

HIPERANDROGENISMO PERIPUBERAL Y RESISTENCIA INSULÍNICA

La etiología del hiperandrogenismo varía en función de la edad. En el periodo prepuberal, en ausencia de maduración gonadal, el hiperandrogenismo es, en la mayoría de los casos, de origen suprarrenal. En el periodo peripuberal y postpuberal el ovario es, en general, el responsable del exceso de andrógenos⁽¹⁾.

La causa más frecuente de hiperandrogenismo de comienzo peripuberal es el síndrome del ovario poliquístico (SOP), que afecta aproximadamente a un 3% de la población femenina.⁽²⁾

Pubarquia precoz

Las pacientes con pubarquia precoz presentan un riesgo elevado de desarrollar hiperandrogenismo ovárico en la adolescencia (45% vs 3% en población general), típicamente después de un intervalo libre de 3 años o más después de la menarquia.⁽³⁾

La pubarquia precoz se define como la aparición de vello pubiano antes de los 8 años en las niñas y de los 9 en los niños (más frecuente en mujeres), en ausencia de otros signos de actividad gonadal; a veces acompañada de vello axilar, acné y transpiración de tipo adulto. Es, en general, secundaria a una actividad aislada y precoz de la síntesis androgénica suprarrenal (adrenarquia prematura). La S-DHEA es el parámetro más sensible para valorar el grado de actividad suprarrenal. En algunas pacientes, la secreción de andrógenos suprarrenales es

normal, especulándose que la pubarquia prematura sería debida, en estos casos, a un aumento de la sensibilidad periférica a los andrógenos. ⁽²⁾

Durante el periodo que precede al desarrollo del hiperandrogenismo clínico existe ya una disfunción ovulatoria y una secreción exagerada de andrógenos ováricos. El hiperinsulinismo y la dislipemia son ya detectables antes del inicio de la pubertad, y persisten a lo largo de la misma.

Según Ibáñez et al ⁽⁴⁾, las pacientes con más riesgo de desarrollar el cuadro clínico y biológico completo de SOP son aquellas que tuvieron bajo peso al nacer; en estas adolescentes se produce un incremento marcado de hiperinsulinismo inmediatamente después de la menarquia.

El citocromo P450 está regulado por el mismo gen en la suprarrenal y el ovario. En las pacientes con pubarquia prematura, la disregulación de este citocromo podría empezar en la infancia, dando lugar a una adrenaquia precoz, y producirse durante la adolescencia en el ovario, originando un HOF ⁽³⁾.

Hiperandrogenismo y Resistencia Insulínica

El exceso de producción de andrógenos en el SOP se acompaña, casi siempre, y aun en ausencia de obesidad, de hiperinsulinismo, resistencia a la insulina y un perfil lipídico aterogénico.

A su vez, estudios recientes ⁽⁵⁾ parecen demostrar que la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo y mantenimiento del hiperandrogenismo en el SOP, de forma independiente de la existencia de obesidad.

La insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina, como el IGF-1, aumentan in vitro la producción de andrógenos en las células tecaes del ovario y en las células reticulares del córtex suprarrenal⁽⁶⁾. Del mismo modo, el aumento de las concentraciones de insulina estimula la actividad del citocromo P450c17, la enzima clave en la síntesis androgénica suprarrenal y ovárica. También modula la actividad de la IGF-1 y de su proteína transportadora (inhibe la producción de IGFBP-1 con el consiguiente incremento de IGF-1), e inhibe la síntesis hepática de la proteína transportadora de hormonas sexuales, determinando un aumento de las concentraciones plasmáticas de testosterona libre, por tanto, biológicamente activa.

