas estas pacientes.

En el estudio fueron incluidos 36 casos índice. Su edad, que estuvo comprendida entre 13 y 49 años (media 22,5; desviación típica 8,0), y el resto de sus características biométricas, se hallan recogidas en la tabla 1.

## 2. Familiares

Los familiares de primer grado de los casos índice fueron invitados a participar en el estudio. Fueron reclutados: 28 padres, 32 madres, 23 hermanos y 24 hermanas que, para evitar sesgos, serán considerados en adelante en dos grupos, el grupo progenitores, que englobará a padres y madres (n= 60), y el grupo hermanos, que englobará a hermanos y hermanas, (n= 47).

Las características biométricas de ambos grupos de sujetos están recogidas en las tablas 2 y 3.

## II. Intervenciones

### 1. Casos índice

A las pacientes que constituyen el grupo de casos índice les fue realizada la historia clínica y se les practicó una exploración física. Además, se realizaron las intervenciones siguientes:

#### A) Encuestas

Las encuestas fueron tomadas directamente por dos médicos componentes del equipo investigador previamente entrenados.

#### a) Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA)

El análisis de los datos obtenidos en la encuesta consistió en valorar los nutrientes que se recoge en la tabla 4, con sus unidades de medida.

Los resultados de las encuestas fueron procesados mediante el programa Food Processor Plus: nutrition

and fitness software analysis system (Versión 5.0. ESHA Research. Salem, OR. USA, 1992), que usa como fuente las tablas de composición de alimentos del Departamento de Agricultura de U.S.A. (58).

El análisis de la encuesta alimentaria consistió en valorar los nutrientes que se recoge en la tabla 4, con sus unidades de medida.

#### b) Encuesta de actividad física

Fue utilizado el cuestionario de actividad física incluido en la encuesta "Avaluació de l'estat nutricional de la població catalana" (59), elaborada con preguntas validadas previamente en otras encuestas nacionales (60).

## B) BIOQUÍMICA HEMÁTICA

Determinación del nivel circulante de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, Triglicéridos, Apolipoproteínas A y B y Lipoproteína a.

### C) DETERMINACIONES HORMONALES BASALES:

- FSH, LH, prolactina (PRL), estradiol, androsteronediona, testosterona libre y SHBG en el día 3 del ciclo
- Estradiol y progesterona en la segunda mitad del ciclo
- TSH, T3 y T4, en extracción en día aleatorio
- ACTH, cortisol, 17 hidroxiprogesterona y sulfato de dehidroepiandrosterona en fase folicular

### D) PRUEBAS FUNCIONALES HORMONALES.

Todas ellas fueron practicadas en condiciones basales.

- Estímulo con LHRH (Luforan, Lab. Serono. Madrid): Practicado en los días 8 a 10 después de una hemorragia menstrual espontánea cuando

**Tabla 1**  
*Características biométricas de los casos índice*

	Mínimo	Máximo	Media	D.T.
Edad(años)	13	49	22,54	7,98
Edad pubarquia	8	14	10,77	1,82
Edad telarquia	8	13	10,55	1,47
Edad menarquia	9	15	11,74	2,85
Peso (Kg)	51	98,5	68,84	12,00
Talla (m)	1,29	1,70	1,59	0,08
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	18,56	42,97	27,91	6,29
T.S. (mm Hg)	80	140	109,6	15,17
T.D. (mm Hg)	40	90	66,25	11,29

IMC: índice de masa corporal; T.S.: tensión sistólica; T.D.: tensión diastólica

**Tabla 2.**  
*Características biométricas de los progenitores*

	Mínimo	Máximo	Media	D.T.
Edad (años)	41	70	55,02	8,43
Peso (Kg)	45	106	76,56	12,7
Talla (m)	1,45	1,80	1,62	0,09
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	17,80	35,58	29,00	3,70

IMC: índice de masa corporal

**Tabla 3**  
*Características biométricas de los hermanos*

	Mínimo	Máximo	Media	D.T.
Edad (años)	15	40	25,6	7,14
Peso (Kg)	50	100	70,89	15,56
Talla (m)	1,54	1,79	1,67	0,07
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	17,71	32,87	25,3	4,43

IMC: índice de masa corporal

éstas se producían o provocada por la administración de progesterona; en los casos en que existía amenorrea resistente a la progesterona se practicó la prueba en amenorrea.

Con la paciente en decúbito se practicó una toma de sangre venosa para determinación del nivel circulante basal de FSH y LH. A continuación se inyectó una dosis de 10 µg de LHRH y se obtuvo nuevas muestras de sangre a los 30, 45 y 60 minutos de la inyección.

- Estímulo con ACTH (Nuvacthen Depot, Novartis Farmacéutica. Barcelona). Fue practicado durante la fase folicular media cuando ésta existía, tras una deprivación con progesterona cuando no se producía la menstruación de forma espontánea o en amenorrea cuando ésta fue resistente a la progesterona.

De forma ambulatoria, se inyectó por vía intramuscular una dosis de 1 mg de ACTH depot, obteniéndose muestras de sangre basal y a las 6 horas de la administración de ACTH.

- Sobrecarga de glucosa (Glucomedics 50, Biomedic. Madrid). Practicado en los días 8 a 10 después de una hemorragia menstrual espontánea cuando éstas se producían o provocada por la administración de progesterona; en los casos en que existía amenorrea resistente a la progesterona se practicó la prueba en amenorrea.

Con la paciente en reposo se practicó una toma de sangre venosa para determinación del nivel circulante basal de glucosa e insulina. A continuación se admi-

nistró por vía oral 75 g de glucosa y se obtuvo nuevas muestras de sangre a los 15, 30, 60, 120 y 180 minutos de la ingesta.

Los resultados obtenidos en las determinaciones hormonales basales y en las pruebas funcionales hormonales fueron utilizados para caracterizar la muestra en cuanto se refiere a los casos índice; de esta forma, fueron excluidos del estudio los casos correspondientes a disfunciones suprarrenales o tiroideas, así como los casos de hiperprolactinemia. Estos resultados no serán expuestos.

## 2. Familiares grado I

A los familiares grado I (progenitores y hermanos) les fueron practicadas las exploraciones siguientes:

### A) Encuestas

Las encuestas antes mencionadas fueron pasadas a los familiares siguiéndose la misma metodología descrita para los casos índice.

### B) Bioquímica hemática

Determinación del nivel circulante de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, Triglicéridos, Apolipoproteínas A y B y Lipoproteína a.

### C) Sobrecarga de glucosa.

Practicada a las mujeres en los días 8 a 10 después de una hemorragia menstrual espontánea cuando és-

tas se producían o provocada por la administración de progesterona; en los casos en que existía amenorrea resistente a la progesterona se practicó la prueba en amenorrea. A los hombres esta prueba les fue practicada en cualquier momento.

