

# Papel de la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo en el desarrollo de síndromes de androgenización

Dres. Bernardo Reyes Leal\*, Amanda Páez Talero\*\*

**RESUMEN:** En investigaciones anteriores se ha demostrado una correlación estadística entre el índice de masa corporal (BMI) y el grado de hiperandrogenismo, éste estudio pretende determinar si el exceso de insulina estaba presente en esta clase de pacientes. Para evitar el sesgo que pueda representar el hiperinsulinismo y obesidad "per se" los pacientes fueron subdivididos en cuatro grupos:

Grupo I controles normales – Sin obesidad o hirsutismos

Grupo II con obesidad e hirsutismo

Grupo III con obesidad sin hirsutismo

Grupo IV sin obesidad con hirsutismo

Se realiza examen físico cuidadoso y los siguientes exámenes de laboratorio: Glicemia e insulina antes, a los 30, 60, 120 y 180 minutos después de glucosa Oral; Dosificación de testosterona libre y total.

Las Areas de curva de glucosa e insulina fueron obtenidas y el índice de resistencia a la insulina fue calculado. El hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina estuvo presente en los tres grupos de Pacientes. Sin embargo, el índice de resistencia a la insulina fue más alto en el grupo II, 9.3 que en los otros dos grupos. 6.2 en el grupo III y 3.1 en el grupo IV. Es interesante destacar que dos alteraciones aparecen relacionadas con un cierto grado de resistencia a la insulina; para la obesidad 6.2 y para el hirsutismo 3.1. La asociación de estas dos condiciones da un índice de 9.3 (6.2+3.1).

**PALABRAS CLAVES:** Hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, síndrome de androgenización.

**SUMMARY.** Based on data obtained in a previous investigation which showed a statistical correlation between the body mass index (BMI) and the degree of hyperandrogenism, this study was designed in order to see if an excess of insulin was present in this kind of patients. In order to avoid the bias that may represent the hyperinsulinism of obesity per se, the subjects were subdivided in four groups:

GROUP I - Normal controls without obesity or hirsutism.

GROUP II - Subjects with both obesity and hirsutism.

GROUP III - Subjects with obesity, without hirsutism.

GROUP IV - Subjects without obesity, with hirsutism.

Careful physical examination and the following laboratory test were performed: blood glucose and insulin before and 30, 60, 120 and 180 minutes after oral glucose; total and free testosterone.

The areas under the curve of glucose and insulin were obtained, and an index of insulin resistance calculated. Hyperinsulinism and insulin resistance were present in the three groups of patients. However the index of insulin resistance was much higher in group II (obesity plus hirsutism), 9.3, than in the other two groups. 6.2 in the group III, obese without hirsutism, and 3.1 in group IV, hirsutes non obese. It is interesting to underline that the two disturbances appear as if each one was related with a certain degree of insulin resistance; obesity accounting for 6.2 and hirsutism for 3.1. The association of the two conditions gave an index of 9.3 (6.2 + 3.1).

**KEY WORDS:** Hyperinsulinism, insulin resistance, androgenism syndrome

## Introducción

Desde hace varios años la Sección de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios (H.S.J.D.) ha prestado particular atención a los fenómenos de androgenización en la mujer, motivo de consulta frecuente en nuestra práctica diaria. La razón de este interés está relacionada con el hecho de que un exceso de insulina, evento característico de la diabetes

mellitus tipo II (1) y un hallazgo constante en los sujetos obesos (2), parece ser el elemento esencial en la génesis de esta patología; existe al respecto a nivel mundial una abundante y reciente bibliografía (3-9).

En la última década la resistencia a la insulina y su consecuencia, el hiperinsulinismo, han dejado de ser considerados como factores relacionados únicamente con alteraciones del metabolismo de carbohidratos, y se piensa que tienen un papel etiológico importante en cuadros patológicos considerados hasta ahora como "esenciales"; se postula por ejemplo, una relación directa entre la hiperinsulinemia y la hipertensión arterial (10, 11), la hiperlipidemia (11), la hi-

\* Profesor Titular y Emérito, Sección de Endocrinología, Dpto. de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

\*\* Residente IV Año Endocrinología, Unidad de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

peruricemia (12) y en lo que concierne a nuestro trabajo, los fenómenos de androgenización en la mujer (13-16).

Numerosas descripciones desde el síndrome de Achad-Thiers o "Diabetes de la Mujer Barbada" en 1921 (17), el síndrome de Stein-Leventhal o Síndrome de Ovario Poliquístico en 1935 (18) y los síndromes de Hiperandrogenismo, Resistencia a la Insulina y Acantosis Nigricans HAIR-AN (4), indicaban la relación entre una elevada concentración de insulina y un exceso de andrógenos evidenciado clínicamente en el hirsutismo, las irregularidades menstruales y la infertilidad (13, 14). El origen de esta sobreproducción andrógena se ha establecido en el ovario mediante cateterismo de vena suprarrenal y vena ovárica (19) y por esto, numerosos estudios se han dirigido hacia las células ováricas para establecer la acción de la insulina y de factores de crecimiento tipo IGF I sobre ellas. El primer paso consistió en demostrar la presencia de receptores para estas hormonas en el ovario y es así como Rein y Schomberg identifican receptores para la insulina (20) y Veldhuis y col, para IGF I (21), en las células de la granulosa de ovarios porcinos. Los posibles mecanismos mediante los cuales la insulina y los factores de crecimiento estimulan la esteroidogénesis ovárica, son indirectos, incrementando el transporte de glucosa y aminoácidos al interior de la célula y la síntesis de proteínas, causando proliferación celular de la granulosa, en forma proporcional a la concentración de insulina (20, 22); de otra parte se ha comprobado una acción directa de la insulina modificando la actividad de aromatasas (23), actuando en forma sinérgica con la LH o FSH y modulando los receptores ováricos para la LH (20, 24, 25): acciones directas sobre la esteroidogénesis que culminan en una elevada secreción de estrógenos y progesterona por las células de la granulosa y de androstenediona y testosterona por la teca y el estroma (20-25).

Nosotros, en acuerdo con estas afirmaciones y tomando como base el estudio previo de la sección, en el cual se encontró una correlación positiva entre el índice de masa corporal (IMC) y los niveles de testosterona total (TT) en mujeres hirsutas (26), nos propusimos adelantar en la investigación del posible papel de la insulina en el desarrollo de síndromes de androgenización en la mujer.