Receptor de insulina

La insulina actúa a través de un receptor situado en la superficie celular. El receptor está constituido por dos subunidades α y dos β . El dominio α permanece fuera de la célula y es donde se une la insulina. Las dos cadenas β están ancladas en el interior de la célula, atraviesan la membrana celular y poseen actividad tirosinkinasa. La fosforilación de la tirosina activa el receptor y la fosforilación de serina inactiva el receptor.⁽⁷⁾

Se cree que la resistencia a insulina se debe a un defecto postreceptor en la señal de transducción más que a un defecto en el número de receptores o en su afinidad (Dunaiff 1997)⁽⁵⁾. Este defecto provoca una disminución en la autofosforilación de la tirosina y un incremento en la fosforilación de serina de la subunidad beta del receptor de insulina, con un incremento subsecuente en la producción de andrógenos.

Etiopatogenia

Miller et al.^(8,9) demostraron que la fosforilación en serinas del citocromo P450C17a aumenta la actividad 17,20 liasa y por tanto la síntesis androgénica, tanto en el ovario como en la suprarrenal. Por tanto, la fosforilación hormonalmente regulada del citocromo P450C17a suprarrenal por una quinasa no identificada podría ser el mecanismo responsable de la biosíntesis de andrógenos. Es posible que un único defecto produzca tanto el hiperandrogenismo como la insulinoresistencia en mujeres con SOP⁽¹⁰⁾.

Clínica

Estudios recientes^(11,12) demuestran que el 31-35% de estas pacientes presentan intolerancia oral a la glucosa y del 7.5 al 10% presentan diabetes en la tercera década de la vida.

Debido a que del 50-80% de las mujeres con SOP son obesas, la RI que presentan puede ser secundaria a obesidad. La RI del SOP parece ser un proceso intrínseco del síndrome.

La presentación clínica de la RI depende de la capacidad del páncreas para compensar la resistencia a insulina en el tejido diana. Al principio la compensación es efectiva y la única anomalía metabólica es la hiperinsulinemia. En muchos casos, las células beta del páncreas son incapaces de lograr el objetivo y los niveles descendentes de insulina provocan trastorno de la tolerancia a glucosa y DM de tipo 2.

La hiperinsulinemia provoca hipertensión y aumento del riesgo de enfermedad coronaria. Se asocia con aumento de los triglicéridos y disminución de HDL.^(12, 13, 14)

A menudo se asocian con acantosis nigricans. La aparición de acantosis nigricans en mujeres hiperandrogénicas depende de la existencia y la severidad de la hiperinsulinemia.

Existe una correlación positiva entre los niveles séricos de insulina y de inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y sus implicaciones posteriores en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular y el aborto espontáneo en pacientes con SOP.

Métodos diagnósticos de RI⁽¹⁵⁾

. Técnica del pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico (CEH)

Es considerada el patrón de los métodos que cuantifican la sensibilidad a la insulina en vivo. Difícil realización en clínica diaria. La medida básica del CEH es el denominado valor M, que es el promedio de glucosa infundida al sujeto en los últimos 20 minutos de la prueba, una vez alcanzado el estado estacionario. El valor M representa la sensibilidad a la insulina.

. Concentraciones plasmáticas de insulina en ayunas. Es el método más simple pero tiene una sensibilidad baja. ($\geq 16,7$ mU/l, promedio de 3 determinaciones).

. HOMA (Homeostasis Model Assessment)

Proporciona una medida semicuantitativa de la sensibilidad a la insulina (y de la función de la célula beta) de manera que un sujeto joven, delgado y sano tendrá de

promedio una sensibilidad a la insulina igual a 1 y una función de la célula beta del 100%. $RI \geq 3,8$ (percentil 90) $G \times I / 22,5$.

Otros: CIGMA, QUICKI, OGIS...TTOG.

. Cociente $G/I < 4,5$

Entre los múltiples métodos que se han publicado hasta este momento, el HOMA es el que mejor ha superado los controles de fiabilidad, pero debe considerarse para evaluar grandes poblaciones o muestras grandes de individuos.