La metodología fue la misma que la descrita para los caos índice.

### III. Técnicas de laboratorio

#### • *Determinación de glucosa*

Se llevó a cabo mediante el método enzimático basado en la reacción glucosa-oxidasa-peroxidasa, mediante analizador Bayer DAX 72.

#### • *Determinación de insulina*

La determinación del nivel de insulina se llevó a cabo mediante el empleo de un método inmunométrico con anticuerpos monoclonales y segundo anticuerpo marcado con I<sup>125</sup>. La sensibilidad del método es 1 µUI/mL y el coeficiente de variabilidad es 4'5 por cien.

#### • *Determinación de FSH, LH, prolactina (PRL).*

Fueron medidas mediante un mismo equipo automatizado de Chiron Diagnostics, en un ensayo inmunométrico y con tecnología de quimioluminiscencia directa.

El límite de detección para FSH es de 0,3

**Tabla 4**

*Nutrientes considerados en el presente estudio*

Nutriente	Abreviatura empleada	Unidades
Energía	KCAL	Kilocalorías
Carbohidratos	carbohid	Gramos
Densidad hidratos carbono	Densidad hc	%
Hidratos carbono complejos	HCCOM	Gramos
Azucares simples	AZUC	Gramos
Proteínas	PROT	Gramos
Densidad proteínas	Densidad proteínas	%
Lípidos totales	LIPT	Gramos
Densidad lípidos	Densidad lípidos	%
Lípidos saturados	LIPS	Gramos
Lípidos monoinsaturados	LIPM	Gramos
Lípidos poliinsaturados	LIPP	Gramos
Colesterol	COLES	Miligramos
Fibra dietética total	FIBRD	Gramos
Fibra insoluble	FIBI	Gramos
Fibra soluble	FIBS	Gramos
Vitamina A	VITA	Equivalentes retinoles
Vitamina B1	B1	Miligramos
Vitamina B2	B2	Miligramos
Vitamina B3EQ	B3EQ	Equivalentes niacina
Vitamina B6	B6	Miligramos
Vitamina B12	B12	Microgramos
Folatos	FOLA	Miligramos
Vitamina C	VITC	Miligramos
Vitamina D	VITD	Microgramos
Vitamina E	VITE	Miligramos
Vitamina K	VITK	Microgramos
Calcio	CA	Miligramos
Fósforo	FOSF	Miligramos
Sodio	NA	Miligramos
Potasio	POT	Miligramos
Hierro	FE	Miligramos
Yodo	IODO	Miligramos

mUI/mL y la precisión intraensayo es de 2,8, 1,7 y 1,2 por cien para valores de 4,3, 20,9 y 45,1 mUI/mL, respectivamente. La técnica no presenta reacciones cruzadas con LH, TSH, hGH, PRL y hCG.

El límite de detección para LH es de 0,07 mUI/mL y la precisión intraensayo es de 4,7, 4,5 y 5,1 por cien para valores de 5,3, 36,5 y 51 mUI/mL. La técnica no presenta reacciones cruzadas con FSH, TSH, hGH, PRL y hCG.

El límite de detección para PRL es de 0,3 ng/mL y la precisión intraensayo es de 2,5, 2,8 y 3,8 por cien para valores de 2,7, 34 y 121 ng/mL, respectivamente. La técnica no presenta reacciones cruzadas con FSH, LH, TSH, hGH y hCG.

• *Determinación de ACTH*

Se llevó a cabo tras la obtención de sangre en tubos EDTA refrigerados, separándose el plasma mediante centrifugación en centrífuga refrigerada. La medición se hizo en autoanalizador Immulite (Diagnostic Products Corporation), mediante quimioinmunoanálisis competitivo. La sensibilidad del ensayo es de 9 pg/mL, con variabilidad intraensayo e interensayo de 9,6 y 8,8 por cien, respectivamente.

• *Determinación de estradiol.*

Se cuantifica en un autoanalizador Elecsys de la firma Roche, en un inmunoensayo competitivo de electroquimioluminiscencia. Se utiliza un anticuerpo policlonal dirigido específicamente frente a 17 $\beta$  estradiol, utilizándose DHT para liberar el estradiol endógeno. El intervalo de medición de la técnica es de 10 a 4600 pg/mL, con una precisión intraensayo de 6,5, 2,7 y 3 por cien para valores de estradiol de 53, 410 y 3021 pg/mL, respectivamente. No se observan reacciones cruzadas con otros esteroides.

• *Determinación de progesterona.*

Se cuantifica en un autoanalizador Elecsys de la firma Roche, en un inmunoensayo competitivo de electroquimioluminiscencia. Se utiliza un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente para progesterona, utilizándose danazol para su liberación. El intervalo de medición de la técnica es de 0,03 a 60 ng/mL, con una precisión intraensayo de 0,04, 0,17 y 0,76 por cien para valores de progesterona de 1,5, 12 y 30,2 ng/mL, respectivamente. La técnica tiene reacción cruzada con 17OHP y no con otros esteroides.

• *Determinación de cortisol.*

Se ha cuantificado en un autoanalizador Immulite de la firma Diagnostic Products Corporation, con una

técnica de quimioinmunoanálisis competitivo. El rango de medición es de 1 a 50  $\mu$ g/dL, siendo la sensibilidad analítica de 0,2  $\mu$ g/dL y la precisión intraensayo de 9, 7 y 6,8 por cien para valores de 4,1, 10,5 y 24  $\mu$ g/dL, respectivamente. El ensayo tiene un 8% de reacción cruzada con corticosterona y no valorable con otros esteroides.

• *Determinación de sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA).*

Se ha cuantificado en un autoanalizador Immulite de la firma Diagnostic Products Corporation, con una técnica de quimioinmunoanálisis competitivo. El rango de medición es de 300 a 10000 ng/mL, siendo la sensibilidad analítica de 20 ng/mL y la precisión intraensayo de 7,6, 9,5 y 6,8 por cien para valores de 450, 1890 y 7830 ng/mL, respectivamente. El ensayo no reacción cruzada con otros esteroides.

• *Determinación de androstenediona.*

Se determinó con un método de RIA competitivo con el anticuerpo policlonal adherido al tubo de la reacción. El rango de medición es de 0,04 a 10 ng/mL, siendo la sensibilidad analítica de 0,04 ng/mL. La precisión intraensayo es de 7,7, 4,1 y 3,7 por cien para valores de 0,4, 1,7 y 7,6 ng/mL, respectivamente. El ensayo no reacción cruzada con otros esteroides.

