



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS  
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA



**ÍNDICE DE MASA CORPORAL, RESISTENCIA A LA INSULINA Y  
COCIENTE LH/FSH EN MUJERES INFÉRTILES**

Autor:  
Prof. Tibusay Deyanira Pelayo Jordán  
Departamento de Bioquímica  
Escuela de Medicina-Valencia  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Tutor: Dra. Nayka Díaz

VALENCIA, OCTUBRE DE 2007

*Trabajo presentado por la profesora Tibisay Pelayo Jordán como requisito para ascender a la categoría de Profesor Agregado*

*Este trabajo fue realizado en el  
Centro Valenciano de Fertilidad y Esterilidad (CEVALFES), con el apoyo de  
la Unidad de Diabetes y Embarazo-Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera de la  
Universidad de Carabobo*

# ÍNDICE

<b>ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS</b>	<b>iv</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>v</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vii</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>17</b>
<b>METODOLOGÍA</b>	<b>18</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>24</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>31</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>36</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>38</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>45</b>

## INDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

	<b>Descripción</b>	<b>Página</b>
<b>TABLA 1</b>	Características de las variables en estudio en mujeres infértiles	24
<b>GRÁFICO 1</b>	Distribución de las mujeres infértiles según el índice de masa corporal (IMC)	25
<b>TABLA 2</b>	Distribución de las mujeres infértiles según los índices HOMA y QUICKI	26
<b>TABLA 3</b>	Distribución de las mujeres infértiles según el estado nutricional por IMC e índices HOMA y QUICKI	27
<b>TABLA 4</b>	Distribución de las mujeres infértiles según el estado nutricional por IMC y cociente LH/FSH	28
<b>TABLA 5</b>	Distribución de las mujeres infértiles según el cociente LH/FSH e índices HOMA y QUICKI	29
<b>TABLA 6</b>	Promedio de los índices HOMA y QUICKI y cociente LH/FSH según el estado nutricional en mujeres infértiles	30

## INDICE DE FIGURAS

	<b>Descripción</b>	<b>Página</b>
<b>Figura 1</b>	Transducción de la señal de la insulina	8
<b>Figura 2</b>	Cambios hormonales ováricos en relación con el ciclo menstrual	11
<b>Figura 3</b>	Vía principal de la síntesis de las hormonas esteroideas en el ovario	13

UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS  
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA

**ÍNDICE DE MASA CORPORAL, RESISTENCIA A LA INSULINA Y  
COCIENTE LH/FSH EN MUJERES INFÉRTILES**

**Autor: Tibisay Pelayo Jordán**

**Año: 2007**

**RESUMEN**

En el campo de la ginecología y la reproducción, el incremento del índice de masa corporal (IMC) está asociado con desórdenes menstruales e infertilidad. El mecanismo a través del cual la cantidad de tejido adiposo y las alteraciones de la fisiología del ovario están relacionadas, no se conoce con claridad, sin embargo, el principal factor implicado en esta asociación es la resistencia a la insulina (RI), acompañada de hiperinsulinemia, la cual altera la dinámica secretora de las gonadotropinas de la hipófisis (LH y FSH) incidiendo en el control endocrino y paracrino de los ovarios alterando su funcionamiento. El objetivo de este trabajo fue establecer asociaciones entre el IMC, la RI y el cociente LH/FSH en mujeres infértiles. La muestra quedó constituida por 70 mujeres infértiles con edades comprendidas entre 22 y 35 años ( $29,8 \pm 3,2$  años), con diagnóstico de infertilidad primaria o secundaria, cuya infertilidad no era atribuible al hombre, aparentemente sanas para el momento del estudio, sin patología crónica conocida, ni tratamiento. Se les determinó el peso, la talla y se les realizó una evaluación bioquímica que incluyó determinaciones séricas de glicemia, insulina y niveles de LH y FSH. Las mujeres infértiles presentaron un promedio de IMC de  $26,3 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup>. Los valores promedio de los índices de resistencia a la insulina (HOMA:  $2,7 \pm 1,2$  y QUICKI:  $0,33 \pm 0,02$ ) muestran que las mujeres eran insulinoresistentes, mientras que el promedio del cociente LH/FSH fue  $0,86 \pm 0,25$ . Las mujeres infértiles evaluadas en este estudio presentaron una mayor prevalencia de estados de malnutrición por exceso (obesidad), sin encontrarse asociación significativa entre el IMC, la RI (aunque en promedio eran insulinoresistentes) y el cociente LH/FSH.