Criterios prácticos para la sospecha de RI:

- . Obesidad: $IMC > 29,9$ Kg/ m².
- . Obesidad central : perímetro cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres.
- . Intolerancia a la glucosa, glucemia anormal en ayunas o DM tipo 2.
- . AF de DM tipo 2.
- . AP de DG.
- . Hipertrigliceridemia 150 mg/ día.
- . HTA (PAS > 140 . PAD > 90).

Uso de la metformina en pacientes con RI

Estudios recientes^(16,17,18,19) han demostrado que la administración de agentes sensibilizadores de la insulina, como la metformina y la troglitazona, en mujeres con SOP, reduce los valores de insulina y la actividad del citocromo P450c17 ovárico y suprarrenal, disminuye las concentraciones de andrógenos circulantes y restablece la ciclicidad menstrual y la función ovulatoria.

La metformina es un agente sensibilizante de la insulina que se utiliza desde hace varias décadas en el tto de la DM tipo 2, incluso durante el embarazo.

Inhibe la producción de glucosa hepática y aumenta la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de la insulina.⁽²⁰⁾

Es una biguanida oral que actúa:

- Produce una inhibición de la producción hepática de glucosa sin hipoglucemia porque no incrementa la secreción de insulina.
- Mejora la acción de la insulina en el músculo esquelético y los adipocitos.
- Disminuye la absorción intestinal de glucosa.
- Incrementa el uso de glucosa en el músculo después de las comidas.

Los efectos secundarios más frecuente son los gastrointestinales que pueden reducirse tomándolo con las comidas e incrementando la dosis progresivamente hasta la dosis efectiva de 1,5 a 2 g/día. La acidosis láctica, es extremadamente rara y solo se ha visto en mujeres con insuficiencia renal que fue causada por la acumulación de elevadas concentraciones de ácido láctico, o con serios problemas médicos, que pueden producir hipoxia severa y disfunción mitocondrial tales como un fallo cardíaco congestivo. Así que la concentración de nitrógeno en sangre y la creatinina deben ser medidas en pacientes con problemas médicos que puedan tener un compromiso de la función renal antes de empezar el tratamiento.

La mejoría en la testosterona libre puede ser por una disminución en la insulina que afecta a la producción hepática de la proteína transportadora de hormonas sexuales.

In vitro, la metformina estimula la actividad tirosincinasa de la subunidad beta del receptor de la insulina.

Sin embargo, la reducción de los niveles de insulina y la mejoría en la sensibilidad de la insulina no parece suficiente para explicar el descenso de los andrógenos y la mejoría de los ciclos menstruales, así que la metformina debe actuar directamente sobre las células de la teca disminuyendo la producción de andrógenos. Attia et al⁽²¹⁾ mostraron que la metformina tiene un efecto inhibitorio directo sobre la producción de androstendiona en la teca ovárica como en las células de tumores productores de andrógenos.

Tiene un efecto sobre la pérdida de peso y los niveles de leptina sérica disminuidos, con beneficio sobre los factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares en todos los grupos salvo en el grupo con obesidad extrema (BMI>37). En mujeres obesas, la efectividad de la metformina es mayor si el tratamiento se acompaña de pérdida de peso.

La incidencia de insulinoresistencia difiere en mujeres obesas con SOP respecto a las delgadas. Flemming et al⁽²²⁾ mostraron que la metformina es mucho menos eficaz en mujeres con BMI > 37 que en aquellas con BMI < 37.

Aunque la metformina disminuye los niveles de andrógenos su eficacia en el tratamiento del hirsutismo es controvertido, quizá por el grado variable de incremento de la actividad 5alfa reductasa en las pacientes hirsutas, esto hace que persista el hirsutismo en estas pacientes.

Las mujeres con SOP tienen 3 veces más riesgo de aborto precoz (30-50%) que las mujeres normales. PAI-1 se ha mostrado como un factor de riesgo independiente de abortos precoces. La reducción de las cifras de insulina después de administrar metformina se asocia con una disminución de las concentraciones

plasmáticas del inhibidor del activador del plasminógeno-1. El uso de metformina desde el principio del embarazo disminuye la incidencia de aborto espontáneo.