El planteamiento inicial postuló la obesidad, que se acompaña siempre de hiperinsulinismo, como el evento que desencadenaría todas las alteraciones en la secreción de andrógenos por el ovario; sin embargo, nosotros encontrábamos en nuestra consulta situaciones contradictorias; por ejemplo, observábamos mujeres hiperandrogénicas de peso normal. ¿Cómo explicaríamos entonces en ellas el evento fisiopatológico desencadenante de su androgenización? De otra parte encontrábamos mujeres obesas, algunas con Acantosis Nigricans, que no presentaban ningún síntoma de hiperfunción androgénica. ¿Cómo explicaríamos la ausencia de androgenización de estas mujeres necesariamente hiperinsulinémicas? ¿Serían estos eventos el resultado de una cadena de alteraciones predecible o están involucrados otros mecanismos propios a cada grupo de mujeres de los cuales las caracterizan? Si planteamos una mayor acción de la insulina sobre el ovario, ¿cómo explicar el exceso de acción de una hormona sobre sus receptores, en un estado de resistencia periférica a la misma?

Tratando de resolver estos interrogantes, nosotros preten-

demos determinar los niveles de glicemia e insulinemia, tanto basales como estimulados por la glucosa y de andrógenos, en cuatro grupos de mujeres diferenciados así:

Grupo I: Mujeres controles normales (C).

Grupo II: Mujeres obesas hiperandrogénicas (OA).

Grupo III: Mujeres obesas sin hiperandrogenismo (O).

Grupo IV: Mujeres hiperandrogénicas de peso normal (A).

Queremos establecer las diferencias entre las variables examinadas, para determinar el impacto de la obesidad y la hiperinsulinemia sobre la función gonadal en estas mujeres.

## Sujetos y métodos

**Población.** Se incluyeron en el estudio 65 mujeres en edad reproductiva (16-43 años), con un promedio de 26.1 años, 15 de las cuales consideradas como controles (C), Grupo I, fueron seleccionadas entre estudiantes de medicina; tenían un IMC menor de 25, una historia menstrual regular y ningún signo de hiperfunción androgénica.

Las 50 restantes se recolectaron de las pacientes que consultan a la Sección de Endocrinología del H.S.J.D., por presentar hirsutismo, acompañado o no de obesidad; o por obesidad sin hirsutismo, entre marzo 10. de 1987 y agosto 30 de 1988. Tales mujeres fueron distribuidas así:

Grupo II: Pacientes obesas con signos de hiperandrogenismo (OA) n = 20.

Grupo III: Pacientes obesas sin signos de hiperandrogenismo (O) n = 15.

Grupo IV: Pacientes no obesas con signos de hiperandrogenismo (A) n = 15.

Fueron consideradas como obesas aquellas que tenían un IMC mayor de 25 y como hiperandrogénicas las que tenían un índice de hirsutismo (IH) de 5 a 20/20, aplicando la calificación de Moncada Lorenzo (27). Se consideraron como signos accesorios de androgenización la presencia de acné y la historia de oligomenorrea o amenorrea. A cada mujer le fueron investigados sus antecedentes patológicos personales o familiares, haciendo énfasis en aquellos relacionados con la diabetes mellitus tipo II en parientes en primer grado de consanguinidad. Se estableció que no estuvieran tomando ninguna medicación por lo menos tres meses antes de la realización del estudio. Dentro de su examen físico se incluyó la estimación de su IMC, IH y la presencia de acné y/o Acantosis Nigricans.

Las características clínicas de las pacientes de cada uno de los cuatro grupos se ilustran en las Tablas 1a, 1b, 1c, 1d, y se resumen en la Tabla 1e.

Todas las mujeres fueron informadas del procedimiento y dieron su aprobación para ingresar al estudio.

**Diseño del estudio.** El estudio fue realizado en el laboratorio de la Sección de Endocrinología del H.S.J.D., por el personal a cargo. Las determinaciones de glucosa fueron realizadas inmediatamente y los sueros congelados a -20°C para la determinación posterior de insulina y andrógenos. Ninguna de las muestras para medida de insulina permaneció congelada por un período de tiempo superior a dos meses; por el contrario algunos de los sueros para determinar andrógenos, permanecieron almacenados por un tiempo superior.

Después de instruir a las pacientes para que llevaran una dieta libre durante tres días antes del estudio y de permanecer

Tabla 1a  
PRESENTACION CLINICA DE LAS MUJERES DEL GRUPO I  
n = 15 CONTROLES (C)

PTE.No.	EDAD	ANTEC. DMII	OLIGOAM.o AMENORREA	IMC	IH	AN	ACNE
1	26	+	-	22.7	0/20	-	-
2	21	-	-	18.7	0/20	-	-
3	22	-	-	19.5	0/20	-	-
4	25	-	-	21.3	0/20	-	-
5	23	+	-	21.3	0/20	-	-
6	22	-	-	21.4	0/20	-	-
7	21	-	-	19.0	0/20	-	-
8	28	+	-	24.0	0/20	-	-
9	28	-	-	20.6	0/20	-	-
10	26	-	-	19.1	0/20	-	-
11	23	-	-	20.0	0/20	-	-
12	20	-	-	20.8	0/20	-	-
13	23	-	-	18.5	0/20	-	-
14	22	+	-	19.3	0/20	-	-
15	28	+	-	22.0	0/20	-	-
X	23.8			20.5			
RANGO	20-28			18.5-24.0			
SEM	±0.7			±0.4			

Tabla 1b  
PRESENTACION CLINICA DE LAS MUJERES DEL GRUPO II  
n = 20 OBESAS HIPERANDROGENICAS (OA)

PTE.No.	EDAD	ANTEC. DMII	OLIGOAM.o AMENORREA	IMC	IH	AN	ACNE
1	30	+	+	28.9	5/20	+	+
2	38	+	+	25.4	15/20	+	-
3	38	+	+	40.0	14/20	+	-
4	35	-	-	41.3	9/20	+	+
5	36	+	+	27.3	11/20	+	+
6	30	+	+	30.2	15/20	+	-
7	21	-	-	32.9	8/20	+	+
8	19	+	+	27.3	10/20	+	+
9	31	+	-	35.5	5/20	+	-
10	26	-	+	25.6	9/20	-	+
11	23	+	-	35.7	14/20	-	+
12	28	-	+	25.9	5/20	-	-
13	30	+	+	32.0	5/20	-	+
14	32	+	+	30.9	16/20	-	+
15	25	+	+	25.9	13/20	-	-
16	26	+	+	29.0	7/20	-	-
17	27	+	+	27.7	5/20	-	-
18	25	-	+	34.5	6/20	-	-
19	18	+	+	25.3	9/20	-	+
20	26	-	+	28.8	10/20	-	+
X	28.2			30.5	12/20		
RANGO	18-38A			25.3-41.3			
SEM	±1.2			±1.0			

\* Antecedente bilateral de DM II.

en ayuno desde la noche anterior, se les practicó un test de tolerancia con 100 grs de glucosa oral y se tomaron muestras para la determinación de glicemia e insulinemia a los 0, 30, 60, 120 y 180 minutos. De la muestra basal fueron separados y congelados sueros para determinación posterior de TT y TL. Se instruyó también a las pacientes para la realización de una ecografía pélvica en la Sección de Imágenes Diagnósticas de nuestra institución.