**Palabras clave:** *Índice de masa corporal (IMC), resistencia a la insulina (RI), cociente LH/FSH, infertilidad.*

UNIVERSITY OF CARABOBO  
HEALTH SCIENCES FACULTY  
SCHOOL OF TECHNOLOGICAL AND BIOMEDICAL SCIENCES  
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY

**BODY MASS INDEX, INSULIN RESISTANCE AND  
LH/FSH RATIO IN INFERTILE WOMEN**

**Author: Tibisay Pelayo Jordán**

**Year: 2007**

**ABSTRACT**

In the gynecological and reproduction field, increase of body mass index (BMI) is associated with menstrual disorders and infertility. It remains unclear by which mechanism the amount of fatty tissue and the alterations of the ovarian physiology are related, however, the main factor involved in this association is insulin resistance (IR), accompanied by hyperinsulinemia, which alters secretory dynamics of gonadotrophins from the pituitary (LH and FSH), having an incidence on ovarian endocrine and paracrine control and therefore, altering its function. The aim of study was to establish associations between BMI, IR and LH/FSH ratio in infertile women. The sample consisted of 70 infertile women aged between 22-35 years ( $29.8 \pm 3.2$  years), with a primary or secondary infertility diagnosis, whose infertility was unrelated to the man, and who seemed apparently healthy at the moment of the study. They had neither known chronic pathologies nor treatment. Weight and height of all patients were determined, and a biochemical assessment was done that included determination of serum glycemia, insulin and LH and FSH levels. Infertile women showed an average BMI of  $26.3 \pm 5.5 \text{ kg/m}^2$ . The average values of insulin resistance rates (HOMA:  $2.7 \pm 1.2$  and QUICKI:  $0.33 \pm 0.02$ ) show that they were insulin resistant women, while the average LH/FSH ratio was  $0.86 \pm 0.25$ . The assessed infertile women in this study showed a higher prevalence of excess malnutrition (overweight and obese). No significant association was found between BMI, IR (although the average had insulin resistance), and the LH/FSH ratio.

**Key words:** *Body mass index (BMI), insulin resistance (IR), LH/FSH ratio, infertility.*

## INTRODUCCIÓN

El estado nutricional es una condición del cuerpo humano determinada por la ingestión, utilización y gasto de nutrientes; es un estado dinámico en el cual el balance entre la disponibilidad y los requerimientos de los nutrientes a nivel celular, determina una situación satisfactoria que se manifiesta en un buen estado nutricional. Cuando hay déficit o exceso de nutrientes en relación a los requerimientos, se produce un desequilibrio, que puede ser diagnosticado a través de indicadores antropométricos que analizan la dimensión y la composición corporal, entre los cuales se encuentra el índice de masa corporal (IMC) (1).

El IMC, es un indicador de adiposidad que mide el contenido de grasa corporal en relación a la estatura y el peso (2); el equilibrio entre el tejido adiposo almacenado y movilizado en el organismo está regulado de tal forma, que las personas se mantienen dentro de unos valores normales de IMC. Cuando este equilibrio se altera debido al incremento en la cantidad de tejido adiposo, la persona presenta sobrepeso u obesidad; ésta última, constituye en la actualidad un problema de salud pública, en virtud del incremento de su prevalencia y el de sus desórdenes relacionados (3-5). El incremento del IMC se ha relacionado con resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, artritis, alteraciones relacionadas con la fertilidad, algunas formas de cáncer dependiente de hormonas en el sexo femenino, etc (3-11).