En un estudio piloto el uso de 1,5 a 2,5 g/día de metformina en 22 mujeres no diabéticas, no mostró alteraciones al nacimiento. Pero deben realizarse estudios más completos para mostrar su seguridad en el embarazo. El uso de metformina en el embarazo disminuye 10 veces el riesgo de diabetes gestacional.

Recientemente se ha descrito la eficiencia de la metformina en el tratamiento del SOP en adolescentes con historia de pubarquia precoz.

Por consiguiente, el tratamiento con metformina durante el periodo que sigue a la finalización de la pubertad en adolescentes hiperinsulinémicas de riesgo podría atenuar o incluso prevenir el desarrollo de SOP.

Según De Leo⁽²³⁾ la respuesta del ovario micropoliúístico a la estimulación con gonadotropina es bastante baja, generalmente, y conlleva un riesgo elevado de hiperestimulación ovárica y quistes ováricos. Realizó un estudio prospectivo. Un grupo recibió 1500 mg de metformina durante un mes antes de un solo ciclo de estimulación con FSH. Otro grupo se sometió a dos ciclos de estimulación con FSH, después recibió metformina durante un mes, antes de someterse a un tercer ciclo. El número de folículos > de 15 mm el día de la HCG fue significativamente más bajo en los ciclos realizados después del tratamiento con metformina. El porcentaje de ciclos con HCG aplazados debido al desarrollo folicular excesivo fue significativamente más bajo en los ciclos tratados con metformina. Las concentraciones plasmáticas de estradiol fueron significativamente más altas en ciclos tratados con FSH sólo que en aquellos tratados con FSH y metformina.

Al reducir el hiperinsulinismo, la metformina determina una reducción de los andrógenos intraováricos. Esto produce una reducción de las concentraciones de estradiol y favorece el crecimiento folicular ordenadamente, en respuesta a la gonadotropinas exógenas.

CONCLUSIONES:

- Hay una fuerte evidencia del uso de la metformina en la regulación del ciclo y la inducción de la ovulación en pacientes con SOP que desean fertilidad^(24,25,26,27).
- El impacto del uso de la metformina para controlar la estimulación ovárica y en FIV promete y requiere posteriores estudios.
- El uso de la metformina a largo plazo produce beneficios médicos tales como la reducción del riesgo de DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular, requiere estudios prospectivos que confirmen el impacto clínico pero es un área con gran potencial.
- Basado en pocos estudios parece que la metformina reduce el riesgo de diabetes gestacional y la pérdida precoz de embarazos cuando su uso es continuado en el embarazo y parece segura.

DATOS DE NUESTRAS PACIENTES.

Tenemos 32 pacientes recogidas, que han acudido a la consulta de ginecología funcional, consultando por trastornos menstruales (fundamentalmente opsomenorrea) y/o hirsutismo, de inicio peripuberal.

IMC. Media: 24,21 Kg/m² Rango: 17,18 - 42,16.

Ferriman-Gallway: Media: 10,96. Rango: 3-34.

Analítica hormonal, para valorar el grado de hiperandrogenismo:

Aumento de A₄ en 22 pacientes. 12 de éstas presentaban elevación de SDHEA. 4 pacientes tuvieron sólo elevación de SDHEA. Y una sólo elevación de testosterona.

Hubo 3 pacientes con A.hormonal normal: 2 sólo presentaban hirsutismo. Otra consultó por amenorrea 2^a y se encontró la existencia de resistencia insulínica (IMC: 42,16. Ferriman: 16. I: 21) sin embargo no tenía hiperandrogenismo hormonal.

No a todas las pacientes se les pidió alguna prueba para valorar el grado de resistencia insulínica.

A 26 pacientes se les pidió una insulinemia basal:

18: normal.