**Laboratorio.** Las determinaciones de glucosa fueron realizadas por el método de glucosa oxidasa-peroxidasa-PAP No. 3395 de la casa Merck. Los niveles de insulina, testosterona total y testosterona libre fueron determinados con los

respectivos kits comerciales para radioinmunoanálisis "Coat-A-Count" de DPC.

**Análisis de los datos.** Los datos obtenidos en las curvas de glicemia e insulinemia fueron analizados determinando el área bajo la respectiva curva; para ello se utilizó la aplicación del método trapezoidal, no a partir de la cifra basal, sino a partir de cero, puesto que encontramos valores a las tres horas inferiores a los basales; se utilizó por lo tanto la siguiente fórmula:

$$0 + 30 \times 0.5 + 30 + 60 \times 0.5 + 60 + 120 \times 1 + 120 + 180 \times 1$$

$$\frac{2}{2} \quad \frac{2}{2} \quad \frac{2}{2} \quad \frac{2}{2}$$

Los resultados obtenidos fueron procesados en el Centro de Cómputo de la Universidad Nacional, en un computador IBM utilizando el programa estadístico SAS (28). Los resultados son expresados en promedios más o menos el error

Tabla 1c  
PRESENTACION CLINICA DE LAS MUJERES DEL GRUPO III  
n = 15 OBESAS NO HIPERANDROGENICAS (O)

PTE.No.	EDAD	ANTEC. DMII	OLIGOAM.o AMENORREA	IMC	IH	AN	ACNE
1	34	+	-	45.6	0/20	+	-
2	26	-	-	45.0	0/20	+	-
3	16	+	-	32.9	0/20	+	-
4	40	+	-	31.8	0/20	+	-
5	25	+	-	42.3	0/20	+	-
6	28	+	-	35.8	0/20	-	-
7	38	+	-	36.6	0/20	-	-
8	27	+	-	34.2	0/20	-	-
9	34	+	-	34.4	0/20	-	-
10	17	+	-	29.2	0/20	-	-
11	28	+	-	26.6	0/20	-	-
12	28	-	+	44.5	0/20	-	-
13	21	+	-	27.7	0/20	-	-
14	43	+	+	40.1	0/20	-	-
15	20	-	+	32.8	0/20	-	-
X	28.3			35.9			
RANGO	16-43			26.6-45.6			
SEM	±2.1			±1.6			

\* Antecedentes bilaterales de DM II.

Tabla 1d  
PRESENTACION CLINICA DE LAS MUJERES DEL GRUPO IV  
n = 15 NO OBESAS HIPERANDROGENICAS (A)

PTE.No.	EDAD	ANTEC. DMII	OLIGOAM.o AMENORREA	IMC	IH	AN	ACNE
1	26	+	+	23.4	12/20	+	+
2	25	+	+	23.8	14/20	+	+
3	22	+	+	22.6	16/20	+	+
4	22	-	+	24.3	11/20	-	+
5	25	+	+	24.3	20/20	-	+
6	24	+	+	23.1	10/20	-	+
7	24	+	+	21.4	11/20	-	+
8	21	-	+	22.0	15/20	-	-
9	20	+	+	23.3	10/20	-	+
10	20	+	-	21.9	9/20	-	+
11	32	+	+	23.6	10/20	-	+
12	19	+	-	22.4	6/20	-	+
13	28	+	+	22.0	20/20	-	+
14	26	+	+	22.7	13/20	-	+
15	30	+	+	21.6	6/20	-	+
X	24.2			22.8			
RANGO	19-32			21.4-24.3			
SEM	±0.9			±0.2			

\* Antecedentes bilaterales de DM II.

Tabla 1e  
**HALLAZGOS CLINICOS  
 EN LOS CUATRO GRUPOS DE MUJERES**

GRUPO	EDAD	ANTEC. DM II %	OLIGOAM. o AMENORREA %	IMC	IH	AN %	ACNE %
I	20-28	33	20.5	18.5-24	0/20	0	0
			±0.4				
			28.2				
II	18-38	70	80	25.3-41.3	9.4/20	45	55
			±1.0				
			28.3				
III	16-43	80	20	26.6-45.6	0/20	33	0
			±1.6				
			24.2				
IV	19-32	86.7	86.7	21.4-24.3	12/20	20	93.3
			±0.2				
			±0.9				

estándar del promedio (SEM); las diferencias entre los grupos se establecen mediante análisis de varianza (ANOVA), y su significación estadística se establece con el método de DUNCAN para comparación de varios promedios, en el cual a los promedios estadísticamente diferentes se les asignan letras diferentes. Se consideran niveles altamente significativos cuando  $p < 0.001$  (\*\*), y débilmente significativos cuando  $p < 0.05$  (\*).

**Resultados**

Las características clínicas de las mujeres de cada uno de los grupos estudiados, aparecen en las Tablas 1a, 1b, 1c y 1d y un resumen de los datos obtenidos se muestra en la Tabla 1e.

Encontramos que las edades son similares en los cuatro grupos de pacientes. Nos llamó la atención el hecho de encontrar con mayor frecuencia antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo II, en los tres grupos de pacientes (OA) Grupo II, (O) Grupo III y (A) Grupo IV; 70%, 80% y 86.7% respectivamente, en comparación con el 33% encontrado en el grupo control (C) Grupo I. Tabla 1e.

Las alteraciones menstruales anteriormente descritas, fueron el hallazgo característico en las mujeres hiperandrogénicas, observándose en el 80% de las obesas y en el 86.7% de las delgadas; sin embargo, observamos también estas alteraciones en el 20% de las mujeres obesas no hiperandrogénicas (O) Grupo III. Tabla 1e.

El índice de hirsutismo, así como la presencia de acné, fueron de mayor severidad en las mujeres delgadas hiperandrogénicas (A) Grupo IV, que en las obesas hiperandrogénicas (OA) Grupo II (12.2/20 vs. 9.4/20) y (93.3% vs. 55%), respectivamente. Tabla 1e.

La Acantosis Nigricans, alteración dermatológica asociada a resistencia a la insulina, se presentó en 9 de las 20 pacientes (OA) Grupo II (45%), en 5 de las 15 pacientes (O) Grupo III (33%) y en 3 de las 15 pacientes (A) Grupo IV (20%), a pesar de ser estas últimas de peso normal.