• *Determinación de 17 hidroxiprogesterona (17OHP).*

Se determinó con un método de RIA competitivo con el anticuerpo policlonal adherido al tubo de la reacción. El rango de medición es de 0,1 a 25 ng/mL. La precisión intraensayo es de 12,3, 4,1 y 3,7 por cien para valores de 0,4, 1,7 y 7,6 ng/mL, respectivamente. El ensayo no reacción cruzada con otros esteroides.

• *Determinación de testosterona libre (TL).*

Se determinó mediante RIA, utilizando anticuerpos específicos unidos a I<sup>25</sup> en tubos de polipropileno comercializados por Diagnostic Products Corporation. La sensibilidad es 0,15 pg/mL y los coeficientes de variación intra e interensayo son, respectivamente, 4 y 3'7 por cien.

• *Determinación de proteína transportadora de esteroides (SHBG).*

Ha sido determinada en un autoanalizador Immulite de la firma Diagnostic Products Corporation, con una técnica de quimioinmunoanálisis inmunométrico con

dos anticuerpos monoclonales dirigidos a diferentes epitopos de la molécula. El rango de calibración llega hasta 180 nmol/L, siendo el límite de detección de 2,5 nmol/L. La precisión intraensayo es de 6,9, 6,1 y 7,5 por cien para valores de 4,5, 33 y 121 nmol/L, respectivamente. No se observa reacción cruzada con alfa-proteína, albúmina humana, tiroglobulina ni transferrina.

• *Determinación de TSH, T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>*

Fueron determinadas mediante inmunoanálisis quimioluminiscente, utilizando un autoanalyzer Immulite 2000.

• *Determinación del nivel circulante de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, Triglicéridos, Apolipoproteínas A y B y Lipoproteína a.*

**IV. Diagnóstico de diabetes e hiperinsulinemia y rangos de normalidad**

De acuerdo con los criterios de la O.M.S., el diagnóstico de diabetes se estableció cuando, en la prueba de sobrecarga oral de glucosa, la glucemia observada a los 120 min y la observada en cualquier otro punto (60 ó 180 min) superaron los 200 mg/dL.

De acuerdo con el rango de normalidad de nuestro centro (33), el diagnóstico de hiperinsulinemia se estableció en los casos en que el nivel de insulina circulante superó 20 µUI/mL o en aquéllos en que superó 160 µUI/mL en cualquier punto de la prueba de sobrecarga oral de glucosa.

Los rangos de normalidad de las variables consideradas en el estudio son los siguientes:

- ACTH	9	-	40	pg/mL
- Cortisol (plasma)	8	-	25	µg/dL
- Cortisol libre (orina)	<150			µg/24 h.
- 17 OHP	0,1	-	1,5	ng/mL
- SDHEA	1500	-	3400	ng/mL
- Androstendiona	0,3	-	3,1	ng/mL
- Testosterona	0,2	-	1	ng/mL
- Testosterona libre	0	-	4	pg/mL
- SHBG	40	-	80	mM/L
- FSH	2	-	10	mUI/mL
- LH	2	-	15	mUI/mL
- PRL	0,5	-	25	ng/mL
- Insulina	5	-	20	µUI/mL
- Péptido C	1	-	3	ng/mL
- T3 total	80	-	210	ng/dL
- T4 total	4,5	-	12,5	µg/dL
- T4 libre	0,80	-	1,90	µg/dL

- TSH	0,4	-	4	mUI/L
- Colesterol total	125	-	220	mg/dL
- HDL-C	> 45			mg/dL
- LDL-C	< 150			mg/dL
- VLDL-C	< 25			mg/dL
- TG	30	-	140	mg/dL
- Apo A1	125	-	215	mg/dL
- Apo B	55	-	215	mg/dL
- Lpa	< 30			mg/dL

**V. Análisis estadístico**

Los datos obtenidos fueron reducidos a sus estadísticos simples. Para las variables continuas fueron estimadas media aritmética y desviación típica; para las variables cualitativas se estimaron y frecuencia para las variables cualitativas.

Comprobado que la distribución de los resultados obtenidos era normal, para el estudio comparativo entre los distintos grupos analizados se utilizó la prueba de análisis de varianza y t de Student para la comparación de medias y la prueba de Chi cuadrado para la comparación de proporciones.. Para ello fue utilizada la versión 8.1 del paquete estadístico SPSS.

**RESULTADOS**

**1. Tolerancia a la glucosa e insulinosécréción**

El total de sujetos estudiados ha sido dividido en casos índice, progenitores y hermanos.

La media y la desviación típica de los niveles circulantes de glucosa e insulina obtenidos a lo largo de la prueba de sobrecarga de glucosa en los tres grupos de sujetos considerados se hallan recogidos en las tablas 5 y 6 y representados en las figuras 1 y 2.

*Prevalencia de diabetes*

De las pruebas de tolerancia a la glucosa practicadas resultaron valorables para el diagnóstico de diabetes 32 para los casos índice, 48 para los progenitores y 44 para los hermanos.

La prevalencia de diabetes fue de 3,1% entre los casos índice, 12% entre los progenitores (0% de las madres y 25% de los padres) y 0% entre los hermanos. (Tabla 7)

*Prevalencia de hiperinsulinismo*

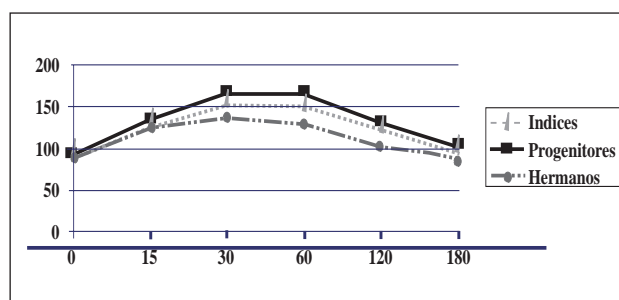
De las pruebas de tolerancia a la glucosa practicadas resultaron valorables para el diagnóstico de hiperinsulinismo 32 para los casos índice, 46 para los progenitores y 47 para los hermanos.