8: valores >16.

Rango entre 18-28.

Se les realizó posteriormente o HOMA, SOG, o curva de insulinemia. Solo una paciente tuvo una SOG patológica.

Una paciente estaba previamente diagnosticada de DM tipo 2 por los endocrinos.

Podemos concluir que de estas 27 pacientes, 9 tenían alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono (33.3%), 2 tenían DM (7,4%) y 7 presentaban resistencia a insulina.

Por ello, es importante el estudio de las alteraciones hidrocarbonadas en pacientes con hiperandrogenismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ibáñez L, Potau N. Hiperandrogenismos ováricos peripuberales. En: Cuadernos de Medicina Reproductiva. Hiperandrogenismos. Eds.: Pellicer A, Simon C. Panamericana 1996: 11-28.
2. Ibáñez L, Potau N. Hiperandrogenismo. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Eds.: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. DOYMA 2000: 1043-1062.
3. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Marcos MV, Carrascosa A. Functional adrenal hyperandrogenism is a common feature in postpubertal girls with a history of premature pubarque: relationship to hyperinsulinemia and ovarian androgen excess. *Horm Res* 1997; 48 (Supl 2): 110.
4. Ibañez L, Potau N, Francois I, Zegher F. Precocious Pubarque, hyperinsulinism, and ovaria hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (10): 3558-3561.
5. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
6. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 904.
7. Tresguerres
8. Miller WL. Early steps in androgen biosíntesis: from colesterol to DHEA. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1998; 12: 67-81.
9. Zhang L, Rodríguez H, Ohro S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20 lyase activity: implications for adrenarache and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10619-23.

10. Auchus RJ, Geller DH, Lee TE, Miller WL. The regulation of human P450c17 activity, relationship to premature adrenarche, insulin resistance and the polycystic ovary syndrome. *TEM* 1998; 9: 47-50.
11. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrin Metab* 1999; 84: 165-9.
12. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin Resistance a multifaceted síndrome responsable for NIDDM, obesity, hipertensión, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.
13. Robinson S, Henderson AD, Gelding SV, Kiddy D, Niththyananthan R, Bush A, Richmond W, Johnston DG, Frankst S. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clinical Endocrinology* 1996; 44: 277-84.
14. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary síndrome correlatos with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 2000; 73(1): 150-6.
15. Grupo de Trabajo Resistencia a la insulina de la Sociedad Española de Diabetes. Resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2002; 119(12): 458-63.
16. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary síndrome. *Fertil Steril* 2000; 73(6): 1149-54.
17. Moguetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolini E. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin

- sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrin Metab* 2000; 85(1): 139-45.
18. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK, Tapanainen J. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrin Metab* 2000; 85(9): 3161-7.
 19. Elter K, Imir G, Dumusoglu F. Clinical, endocrine and metabolic effects of metformin added to ethinyl estradiol-cyproterone acetate in non-obese women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled study. *Human Reproduction* 2002; 17(7): 1729-37.
 20. Stadtmauer LA, Wong BC, Oehninger S. Should patients with polycystic ovary syndrome be treated with metformin? Benefits of insulin sensitizing drugs in polycystic ovary syndrome-beyond ovulation induction. *Human Reproduction* 2002; 17(12): 3016-25.
 21. Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril* 2001; 76:517-24.
 22. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 569-74.
 23. De Leo V, La Marca A, Ditto A, Morgante G, Cianci A. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72(2): 282-5.

24. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:1876-80.
25. Nestler JE, Stovall D, Akhter N, Luorno MJ, Jakubowicz D. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77(2):209-15.
26. La Marca A, Morgante G, Paglia T, Ciotta L, Cianci A, De Leo V. Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72(6): 985-9.
27. Lena HK, Taylor AE, Barbieri RL. Insulin sensitizers and polycystic ovary syndrome: can a diabetes medication treat infertility?. *Fertil Steril*; 73(6): 1097-8.