Los resultados de las curvas de glicemia e insulinemia de cada una de las mujeres de los diferentes grupos, se presentan en las Tablas 2a, 2c y 2d, y los promedios de cada grupo + SEM se muestran en la Tabla 2e y en los Gráficos 1 y 2.

Los resultados más interesantes los observamos al comparar los promedios de los diferentes grupos:

La dispersión de los datos obtenidos en nuestro grupo control (C) Grupo I en cuanto a glicemia, insulinemia, TT y TL, fue muy estrecha, lo que nos permite establecer parámetros propios de normalidad.

El área bajo la curva de glicemia de las mujeres obesas hiperandrogénicas resultó estadísticamente diferente de la obtenida en el grupo control (C) Grupo I (341 + 27.5 vs. 233 + 6.6); y de la encontrada en el grupo de mujeres delgadas hiperandrogénicas (A) Grupo IV (341 + 27.5 vs. 254 + 13.3); sin embargo, no fue diferente de la encontrada en las mujeres obesas no hiperandrogénicas (O) Grupo III. Tabla 3 y Gráfico 3.

El estudio del área bajo la curva de insulinemia, mostró que las diferencias encontradas entre el grupo control (C) I y los otros tres grupos (OA) II, (O) III y (A) IV, son altamente significativas;  $p < 0.001$ . También fue estadísticamente diferente el área bajo la curva de insulina de los dos grupos de obesas (OA) II y (O) III, del área obtenida en las mujeres hiperandrogénicas de peso normal (A) IV. Tabla 4 y Gráfico 4.

La comparación de los promedios obtenidos en los andrógenos examinados se muestra en las Tablas Nos. 5 y 6.

Tabla 2a  
**CURVAS DE GLICEMIA E INSULINA  
 EN LAS MUJERES DEL GRUPO I (C)**

Pte. No.	CURVA DE GLICEMIA					Area
	0'	30'	60'	120'	180'	
1	72	104	79	63	60	222
2	76	102	99	94	53	265
3	75	101	66	60	52	205
4	71	110	83	86	65	253
5	74	106	86	80	80	256
6	76	103	79	74	64	236
7	74	91	68	77	74	229
8	85	134	88	81	72	271
9	80	91	91	79	52	239
10	81	101	91	81	75	217
11	77	108	72	66	66	226
12	77	118	83	83	76	261
13	77	116	71	71	62	232
14	74	93	71	67	64	217
15	72	66	64	52	43	173
X	76	103	79.4	74.2	63.8	233
ES	±0.9	±3.9	±2.7	±2.8	±2.7	±6.6

Pte. No.	CURVA DE INSULINA					Area
	0'	30'	60'	120'	180'	
1	9.5	105	60	46	6.5	149
2	12.0	50	28	23	21.0	83
3	11.0	65	28	23	12.0	85
4	13.5	55	50	21	16.0	97
5	13.5	100	85	36	16.0	161
6	9.5	63	41	25	13.0	96
7	6.0	120	50	17	11.5	121
8	13.0	100	44	25	16.5	92
9	7.0	25	21	20	6.0	53
10	5.0	16	10	23	17.0	48
11	15.5	65	44	29	17.0	107
12	8.0	46	32	28	15.0	85
13	5.5	32	32	15	5.0	59
14	5.0	28	46	25	7.0	78
15	13.0	75	37	20	13.0	126
X	9.8	63	40.5	25	12.8	96
ES	±0.9	±8.2	±4.5	±2.0	±1.2	±8.4

Tabla 2b  
CURVAS DE GLICEMIA E INSULINA  
EN LAS MUJERES DEL GRUPO II (OA)

Pte.No.	CURVA DE GLICEMIA					Area
	0'	30'	60'	120'	180'	
1	82	107	142	90	65	303
2	100	114	85	114	88	304
3	95	192	203	209	100	531
4	75	115	77	77	71	247
5	100	170	191	156	63	440
6	91	157	123	69	48	287
7	82	124	98	68	53	251
8	73	104	118	79	64	270
9	129	249	260	275	213	733
10	96	128	65	96	75	270
11	89	124	120	103	89	266
12	85	150	120	100	59	316
13	120	210	225	151	102	506
14	85	134	142	119	104	366
15	93	123	111	89	82	298
16	88	160	106	85	32	283
17	73	117	110	104	97	312
18	82	148	69	82	59	258
19	69	148	119	104	100	334
20	86	119	96	70	45	245
X	89.6	144.6	129	112	80.4	341
ES	±3.36	±8.4	±11.8	±11.7	±8.5	±27.5

Pte.No.	CURVA DE INSULINA					Area
	0'	30'	60'	120'	180'	
1	12.5	145	120	110	65	308
2	14.0	280	105	215	145	512
3	22.0	150	150	180	38	391
4	14.0	400	110	60	45	394
5	18.0	80	80	75	42	201
6	62.0	250	140	90	85	378
7	25.0	260	270	200	32	555
8	16.5	400	350	290	190	852
9	82.0	388	346	400	400	1074
10	13.0	190	190	160	85	443
11	17.5	290	190	110	40	442
12	11.5	75	80	40	9.5	145
13	48.0	230	350	350	150	815
14	16.0	155	400	200	85	624
15	24.0	180	130	160	105	406
16	14.5	220	220	130	20	419
17	10.0	150	130	90	65	298
18	10.0	180	130	68	15	266
19	25.0	200	400	210	270	751
20	9.5	20	105	80	15	269
X	23.2	221	199.8	160.9	95	476.2
ES	±4.3	±21.4	±25.0	±22.2	±22.2	±53.4

La TT en las mujeres obesas hiperandrogénicas (DA) Grupo II, fue estadísticamente diferente de la obtenida en los otros tres grupos; p 0.05.

En cuanto a la TL, los niveles obtenidos en los grupos de mujeres hiperandrogénicas (OA) II y (A) IV, fueron significativamente diferentes de los encontrados en las mujeres que no presentaban signos de androgenización (C) I y (O) III; p 0.05.

En razón de la alta frecuencia de antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo II en nuestros tres grupos de pacientes (OA) II, (O) III y (A) IV, pretendimos establecer si aquellas mujeres con historia familiar positiva para esta patología, tienen diferencias en su glicemia e insulinemia en respuesta a la carga oral de glucosa. En cuanto al área bajo

la curva de glicemia no existen diferencias cuando hay antecedentes, ya sea en uno o en ambos padres, o cuando no los hay. Por el contrario, existe una diferencia significativa entre el área bajo la curva de insulina de las mujeres con antecedente familiar bilateral de diabetes mellitus tipo II, p 0.05; pero no cuando este antecedente compromete a uno solo de los padres. Tabla 7.