**Tabla 5**  
Niveles circulantes de glucosa ( mg/dL) en los grupos considerados

Población	0	15	30	60	120	180
Indices (n= 36)	87,0±17,2	127,9±24,5	153,9±30,0	149,7±43,5	126,2±33,0	105,5±38,8
Progenitores (n= 50)	92,1±14,7	133,4±24,5	166,6±28,8	166,1±47,1	130,9±45,8	102,2±37,6
Hermanos (n= 44)	87,0±12,1	125,1±20,7	140,0±34,2	129,5±40,1	104,2±33,8	87,1±26,2

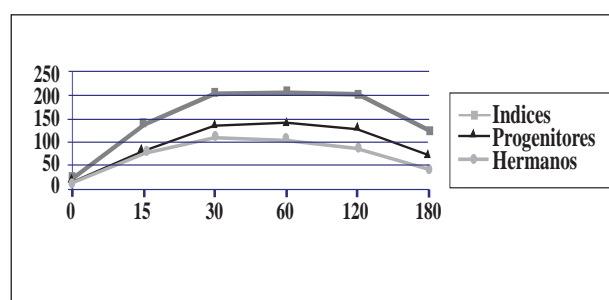
**Tabla 6**  
Niveles circulantes de insulina en los grupos considerados

Población	0	15	30	60	120	180
Indices (n= 36)	24,3±11,6	139,8±61,4	203,7±81,0	206,8±106,6	201,0±108,5	127,7±73,7
Progenitores (n= 50)	18,0±14,5	77,7±59,9	133,3±125,7	139,5±89,3	125,1±98,7	74,1±76,2
Hermanos (n= 44)	14,7±10,6	82,6±53,6	117,0±71,1	108,5±80,1	91,2±70,3	45,6±40,6



**Figura 1**

Niveles de glucosa en los distintos grupos



**Figura 2**

Niveles circulantes de insulina en los distintos grupos

Al ser el hiperinsulinismo criterio de inclusión, su prevalencia fue, obviamente, de 100% entre los casos índice; esta misma prevalencia fue 50% entre los progenitores (56,5% de las madres, n= 13, y 43,5% de los padres, n= 10) y 38,2% entre los hermanos (40% de las hermanas, n= 8, y 36% de los hermanos, n= 5). (Tabla 7)

## 2. Metabolismo lipídico

Los resultados obtenidos en el estudio de lípidos se recogen en las tablas 8 y 9, Figuras 3 y 4.

Al comparar los resultados obtenidos entre los distintos grupos estudiados no se observó la existencia de diferencia estadísticamente significativa alguna, a excepción de un nivel circulante de VLDL significativamente mayor en los progenitores hiperinsulinémicos,

Al comparar los resultados obtenidos entre ambos grupos de hermanos no se observó la existencia de diferencia significativa alguna, a excepción de un nivel significativamente mayor ( $p= 0,002$ ) de la apolipoproteína A en los hermanos hiperinsulinémicos con respecto a los hermanos no hiperinsulinémicos.

La prevalencia de sujetos que mostraron alteraciones de las distintas fracciones lipídicas en estos grupos fue la siguiente: (Tabla 10 y Figura 5)

- Grupo índice: el 71% presentó un perfil lipídico dentro de los límites de la normalidad, el 12,9% presentó hipercolesterolemia, el 6,5% hipertrigliceridemia aislada y el 9,7% hipercolesterolemia asociada a hipertrigliceridemia.
- Progenitores normoinsulinémicos: el 36,36% presentó un perfil lipídico dentro de los límites de la normalidad, el 50% presentó hipercoleste-

**Tabla 7**  
*Prevalencia de diabetes e hiperinsulinismo en los distintos grupos estudiados*

	Prevalencia Diabetes (%)	Prevalencia Hiperinsulinemia % (n)
Indices	3,10	100,00 (n= 32)
Padres	25,00	43,50 (n= 10)
Madres	0,00	56,50 (n= 13)
Hermanos	0,00	40,00 (n= 5)
Hermanas	0,00	36,00 (n= 8)

**Tabla 8**  
*Fracciones lipídicas y lipoproteínas observadas en los casos índice y sus progenitores*

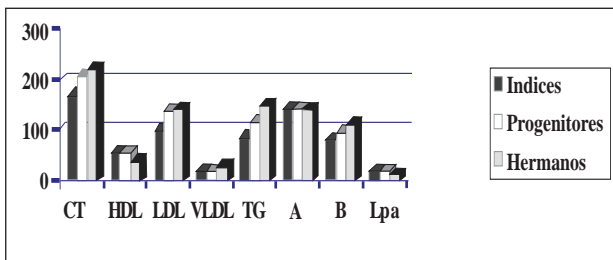
	Indices (n= 30)	Progenitores Normoinsulinémicos (n= 22)	Progenitores Hiperinsulinémicos (n= 19)
C T	170,0±37,3	203,7±25,1	218,0±34,8
HDL-C	53,6±12,9	56,3±17,0	49,9±14,8
LDL-C	96,7±30,7	136,2±53,4	141,1±40,2
VLDL-C	17,6±0,1	19,4±9,8	26,9±11,0*
TG	87,9±50,1	114,0±81,1	145,8±73,1
APO-A	140,5±32,5	136,8±24,7	142,6±25,0
APO-B	77,9±20,7	96,1±23,4	112,1±31,9
APO-B/APO-A	0,6±0,2	0,7±0,3	0,8±0,3
Lp a	16,7±16,8	18,5±17,3	11,0±8,6
CT/HDL-C	3,4±1,2	4,1±1,7	4,8±1,6
LDL-C/HDL-C	2,0±1,0	2,7±1,6	3,2±1,5

(CT: colesterol total; HDL-C: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDL-C: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; VLDL-: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad; TG: triglicéridos; APO-A: apolipoproteína A; APO-B: apolipoproteína B; Lpa: lipoproteína a)

**Tabla 9**  
*Fracciones lipídicas y lipoproteínas observadas en los casos índice y sus hermanos. \*Incluye a los casos índice*

	Indices (n= 30)	Hermanos Normoinsulinémicos (n= 25)	Hermanos Hiperinsulinémicos* (n= 46)
C T	170,0±37,3	157,2±32,1	171,4±39,7
HDL-C	53,6±12,9	47,0±18,6	56,5±22,6
LDL-C	96,7±30,7	93,9±32,2	95,7±33,6
VLDL-C	17,6±0,1	16,1±9,2	17,7±9,9
TG	87,9±50,1	80,5±46,2	88,5±49,6
APO-A	140,5±32,5	112,8±30,8	138,6±28,3*
APO-B	77,9±20,7	76,3±23,3	78,1±23,5
APO-B/APO-A	0,6±0,2	0,7±0,3	0,6±0,2
Lp a	16,7±16,8	10,2±13,5	13,3±15,5
CT/HDL-C	3,4±1,2	3,7±1,4	3,1±1,1
LDL-C/HDL-C	2,0±1,0	3,1±1,2	1,8±1,0