El tejido adiposo es esencial para el desarrollo normal del aparato reproductor femenino; su cantidad y distribución en el cuerpo son factores importantes que influyen en él (10). La relación entre el exceso de grasa corporal y las alteraciones en el sistema reproductivo, parecen estar más asociadas con el inicio de la obesidad en épocas tempranas, principalmente durante la fase de la adolescencia, aunque esto aún representa una controversia debido a la heterogeneidad de las poblaciones adolescentes investigadas. Existen varios estudios epidemiológicos que sugieren que los cambios

en la composición corporal o en el peso corporal son factores críticos que regulan el desarrollo puberal en mujeres jóvenes (11). Moran y col (5) reportan que la distribución de la grasa corporal está relacionada con la alteración de la función reproductiva, particularmente con el incremento abdominal de adipocitos, y que su reducción está asociada al mejoramiento de dicha función.

Muchas mujeres con IMC elevado no presentan problemas de fertilidad, sin embargo, numerosos estudios señalan que el exceso de tejido graso puede afectarlas en su edad fértil (8, 10, 11). El mecanismo a través del cual la cantidad de tejido adiposo y las alteraciones de la fisiología del ovario están relacionadas, no se conoce con claridad, ya que la obesidad per se, no es un factor determinante en la génesis de trastornos ovulatorios (10). Entre los factores que relacionan el exceso de tejido adiposo con la infertilidad, se encuentran: trastornos en el metabolismo de los glúcidos (resistencia a la insulina (RI) e hiperinsulinemia), hiperandrogenismo, disminución de los niveles de las proteínas (globulinas) ligadoras de las hormonas sexuales (SHBG) y alteraciones de la neuroregulación del eje hipotálamo-hipofisario, de la secreción de gonadotropinas (10) y diversas hormonas como la leptina, la resistina, y la adiponectina (12, 13).

El principal factor implicado en la asociación entre IMC elevado y los desórdenes de la fertilidad es la RI, acompañada de hiperinsulinemia (11), condiciones que han sido estrechamente vinculadas con el reforzamiento del mecanismo que relaciona la obesidad con múltiples anormalidades metabólicas y alteraciones de la estereidogénesis (10), las cuales producen trastornos en la fisiología del ovario y por lo tanto disturbios ovulatorios (11).

La relación del tejido adiposo con la RI y las alteraciones generadas por la hiperinsulinemia sobre la fisiología del ovario, han sido objeto de muchas investigaciones, principalmente enmarcadas en el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOPQ) y el síndrome metabólico (14-17). Aunque la RI no es una condición

presente única y exclusivamente en personas con IMC elevado, el exceso de adipocitos es un factor adicional que contribuye con dicha resistencia (18). En estudios experimentales la insulina ha sido señalada como un factor que modula múltiples acciones sobre las estereidogénesis en humanos, estimulando la secreción de estrógenos ováricos, andrógenos y progesterona; aún cuando algunas de estas funciones aparecen en concentraciones fisiológicas de insulina, la mayoría han sido observadas en altas concentraciones (10).

Desde hace muchos años ha sido demostrada la presencia de receptores para la insulina en ovarios humanos (19-21), sin embargo, a diferencia de las células hepáticas y musculares, las células de la teca en los ovarios no son resistentes a la insulina cuando hay hiperinsulinemia (22), es decir, las células de este tejido responden a la insulina, aún en presencia de RI en otras células, por lo que la acción de la insulina sobre la estereidogénesis es preservada, presumiblemente por diferencias en la sensibilidad del receptor de la insulina o por una regulación diferencial del receptor en este tejido (10).

Así como se han identificado receptores para la insulina en el ovario, también se han identificado en la hipófisis (23), sugiriendo que la insulina podría estimular la secreción de la hormona luteinizante (LH), y en consecuencia, ambas actuarían sinérgicamente sobre la estereiodogénesis en el ovario (24) alterando su funcionamiento. Algunos trabajos de investigación señalan, que cuando hay problemas de fertilidad, en particular cuando se ha diagnosticado el SOPQ, el aumento de la concentración de insulina está acompañado del incremento de la concentración de la LH, generándose cambios en las concentraciones de estrógenos, andrógenos y progesterona, que afectan el mecanismo de control por retroalimentación del eje hipotálamo-hipofisiario (22, 25, 26). Este incremento de la LH, se acompaña de una disminución de los niveles de la hormona folículo estimulante (FSH), que conduce al deterioro en la maduración folicular en el ovario

(25). También se le ha atribuido a la hiperinsulinemia, efectos en la reducción de la síntesis y concentraciones circulantes de la SHBG (7, 10, 11, 27).