La Acanthosis Nigricans es un invariable marcador de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. Las diferencias que observamos, tanto en la insulina basal como en el área bajo la curva de insulinemia, fueron estadísticamente significativas, p 0.001, cuando se compararon las mujeres que exhibían esta anomalía dermatológica con las que no la presentaban. Tabla 8 y Gráfico 5.

**Discusión**

El papel etiológico que tiene la hiperinsulinemia, generalmente consecuencia de una resistencia periférica a la insulina, en la hipertensión arterial (10), el infarto del miocardio (11) y la hiperuricemia (12), es un hecho de considerable importancia en la comprensión del origen de entidades, de

Tabla 2c  
CURVAS DE GLICEMIA E INSULINA  
EN LAS MUJERES DEL GRUPO III (O)

Pte.No.	CURVA DE GLICEMIA					Area
	0'	30'	60'	120'	180'	
1	117	169	185	117	74	407
2	85	138	104	108	100	325
3	82	97	79	86	55	242
4	77	122	137	150	101	383
5	89	157	135	89	86	334
6	82	107	55	82	82	338
7	66	117	93	53	53	224
8	93	159	133	110	110	368
9	81	130	78	111	47	278
10	79	104	79	82	66	246
11	76	111	64	55	40	197
12	86	168	157	119	45	365
13	77	139	100	57	42	242
14	78	119	81	94	61	264
15	78	78	75	66	54	208
X	83.1	127	103.6	91.9	67.6	288
ES	±2.9	±6.9	±9.7	±7.1	±6.2	±17.8

Pte.No.	CURVA DE INSULINA					Area
	0'	30'	60'	120'	180'	
1	17.0	400	400	180	110	739
2	20.0	400	270	150	60	585
3	17.5	400	250	170	60	592
4	50.0	400	400	400	400	1113
5	30.0	400	240	160	110	603
6	9.6	120	140	65	52	258
7	11.5	80	110	120	65	278
8	24.0	200	100	40	40	241
9	17.5	350	220	48	44	441
10	24.0	270	200	160	150	526
11	25.0	310	100	19	10	260
12	13.0	110	180	150	60	373
13	14.0	180	105	85	14	264
14	15.5	235	190	50	11	319
15	4.5	200	95	50	27	236
X	19.5	270.3	200	123.1	80.9	453
ES	±2.76	±26	±24.4	±25	±63.3	

Tabla 2d  
CURVAS DE GLICEMIA E INSULINA  
EN LAS MUJERES DEL GRUPO IV (A)

CURVA DE GLICEMIA						
Pte. No.	0'	30'	60'	120'	180'	Area
1	90	126	84	87	81	276
2	63	79	98	65	70	229
3	85	108	72	85	63	246
4	78	104	88	88	69	260
5	114	181	114	129	105	386
6	80	111	71	80	53	235
7	67	103	58	62	39	193
8	73	107	104	100	61	280
9	86	132	100	100	64	295
10	87	150	90	83	62	278
11	66	69	45	53	42	160
12	73	107	93	52	40	214
13	77	111	76	89	52	247
14	83	99	96	93	93	282
15	77	113	83	77	44	237
X	79.8	113.3	84.2	82.9	62.5	254.5
ES	±3.17	±6.9	±4.25	±5.1	±4.9	±13.3

CURVA DE INSULINA						
Pte. No.	0'	30'	60'	120'	180'	Area
1	16.0	95	65	55	52	181
2	8.5	110	250	200	160	525
3	7.0	190	50	60	10	199
4	8.0	100	50	145	60	265
5	7.5	150	140	170	58	381
6	8.0	120	95	46	13	186
7	16.0	230	130	125	14	349
8	8.0	135	110	120	120	332
9	4.4	120	75	100	28	231
10	22.0	100	75	35	18	156
11	18.0	350	275	75	36	479
12	6.5	250	95	36	10	239
13	15.0	300	120	50	25	306
14	15.0	50	36	23	17.5	87
15	11.0	62	125	16	5	46
X	11.3	157	112.7	83.7	41.7	270.8
ES	±1.34	±22.7	±17.7	±14.6	±11.4	±32.0

Tabla 2e  
PROMEDIO MAS O MENOS SEM  
DE LAS CURVAS DE GLICEMIA E INSULINA  
EN LOS 4 GRUPOS DE MUJERES

	GLICEMIA					
	0'	30'	60'	120'	180'	Area
I	76	103	79.4	74.2	63.8	233
	±0.9	±3.9	±2.7	±2.8	±2.7	±6.6
II	89.6	144.6	129	112	80.4	341
	±3.36	±8.4	±11.8	±11.7	±8.5	±27.5
III	83.1	127	103.6	91.9	67.6	288
	±2.9	±6.9	±9.7	±7.1	±6.2	±17.8
IV	79.8	113.3	84.2	82.9	62.5	254.5
	±3.17	±6.9	±4.25	±5.1	±4.9	±13.3

	INSULINEMIA					
	0'	30'	60'	120'	180'	Area
I	9.8	63	40.5	25	12.8	96
	±0.9	±8.2	±4.5	±2.0	±1.2	±8.4
II	23.2	221	199.8	160.9	95	476.2
	±4.3	±21.4	±25.0	±22.2	±22.2	±53.4
III	19.5	270.3	200	123.1	80.9	453
	±2.76	±31.2	±26	±24.4	±25	±63.3
IV	11.3	157	112.7	83.7	41.7	270.8
	±1.34	±22.7	±17.7	±14.6	±11.4	±32.0

Gráfico 1  
CURVAS DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA  
EN LOS 4 GRUPOS DE MUJERES