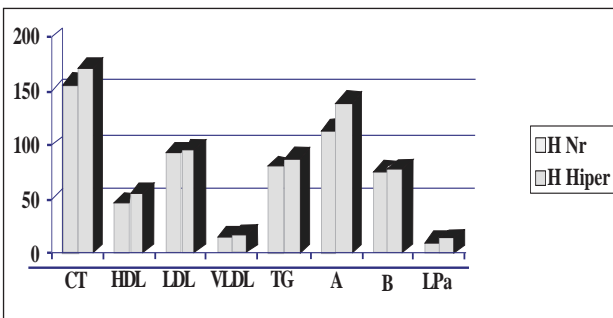
(CT: colesterol total; HDL-C: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDL-C: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; VLDL-: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad; TG: triglicéridos; APO-A: apolipoproteína A; APO-B: apolipoproteína B; Lpa: lipoproteína a)



**Figura 3**

*Niveles circulantes de las distintas fracciones lipídicas estudiadas.*

(CT: colesterol total; HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; VLDL: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad; TG: triglicéridos; A: apolipoproteína A; B: apolipoproteína B; Lp a: lipoproteína a)



**Figura 4**

*Fracciones lipídicas y lipoproteínas observadas en los grupos de hermanos hiper y normoinsulinémicos*

(CT: colesterol total; HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; VLDL: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad; TG: triglicéridos; A: apolipoproteína A; B: apolipoproteína B; Lp a: lipoproteína a).

rolemia, el 4,54% hipertrigliceridemia y el 9,09% hipercolesterolemia asociada a hipertrigliceridemia.

- Progenitores hiperinsulinémicos: el 36,84% presentó un perfil lipídico normal, el 31,58% presentó hipercolesterolemia, el 15,79% hipertrigliceridemia y el 15,79% hipercolesterolemia asociada a hipertrigliceridemia.
- Hermanos normoinsulinémicos: el 83,3% presentó un perfil lipídico dentro del rango normal, el 8,3% presentó hipercolesterolemia y el 8,3% hipertrigliceridemia.
- Hermanos hiperinsulinémicos: el 75% presentó un perfil lipídico en los límites normales, el

16,7% presentó hipercolesterolemia y el 8,3% hipercolesterolemia asociada a hipertrigliceridemia.

La prevalencia de elevación anormal de la fracción LDL-colesterol en los grupos estudiados, en función de la existencia o no de hiperinsulinismo fue la siguiente: 6,7% de los casos índice, 15% de los progenitores normoinsulinémicos, 38,9% de los progenitores hiperinsulinémicos, 4,20% de los hermanos normoinsulinémicos y 8,3% de los hermanos hiperinsulinémicos. (Figura 6)

En conjunto, la prevalencia de elevación anormal del nivel de LDL-colesterol en el total de la población estudiada fue de 14,62%; la prevalencia de este trastorno fue de 17,6% entre los sujetos hiperinsulinémicos y de 9,6% entre los sujetos normoinsulinémicos.

La prevalencia de disminución anormal de HDL-colesterol en los grupos estudiados fue la siguiente: 22,6% de los casos índice, 36,8% de los progenitores hiperinsulinémicos, 28,6% de los progenitores normoinsulinémicos, 25% de los hermanos hiperinsulinémicos y 58,3% de los hermanos hiperinsulinémicos.

En conjunto, la prevalencia de disminución anormal del nivel de HDL-colesterol en el total de la población estudiada fue de 34,6%. Este trastorno estuvo presente en el 39,2% de los sujetos hiperinsulinémicos y en el 26,8% de los sujetos normoinsulinémicos.

Los resultados referentes al consumo de nutrientes estimado para los casos índice y sus familiares se recogen en la tabla 11

Los nutrientes analizados, de la encuesta de alimentación con sus unidades de medida, se representan en la tabla 3.

Al comparar los distintos grupos se observó:

- La ingesta relativa de proteínas es mayor en las mujeres hiperinsulinémicas que en las normoinsulinémicas ( $p < 0,05$ )
- La ingesta relativa de proteínas es significativamente mayor en las pacientes índice que en sus hermanas normoinsulinémicas ( $p < 0,05$ )
- La ingesta de fibra insoluble y de vit B1 es mayor en los hermanos hiperinsulinémicos que en los hermanos normoinsulinémicos; sin embargo, la ingesta de vit B2 es mayor en los hermanos normoinsulinémicos que en los hiperinsulinémicos.

## COMENTARIOS

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrinológico de frecuente presentación frecuente en mujeres premenopáusicas que se caracteriza por hiperandrogenismo y anovulación crónica. Suele cursar con hirsutismo y alteraciones del ciclo

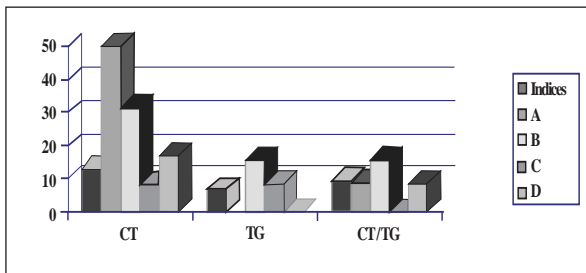
**Tabla 10**  
Prevalencia (%) de alteraciones lipídicas en los distintos grupos estudiados

Grupo	Normal	Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia	Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
Indices	71,00	12,90	6,50	9,70
A	36,36	50,00	4,54	9,09
B	36,84	31,58	15,79	15,79
C	83,30	8,30	8,30	0
D	75,00	16,70	0	8,30

(A: progenitores normoinsulinémicos; B: progenitores hiperinsulinémicos; C: hermanos normoinsulinémicos; D: hermanos hiperinsulinémicos)