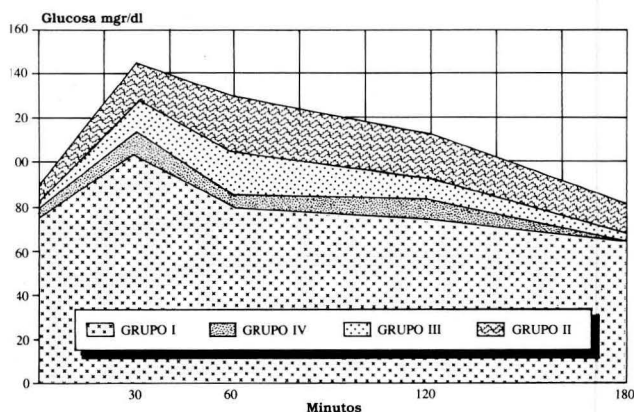


Gráfico 2  
CURVAS DE INSULINA  
EN LOS 4 GRUPOS DE MUJERES

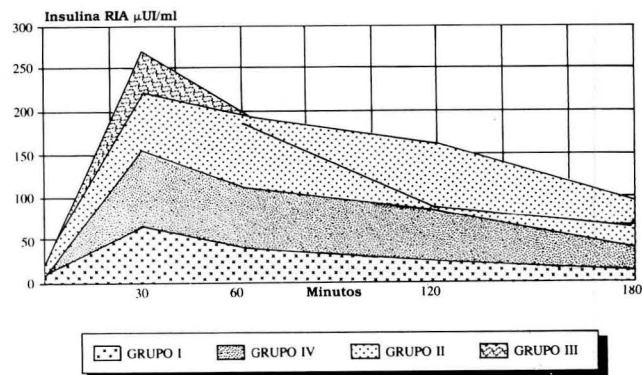


Tabla 3  
PROMEDIO MAS O MENOS SEM  
DE LOS DATOS OBTENIDOS EN CADA  
GRUPO DE PACIENTES

GRUPO	EDAD	IMC	AG	IB	AI	TT	TL
I	23.8	20.5	233.4	9.8	96.0	0.87	1.44
	0.7	10.4	6.6	±0.9	8.4	0.1	0.3
II	28.2	30.5	341	23.2	476.2	1.24	3.28
	1.2	1.0	27.5	±4.3	53.4	0.1	0.3
III	28.3	35.9	288	19.5	453	0.91	1.78
	2.1	1.6	17.8	±2.7	63.3	0.09	0.2
IV	24.2	22.8	254	11.3	270.8	0.83	2.94
	0.9	0.2	13.3	±1.3	32.0	0.09	0.4

no poca frecuencia, hasta ahora calificadas como “esenciales” o de origen multifactorial.

En este trabajo nuestro propósito fue dar un paso adelante en el estudio del papel que tiene el hiperinsulinismo en los cuadros de androgenización de la mujer. Un estudio previo nos había mostrado que existe una correlación muy positiva entre el grado de obesidad medido por el IMC y los síntomas o signos de androgenización, en especial las alteraciones menstruales y el hirsutismo (26).

Razonando que la obesidad se acompaña siempre de hiperinsulinemia y que diferentes trabajos encuentran la presencia

Gráfico 3  
**PROMEDIO DE AREA BAJO LA CURVA DE GLICEMIA**

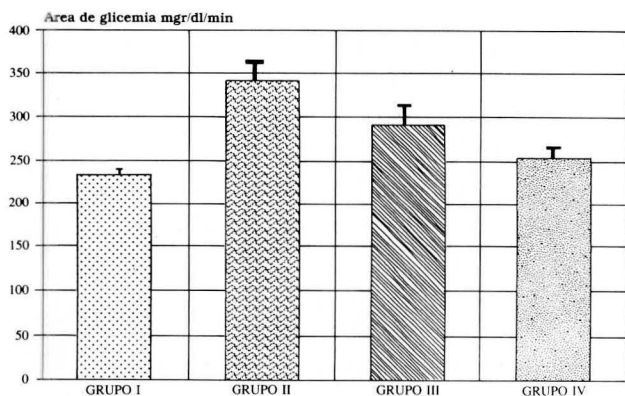


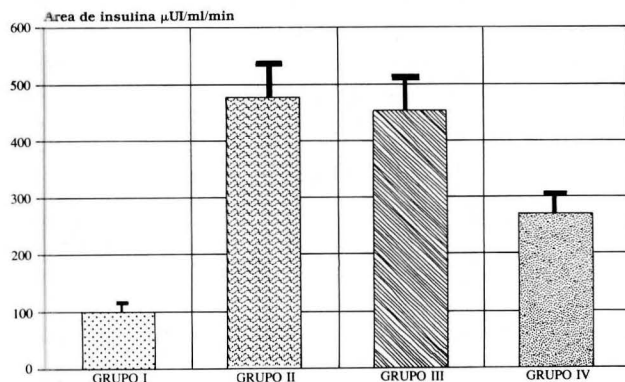
Tabla 4  
**COMPARACION DE PROMEDIOS DE AREA BAJO LA CURVA DE GLICEMIA E INSULINEMIA EN LOS CUATRO GRUPOS. APLICACION DEL METODO DE DUNCAN PARA SIGNIFICACION ESTADISTICA**

GRUPO	No.	AG	DUNCAN
I	15	233.4	B
II	20	341.0	A
III	15	288.0	AB
IV	15	254.0	B
$p < 0.05$			

GRUPO	No.	AI	DUNCAN
I	15	96.0	C
II	20	476.2	A
III	15	453.0	A
IV	15	270.8	B
$p < 0.001$			

Gráfico 4  
**PROMEDIO DE AREA BAJO LA CURVA DE INSULINA**



de un exceso de insulina asociado al exceso de producción de andrógenos (3-9, 29), parece lógico establecer una relación causal en el sentido hiperinsulinemia  $\Rightarrow$  exceso de producción de andrógenos  $\Rightarrow$  androgenización.

Sin embargo, la observación frecuente de mujeres obesas sin androgenización, como también de mujeres delgadas con androgenización, plantea el problema de comprender

cómo en ciertas mujeres la hiperinsulinemia conduce a obesidad más androgenización, mientras que en otras solamente se manifiesta, ya sea por obesidad, ya sea por androgenización. El diseño de cuatro grupos de mujeres que representarían las características clínicas arriba descritas y la normali-

Tabla 5  
**COMPARACION DE PROMEDIOS DE TT Y TL EN LOS CUATRO GRUPOS. APLICACION DEL METODO DE DUNCAN PARA SIGNIFICACION ESTADISTICA**

GRUPO	No.	PROM.	DUNCAN
I	15	0.87	B
II	20	1.24	A
III	15	0.91	B
IV	15	0.83	B
$p < 0.05$			

Tabla 6

GRUPO	No.	PROM.	DUNCAN
I	15	1.44	B
II	20	3.28	A
III	15	1.78	B
IV	15	2.94	A
$p < 0.05$			

Tabla 7  
**DIFERENCIAS ENTRE AREA DE GLICEMIA E INSULINA CUANDO HAY HISTORIA FAMILIAR DE DM II**

ANTEC DM II	AREA GLICEMIA		DUNCAN
	X	No.	
BILAT.	341.6	9	A
UNILAT.	285.6	9	AB
NEGAT.	256.6	21	B
$NS$			

ANTEC DM II	AREA INSULINA		DUNCAN
	X	No.	
BILAT.	525.7	9	A
UNILAT.	342.8	35	B
NEGAT.	223.6	21	B
$p < 0.05$			

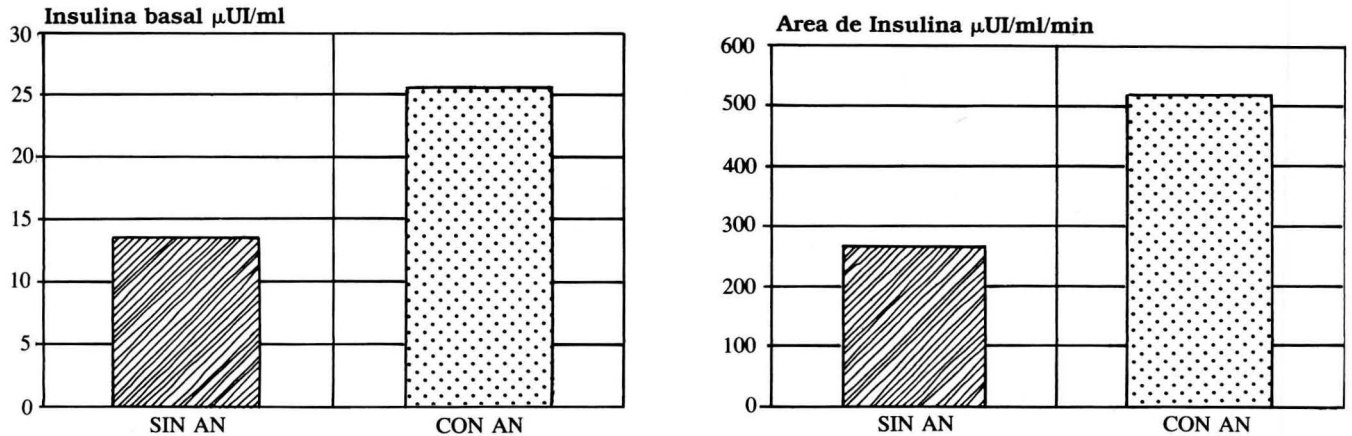
Tabla 8  
**DIFERENCIAS ENTRE INSULINA BASAL Y AREA DE INSULINA CUANDO EXISTE O NO AN**

AN	INSULINA BASAL		DUNCAN
	X	No.	
CON AN	25.4	17	A
SIN AN	13.4	48	B
$p < 0.001$			

AN	AREA INSULINA		DUNCAN
	X	No.	
CON AN	517.8	17	A
SIN AN	263.0	48	B
$p < 0.001$			

Gráfico 5  
**INSULINA BASAL Y AREA DE INSULINA  
 EN MUJERES SIN Y CON AN**



dad, nos permitió comprender los mecanismos responsables de la variación en la presentación de estos fenómenos.

Encontramos en el grupo de mujeres obesas con signos de hiperandrogenismo (OA) Grupo II, los niveles más altos de insulina, en algunos casos con intolerancia a la glucosa, y niveles elevados de andrógenos (TT y TL); la presencia de Acantosis Nigricans en estas mujeres fue un marcador de la severidad de su resistencia a la insulina. Este grupo parece corresponder de una manera muy exacta con la descripción hecha por Stein y Leventhal, del Síndrome de Ovario Poliquístico en 1935 (18); y existen en la literatura amplias descripciones del fenómeno (30-32). En las mujeres de este grupo es indiscutible el efecto causal de la hiperinsulinemia, sobre el exceso de andrógenos encontrado.

En lo que concierne al grupo de mujeres obesas sin signos de androgenización (O) Grupo III, encontramos niveles de insulina estadísticamente iguales a los de las mujeres obesas hiperandrogénicas (OA) Grupo II; sin embargo ellas no presentaban, ni en su examen físico ni en sus laboratorios, evidencia de sobreproducción de andrógenos. Nosotros proponemos, como resultado de la observación de estas mujeres, que ellas presentan un tipo de obesidad diferente de la observada en las mujeres obesas hiperandrogénicas, con una distribución femoral o inferior, llamada por algunos hiperplásica. Es un hecho conocido que la obesidad localizada en la mitad superior del cuerpo, está asociada con severa resistencia a la insulina, intolerancia a carbohidratos y androgenización en la mujer (33-35); podría pensarse que las mujeres con una distribución topográfica de su tejido graso en el segmento inferior, tendrían mayor capacidad de aromatización periférica de andrógenos a estrógenos (36), lo que podría atenuar la elevación y actividad de los primeros. Con este planteamiento Grenman y col. (34), Evans y col. (33) y Dunaif y col. (36), han pretendido establecer si estas mujeres obesas no hiperandrogénicas tienen niveles elevados de estrógenos; sin embargo, ellos no han encontrado diferencias significativas en estas hormonas, cuando comparan sus grupos de obesas no hiperandrogénicas con mujeres de peso normal.

Nosotros hemos intentado, basados en el índice cintura abdominal/cintura pélvica, establecer cuándo la obesidad es

del segmento superior y cuándo del segmento inferior del cuerpo, para establecer si esta distribución topográfica se correlaciona significativamente con los niveles de esteroides sexuales encontrados, lo cual será motivo de posteriores estudios.

De otra parte, nuestro grupo de mujeres hiperandrogénicas de peso normal (A) Grupo IV, resultó con niveles de insulina significativamente mayores que los encontrados en mujeres normales; este hecho nos permite proponer a la hiperinsulinemia como el factor causal en el desarrollo de su androgenización. Lo anterior ha sido puesto en evidencia en estudios de mujeres hirsutas de peso normal publicados por otros autores (5-7). Nosotros no podemos explicar el por qué de la ausencia de obesidad en estas mujeres; posiblemente estén involucrados otros factores, dependientes de la carga genética, ambientales, hábitos dietarios, etc.

Puesto que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia son hallazgos característicos de las etapas iniciales de la diabetes mellitus tipo II, y dada la importancia de la herencia en la presentación de este fenómeno, nosotros pretendimos establecer si nuestras mujeres tenían en su historia familiar antecedentes de DM tipo II u obesidad; encontramos en los tres grupos de mujeres hiperinsulinémicas mayor frecuencia de historia de obesidad y DM tipo II, 70%, 80% y 86.7%, en comparación con los antecedentes de las mujeres del grupo control, 33%. Aunque la determinación de este fenómeno podría ser discutible, en razón de que los datos fueron obtenidos de las pacientes y no corroborados objetivamente, sí parece existir en estas mujeres una predisposición para sufrir enfermedades relacionadas con el mismo evento fisiopatológico. Encontramos además, curiosamente, que cuando existía herencia bilateral tanto materna como paterna, el grado de resistencia a la insulina era significativamente mayor. Esto ha sido descrito no directamente en relación con las mujeres que padecen el Síndrome de Ovario Poliquístico, pero sí en estudios de población de obesos y diabéticos que se caracterizan por resistencia a la insulina e hiperinsulinemia (37).