**Tabla 11.**  
Nutrientes analizados en la encuesta. Las unidades de medida se encuentran en la tabla 3

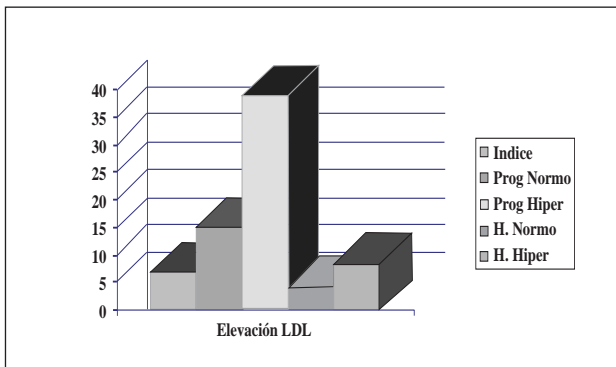
Nutriente	Indices	M. Hiper	M. Normo	H. Hiper	H. Normo	Unidades
KCAL	1973,8 ±943,1	1989,1 ±879,4	2331,8 ±1220	2180,2 ±569,3	2083,5 ±607	Kilocalorías
carbohid	227,6 ±142,9	220,9 ±130,9	273,2 ±168,4	279,0 ±106,4	223,4 ±81,2	Gramos
Densidad hc	44,6 ±8,9	43,4 ±9,1	45,9 ±9,1	50,1 ±8,1	42,5 ±7,4	%
HCCOM	81,0 ±55,2	81,7 ±51,1	109,0 ±53,6	195,8 ±42,6	100,5 ±50,9	Gramos
AZUC	113,4 ±79,4	107,6 ±74,0	131,0 ±101,1	136,8 ±63,2	93,1 ±38,8	Gramos
PROT	93,2 ±30,6	92,6 ±28,1	101,1 ±43,6	90,9 ±9,0	93,5 ±22,5	Gramos
Densidad proteínas	19,9 ±4,1	19,6 ±4,1*	17,9 ±2,0	17,4 ±3,9	18,5 ±3,3	%
LIPT	80,5 ±38,1	85,1 ±41,4	95,5 ±48,3	82,7 ±23,2	90,0 ±31,0	Gramos
Densidad lípidos	37,0 ±6,3	38,4 ±7,5	37,2 ±7,0	34,2 ±5,1	38,8 ±8,4	%
LIPS	25,3 ±13,9	26,0 ±13,2	30,7 ±18,0	25,0 ±7,0	27,7 ±9,0	Gramos
LIPM	33,6 ±15,4	35,9 ±17,6	41,5 ±20,1	36,8 ±10,1	39,8 ±15,4	Gramos
LIPP	15,4 ±9,7	16,9 ±12,4	15,7 ±8,2	14,1 ±6,6	15,3 ±6,3	Gramos
COLES	304,4 ±106,3	308,0 ±100,8	390,0 ±232,4	425,7 ±362,8	380,9 ±102,9	Miligramos
FIBRD	19,8 ±10,2	19,0 ±9,5	21,3 ±13,0	23,7 ±4,4	18,2 ±4,9	Gramos
FIBI	6,2 ±3,2	6,0 ±3,0	6,9 ±4,6	7,3 ±0,9	5,4 ±1,6	Gramos
FIBS	12,2 ±6,4	11,7 ±5,9	12,8 ±7,6	14,6 ±3,1	11,3 ±3,	Gramos
VITA	1861 ±1054	1798 ±993	1619 ±743	1316,8 ±969,6	1531,1 ±695,2	Equivalentes retinoles
B1	1,8 ±0,8	1,7 ±0,7	2,1 ±1,1	1,9 ±0,2	1,8 ±0,6	Miligramos
B2	2,2 ±0,9	2,2 ±0,8	2,3 ±1,0	2,0 ±0,1	2,2 ±0,7	Miligramos
B3EQ	22,6 ±8,4	22,3 ±7,8	25,27 ±11,5	23,8 ±4,8	23,0 ±7,5	Equivalentes niacina
B6	2,0 ±0,8	1,9 ±0,7	2,2 ±1,4	2,1 ±0,4	1,9 ±0,5	Miligramos
B12	8,9 ±4,2	9,3 ±4,3	9,5 ±6,2	7,0 ±4,6	10,6 ±5,5	Microgramos
FOLA	376,0 ±169,2	360,5 ±158,9	397,1 ±190,6	417,1 ±60,1	341,5 ±59,1	Miligramos
VITC	186,3 ±1,5,2	176,3 ±100,5	213,8 ±37,9	149,6 ±78,3	149,6 ±78,3	Miligramos
VITD	6,5 ±3,6	6,2 ±3,4	6,0 ±3,4	3,7 ±2,5	4,9 ±2,3	Microgramos
VITE	12,9 ±6,6	14,0 ±9,2	12,1 ±5,3	11,1 ±3,5	11,8 ±4,0	Miligramos
VITK	212,5 ±131,4	197,5 ±130,1	169,0 ±44,2	125,2 ±90,7	149,0 ±53,4	Microgramos
CA	1115 ±503	1077 ±475	992 ±383	836,6 ±112,6	880,3 ±225,5	Miligramos
FOSF	1543 ±619	1505 ±572	1534 ±628	1513,4 ±330,8	1437,4 ±363,0	Miligramos
NA	3895 ±1764	4063 ±1762	4167 ±1648	3595,4 ±1143	3732,1 ±1184	Miligramos
POT	3956 ±1782	3787 ±1657	4025 ±2378	4040,8 ±604,1	3359,4 ±771,3	Miligramos
FE	13,9 ±5,5	13,79 ±5,0	16,1 ±8,0	15,4 ±3,2	15,2 ±5,0	Miligramos
IODO	138,9 ±86,0	132,1 ±82,0	120,5 ±58,0	107,7 ±239,6	110,4 ±49,9	Miligramos



**Figura 5**

Prevalencia (%) de la hiperlipidemia en los distintos grupos estudiados, en función de la existencia o no de hiperinsulinismo.

(CT: colesterol total; TG: triglicéridos; CT/TG: colesterol total y triglicéridos; A: progenitores normoinsulinémicos; B: progenitores hiperinsulinémicos; C: hermanos normoinsulinémicos; D: hermanos hiperinsulinémicos)



**Figura 6**

Prevalencia de niveles elevados de LDL-C

(Prog: progenitores; H: hermanos; normo: normoinsulinémicos; hiper: hiperinsulinémicos)

menstrual y de la fertilidad. Se asocia a una significativa resistencia periférica a la acción de la insulina (RI) y a defectos en la secreción de insulina que tienen como resultado un hiperinsulinismo (24, 61).

Aunque el mecanismo de la resistencia insulínica no es bien conocido, podría deberse a defectos de los mecanismos post-receptor de acción de la insulina a nivel del tejido adiposo y del músculo esquelético, aunque la RI es independiente de la obesidad (33, 62).

La frecuente asociación de obesidad y el efecto aterogénico de la insulina conllevan el riesgo de desarrollar una diabetes no insulino dependiente (tipo 2) en edad temprana y riesgos cardiovasculares importantes.

La resistencia insulínica tiene como consecuencia un aumento de la lipólisis a nivel del tejido adiposo,

tanto subcutáneo como visceral, aumentando el nivel circulante de ácidos grasos libres (AGL) que, a nivel del hígado producen un aumento de la producción de triglicéridos; por otra parte, a nivel del músculo esquelético aumentan la oxidación de los lípidos, disminuyendo la captación y oxidación de la glucosa y la síntesis de glucógeno (63).

Por otra parte, la resistencia insulínica provoca un aumento de la actividad de la lipasa hepática, enzima responsable de la conversión de lipoproteínas de alta densidad en otras de menor densidad y aterogénicas.

Aunque hay factores genéticos involucrados en la etiología de la resistencia insulínica, hay otros factores que pueden jugar un papel beneficioso y que pueden ser modificados, como el ejercicio físico, la disminución del peso corporal, la disminución de la grasa corporal (sobre todo la abdominal) y el tabaquismo.

Está comprobado que

- las dietas ricas en fibras y pobres en grasas saturadas ejercen un efecto beneficioso. No obstante, la hiperinsulinemia está relacionada con el aumento de ingesta de grasas independiente del índice de masa corporal.

- Las personas con resistencia insulínica presentan un mayor contenido de grasa en el músculo debido a que aquella altera más la acción antilipolítica de la insulina en el músculo esquelético que en el tejido adiposo. Así, la RI condiciona que el reparto de la grasa sea 40% en hígado, 40% en músculo esquelético y 20% en tejido adiposo.

- Existe una asociación inversa entre los niveles de triglicéridos del músculo esquelético y la sensibilidad a la insulina debido a que el músculo esquelético juega un importante papel en el almacenamiento postprandial de los ácidos grasos libres.

Los resultados del estudio que se presenta confirman lo anteriormente descrito, evidencian el carácter familiar de la resistencia insulínica y, por ende, su condicionamiento genético (64).

El hiperinsulinismo tuvo una prevalencia del 50% entre los progenitores de los casos índices y del 38,2% entre los hermanos de los mismos, prevalencia superior a la observada entre la población normal, prevalencia que fue estimada en 25% por Reaven (65), utilizando el clamp euglucémico en una serie de 100 individuos supuestamente normales y sanos. Este aumento de la prevalencia confirma el carácter familiar de la presentación de la resistencia insulínica y su relación con factores genéticos.

El análisis de los hábitos de vida (frecuentación de alimentos y ejercicio) no ha podido poner en evidencia la existencia de diferencias entre los sujetos hiper-

rinsulinémicos y los sujetos normales; probablemente ello se debe al escaso tamaño de la muestra. No obstante, el índice de masa corporal de los grupos de sujeto estudiados fue  $27,9 \pm 6,3$  para los casos índice,  $32,9 \pm 4,4$  para los hermanos y  $35,6 \pm 3,7$  para los progenitores. Estos resultados apoyan la existencia de un sobrepeso grado 2 en los sujetos hiperinsulinémicos, aunque el rango observado en los distintos grupos confirma que sobrepeso y obesidad no son un requisito para la existencia de resistencia insulínica. Todo ello, de confirmarse en estudios con mayor tamaño muestral supondría que el papel de los condicionantes genéticos juegan un papel más importante que los hábitos de vida en el determinismo de la enfermedad.

La prevalencia de la diabetes -3,1% para los casos índice y 12% para los progenitores- y la prevalencia de las alteraciones lipídicas -mayor en los sujetos hiperinsulinémicos de mayor edad (progenitores)- pone de manifiesto que la edad juega un papel determinante en la aparición de este tipo de alteraciones en los sujetos hiperinsulinémicos. Se pone así de manifiesto la necesidad tanto de diagnosticar precozmente el aumento de resistencia insulínica como la de establecer medidas correctoras (dieta, ejercicio y, en su caso, medicación) tempranas en los individuos diagnosticados.

En este sentido, el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia Insulínica (EGIR) señaló que sería necesario utilizar fármacos como la metformina -biguanida que inhibe la producción hepática de glucosa y mejora su utilización periférica- o de agentes sensibilizantes a la acción de la insulina, como las tiazolidindionas, que mejoran la acción de la insulina como agonistas potentes y selectivos de los receptores nucleares PPAR $\gamma$ , activadores de la proliferación de peroxisomas (66).

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Dunaif A.:** Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism of action and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1996; 18:774 - 800.
2. **Stein I, Leventhal M.:** Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J. Obstet. Gynecol.* 1935; 29:181 - 191.
3. **Speroff L, Glass R, Kase N.:** Anovulación y ovarios poliquísticos. In: Speroff L, Glass R, Kase N, eds. *endocrinología ginecológica e infertilidad*. Buenos Aires, Madrid: Waverly hispánica, SA, 1999: 487 - 521.
4. **Burghen C, Givens J, Kitabchi A.:** Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:113 - 116.
5. **Dunaif A.:** Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995; 98:33S - 39S.
6. **Solomon C.:** The epidemiology of polycystic ovary syndrome. Prevalence and associated disease risks. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1999; 28:247 - 263.
7. **Chamlian D, Taylor H.:** Endometrial hyperplasia in young women. *Obstet Gynecol* 1970; 36:659 - 665.
8. **Coulam C, Annegers J, Kranz J.:** Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983; 61:403 - 407.
9. **Polson D, Wadsworth J, Franks S.:** Polycystic ovaries a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1:870-872.
10. **Farkhar C, Birdsall M, Manning P, et al.:** The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1994; 34:67 - 72.
11. **Clayton R, Ogden V, Hodgkinson J, et al.:** How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol* 1992; 37:127 - 134.
12. **Petterson E, Fries H, Nillius S.:** Epidemiology of secondary amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117:80 - 86.
13. **Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T.:** A survey of PCOS in Greek population. 79th annual meeting of the Endocrine Society. Minneapolis MN, 1997.
14. **Knochenhauer E, Key T, Kabsar-Miller M, et al.:** Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the Southeastern United States. A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3078 - 3082.
15. **Dramusic V, Yang M, Ratnam S, et al.:** Reproductive chances after persistent menstrual disorders in adolescence. *CONTEMP. REV. OBSTET. GYNAECOL.* 1995; 7(4):230-238.
16. **Achard C, Thiers J.:** Le virilisme pileire et son association à l'insuffisance glycolytique. *Bull Acad NatlMed (Paris)* 1921; 86:51 - 55.
17. **Givens J, Kerber I, Wiser W, et al.:** Remission of acanthosis nigricans associated with polycystic ovarian disease and a stromal luteoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38:347 - 355.
18. **Kahn C, Flier J, Bar R, et al.:** The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: insulin receptor disorders in man. *N Engl J Med* 1976; 294:739 - 745.
19. **Archer J, Gorden P, Gavin JJ, et al.:** Insulin receptors in human circulating lymphocytes: application to the study of insulin resistance in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36:627-633.