Finalmente la Acantosis Nigricans se correlacionó significativamente con el grado de resistencia a la insulina, encontrándose en las mujeres que exhibían esta anomalía dermatológica



los mayores niveles de insulina, tanto basal como post-estímulo con glucosa. Estos hallazgos se correlacionan con los encontrados por otros autores (4, 8, 29). Las mujeres hiperandrogénicas con Acanthosis Nigricans tuvieron niveles de andrógenos similares a las que no presentaban esta anomalía, sugiriendo que la Acanthosis Nigricans constituye un subgrupo de mujeres con un desorden endocrino asociado, que posiblemente involucra más directamente a los receptores para la insulina.

En conclusión, nosotros proponemos que la hiperinsulinemia es el factor causal de anomalías en la función reproductiva de la mujer posiblemente derivadas de una hiperestimulación ovárica sobre la esteroidogénesis que culmina en una mayor

producción de andrógenos. Creemos que las diferencias observadas en los niveles de andrógenos y en la presentación clínica son dependientes de la distribución topográfica de la grasa en las mujeres obesas; y estamos convencidos de que una disminución en los niveles de insulina en estas pacientes representa una mejoría en su cuadro clínico, hecho que hemos observado en algunas de nuestras pacientes sometidas a pérdida de peso.

Proponemos el diseño de un estudio comparativo en mujeres hiperinsulinémicas, hiperandrogénicas, antes y después de ser sometidas a un régimen especial de disminución de peso.

## BIBLIOGRAFIA

1. Reyes-Leal B, Ardila E, Carrillo JC. Diabetes mellitus tipo II. *Act Med Col* 1980; 5: 359.
2. Doeden B, Rizza R. Use of a variable insulin infusion to assess insulin action in obesity: Defects in both the kinetics and amplitude of response. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 68: 173.
3. Burghen G, Givens J, Kitabchi A. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 113.
4. Barbieri R, Ryan K. Hyperandrogenism, insulin resistance, and Acanthosis Nigricans syndrome: A common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 90.
5. Chang R, Nakamura R, Judd H, Kaplan S. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 356.
6. Shoupe D, Kumar D, Lobo R. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 588.
7. Jialal I, Naiker P, Reddi K et al. Evidence for insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1066.
8. Nestler J, Clore J, Strauss J, Blackard W. The effects of hyperinsulinemia on serum testosterone, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and cortisol levels in normal women and in a woman with hyperandrogenism, insulin resistance, and Acanthosis Nigricans. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 180.
9. Dunaif A, Graf M, Mandeli J et al. Characterization of groups of hyperandrogenic woman with Acanthosis Nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 499.
10. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350.
11. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595.
12. Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. Elevated-serum uric acid—a facet of hyperinsulinemia. *Diabetología* 1987; 30: 713.
13. Hammond M, Talbert L, Groff T. Hyperandrogenism. *Postgrad Med* 1986; 79: 107.
14. Rittmaster R, Loriaux L. Hirsutism. *Ann Intern Med* 1987; 106: 95.
15. Maroulis G. Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia. *Fertil Sterily* 1981; 36: 273.
16. Greenblatt RB, Mahesh VB, Grambrell RD. The cause and management of hirsutism. The Parthenon Publishing Group; 1987.
17. Achard C, Thiers J. Le Virilisme Pilaire et son Association a L'insuffisance Glycolitique (Diabete a femmes de Barbe). *Bull Acad Natl Med (Paris)* 1921; 86: 51.
18. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhœa associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181.
19. Waichenberg BL, Achando SS, Okada H et al. Determination of the source(s) of androgen over production in hirsutism associated with polycystic ovary syndrome by simultaneous adrenal and ovarian venous catheterization. Comparison with the dexamethasone suppression test. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1204.
20. Poretsky L, Kalin MF. The gonadotropic function of insulin. *Endocr Rev* 1987; 8: 132.
21. Veldhuis JD, Toaff ME, Strauss JF, Demers LM. Mechanism subserving the trophic actions of insulin on ovarian cells. *J Clin Invest* 1983; 72: 1046.
22. Barbieri RL, Makris A, Randall RW et al. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from woman with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 904.
23. Garzo VG, Dorrington JH. Aromatase activity in human granulosa cells during follicular development and the modulation by follicle-stimulating hormone and insulin. *Am J Obstet Gyr* 1984; 148: 657.
24. Couch RM, Muller J, Winter JSD. Regulation of the activities of 17-Hydroxylase and 17,20-Desmolase in the human adrenal cortex: Kinetic Analysis and Inhibition by Endogenous Steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 613.
25. Voutilainen R, Tapanainen J, Chung B et al. Hormonal Regulation of P450sc (20,22-Desmolase) and P450c17 (17-Hydroxylase/17,20-Lyase) incultured human granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 202.
26. Mockus I. Niveles séricos de andrógenos en mujeres hirsutas y su relación con sobrepeso corporal, Niveles séricos de TSH y Prolactina. Trabajo de grado. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá. 1986.
27. Moncada-Lorenzo E. Familial study of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 31: 556.
28. Cody RP, Smith JK. Applied statistics and the SAS programming language. North Holland 1987.
29. Thivolet CH, Mauduit G, Canivet B et al. Acanthosis Nigricans, Hyperandrogénie, Insulino-résistance et hyperlipémie mixte. *Presse Med* 1988; 17: 1355.
30. Gindoff PR, Jewelewicz R. Polycystic ovarian disease. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1987; 14: 931.
31. Barbieri RL, Hornstein MD. Hyperinsulinemia and ovarian hyperandrogenism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1988; 17: 621.
32. McKenna TJ. Pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1988; 318: 558.
33. Evans DJ, Hoffmann RG, Kalkhoff RK, Kissebah AH. Relationship of androgenic activity to body fat topographic, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 304.
34. Grennan S, Ronnema T, Irjala K et al. Sex steroid, gonadotropin, cortisol and prolactin levels in healthy, massively obese women: Correlation with abdominal fat cell size and effect of weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1257.
35. Armoni M, Rafaeloff R, Barzilai A et al. Sex differences in insulin action on glucose transport and transporters in human omental adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1241.
36. Dunaif A, Mandeli J, Fluhr H, Dobrjansky A. 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.
37. Pettitt DJ, Aleck KA, Baird HR et al. Congenital susceptibility to NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 622.
38. Pascuali R, Atenucci D, Casimirri F et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrhic women before and after weight lost. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 173.