20. **Archer J, Gorden P, Roth J.:** Defect insulin binding to receptors in obese man: amelioration with calorie restriction. *J Clin Invest* 1975; 55:166-174.
21. **Bar R, Gorder P, Roth J, et al.:** Fluctuations in the affinity and concentration of insulin receptors on circulating monocytes of obese patients. *J Clin Invest* 1976; 58:1123.
22. **Woodard T, Burghen G, Kitabohi A, et al.:** Glucose intolerance and insulin resistance in aplastic anemia treated with oxymetholone. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53:905 - 908.
23. **Shoupe D, Lobo R.:** Influence of androgens on insulin resistance. *Fertil Steril* 1984; 41:385 - 388.
24. **Geffner M, Kaplan S, Bersch N, et al.:** Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil Steril* 1986; 45:327 - 333.
25. **Dunaif A, Graf M.:** Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1989; 83:23 - 29.
26. **Muller-Wieland D, Taub R, Tewari D, et al.:** Insulin-receptor gene and its expression in patients with insulin resistance. *Diabetes* 1989; 38:31 - 38.
27. **Dunaif A, Green G, Futterweit W, et al.:** Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:699-704.
28. **Hennes M, McCune S, Shrago E, et al.:** Synergistic effect of male sex and obesity on hepatic dynamics of SHR/Mcc-cp rat. *Diabetes* 1990; 39:789 - 795.
29. **Holte J, Bergh T, Berne C, et al.:** Enhanced early insulin response to glucose in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1052 - 1058.
30. **Amiel S, Caprio S, Sherwin R, et al.:** Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:277 - 282.
31. **Anttila L, Ding Y-Q, Ruutiainen K, et al.:** Clinical features and circulating gonadotropin, insulin and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991; 55:1057-1061.
32. **Dale P, Tanbor T, Vaaler S, et al.:** Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotrophin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. *Fertil Steril* 1992; 58:487 - 491.
33. **Presencia G.:** Sensibilidad gonadotropa e insulinosecreción en la enfermedad poliquística del ovario. Valencia: Universidad de Valencia, 1996.
34. **Nestler J, Powers L, Matt D, et al.:** A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:83-89.
35. **Barbieri R, Makris A, Ryan K.:** Effects of insulin on steroidogenesis in culture porcine ovarian theca. *Fertil Steril* 1983; 40:237-241.
36. **Plymate S, Matej L, Jones R, et al.:** Inhibition of sex hormone binding globulin production in the human hepatoma (hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:460-463.
37. **Ciaraldi T, El-Roely A, Madar Z, et al.:** Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:577 - 583.
38. **Conover C, Lee P, Kanaley J, et al.:** Insulin regulation of Insulin-like growth factor binding protein-1 in obese and non-obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:1355-1360.
39. **Buffington C, Givens J, Kitabchi A.:** Enhanced adrenocortical activity as contributing factor to diabetes in hyperandrogenic women. *METAB. CLIN. EXP.* 1994; 43(5):584-590.
40. **Dunaif A, Scott D, Finegood D, et al.:** The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3299 - 3306.
41. **Nolan J, Ludvik B, Beerdsen P, et al.:** Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med* 1994; 331:1188-1193.
42. **Moggetti P, Tosi F, Castello R, et al.:** The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by antiandrogen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:952 - 960.
43. **Nestler J, Jakubowicz D.:** Decreases in ovarian cytochrome P450c17a activity and serum free testosterone after reduction in insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335:617-623.
44. **Gandar R, Spizzo M, Collin D.:** Diagnostic et traitement du syndrome des ovaires polykistiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999; 28:510 - 518.
45. **Sozen I, Arici A.:** Hyperinsulinism and its interaction with hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Obst Gyn Survey* 2000; 55:321 - 328.
46. **Van Obberghen E.:** The insulin receptor; its structure and function. *Biochem Pharmacology* 1984; 33:59 - 65.
47. **Rosen O.:** Structure and function of insulin receptors. *Diabetes* 1989; 38:1508 - 1511.
48. **Van Obberghen E, Kowalski A.:** Phosphorylation of the hepatic insulin receptor: stimulating effect of insulin on intact cells and in a cell-free system. *FEBS Lett* 1982; 43:179 - 182.

49. **Van Obberghen E, Rossi B, Kowalski A, et al.:** Receptor-mediated phosphorylation of the hepatic insulin receptor: evidence that the Mr 95000 receptor subunit is its own kinase. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1983; 80:945 - 949.
50. **Shia M, Pilch P.:** The  $\beta$ -subunit of the insulin receptor is an insulin-activated protein kinase. *Biochemistry* 1983; 22:717 - 721.
51. **Gazzano H, Kowalski A, Fehlmann M, et al.:** Two different point kinase activities are associated with the insulin receptor. *BIOCHEM, J* 1983; 216:575 - 582.
52. **Kissebah A, Vydelingum N, Murray B, et al.:** Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:254-260.
53. **Nestler J, Clore J, Blackard W.:** The central role of obesity (hyperinsulinemia) in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 161:1095-1097.
54. **Aleem F, Eltabbakh G, Omar R, et al.:** Ovarian follicular fluid gamma-endorphin levels in normal and polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:1197 - 1200.
55. **Dunaif A, Mandeli J, Fluhr H, et al.:** The impact of obesity and chronic hyperinsulinemia on gonadotropin release and gonadal steroid secretion in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:131 - 139.
56. **Harlass F, Plymate S, Fariss B, et al.:** Weight loss is associated with correction of gonadotropin and sex steroid abnormalities in the obese anovulatory female. *Fertil Steril* 1984; 42:649-652.
57. **Bates G, Whitworth N.:** Effect of body weight reduction on plasma androgens in obese infertile women. *Fertil Steril* 1982; 38:406-409.
58. **US Department of Agriculture.:** Handbook-8. Composition of foods Raw, Processed, Prepared. N° 8-1 (1976) hasta n° 8-18. September, 1882. 1992.
59. **Serra Moya L, Ribas L, García-Cñosa R, et al.:** Avaluació de l'estat nutricional de la població catalana (1992-93). Barcelona: 1006. (Catalunya Gd, ed. Departament de Sanitat i Seguretat Social;
60. **Viogüe J, Quiles J.:** Encuesta de nutrición y salud de la Comunidad Valenciana -1994 (resultados preliminares). Barcelona: 1995. (Editores S, ed.
61. **Sattar N, Hupkinson Z, Greer I.:** Insulin-sensitising agents in polycystic-ovary syndrome. *Lancet* 1998; 351:305 - 307.
62. **Legro R, Dunaif A.:** The role of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *The Endocrinologist* 1996; 6:307 - 321.
63. **Despres J, Moorjani S, Lupein P, et al.:** Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10:497 - 511.
64. **Symposium Review.** Reunión de la Sociedad Europea para la Investigación Clínica. XIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Barcelona, 2001.
65. **Reaven G.:** Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
66. **Mitwally M, Casper R.:** Insulin resistance in polycystic ovary syndrome and the role of oral hypoglycemic agents. *Middle East Fertil Soc J* 2000; 5:2 - 12.