La mayoría de las investigaciones señalan que las concentraciones de LH están incrementadas cuando hay hiperinsulinemia, como consecuencia de la RI, sin embargo, la medida de la insulina por sí sola tiene un valor limitado, ya que su interpretación en pacientes con IMC elevado debe considerar, que esta condición siempre provoca algún grado de RI. La cantidad de grasa corporal es directamente proporcional a la RI de las células que normalmente son sensibles a ella (28).

En la actualidad se dispone de varios modelos matemáticos que permiten determinar la RI, entre los cuales se encuentran algunos índices como el HOMA (*the homeostasis model assessment*) y el QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*) (29), que han sido ampliamente utilizados en estudios clínicos y epidemiológicos, permitiendo la medida indirecta de la sensibilidad de la insulina, al arrojar resultados a través de procedimientos que requieren datos que son obtenidos con las determinaciones de glicemia e insulina, realizadas en una muestra de sangre en ayunas (11, 30).

### ***IMC como la medida poblacional más útil del sobrepeso y la obesidad***

A pesar de la gran gama de métodos de investigación que está disponible para la medida exacta de la cantidad y localización de la masa grasa y magra, en la práctica clínica se utiliza el IMC o índice de Quetelet. El IMC ( $\text{peso}/\text{talla}^2$ ) es un indicador de dimensión corporal, por su alta correlación con la grasa corporal y su independencia con la talla, confiriéndole una mayor eficacia en la evaluación de la malnutrición tanto por déficit, como por exceso tanto a nivel individual como poblacional (1).

El IMC constituye la medida poblacional más útil del sobrepeso y la obesidad, pues la forma de calcularlo no varía en función del sexo, ni de la edad en la población adulta; no obstante, debe considerarse como una guía aproximativa, ya que puede ser que no corresponda al mismo tipo de obesidad en diferentes individuos (31). El comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica el estado nutricional de acuerdo al IMC como: déficit  $<18,5 \text{ kg/m}^2$ , normal:  $18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$ , sobrepeso  $25,0\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$ , obesidad tipo I:  $30,0\text{--}34,9 \text{ kg/m}^2$ , obesidad tipo II:  $35,0\text{--}39,9 \text{ kg/m}^2$  y obesidad tipo III:  $> 40 \text{ kg/m}^2$  (32).

### ***Etiología de la resistencia a la insulina (RI) y de la hiperinsulinemia.***

El concepto de RI emerge de la relación entre los niveles normales de insulina y los procesos metabólicos específicos en los tejidos sensibles a ella, es decir, se desarrolla cuando las concentraciones circulantes normales de insulina son insuficientes para regular normalmente la respuesta fisiológica (19). La RI está asociada a un gran número de enfermedades que incluyen: obesidad, diabetes mellitus tipo 2, lipodistrofias, síndrome metabólico, SOPQ, infecciones crónicas, etc. (24).

La RI es un estado patológico en el cual las concentraciones de insulina superiores a sus valores de referencia, son requeridas para una respuesta metabólica normal en sus células blanco. La causa más común es la obesidad central, aunque algunos individuos con peso normal pueden exhibir igualmente RI (23). Esta hiperinsulinemia es necesaria para poder mantener los niveles de glicemia dentro de los valores normales (33). Entre sus factores etiológicos se encuentran los genéticos y los ambientales, tales como, ingesta de alimentos en exceso (produciendo sobrepeso u obesidad), reducción de la actividad física, envejecimiento, tabaco y/o administración de drogas, (algunos diuréticos, antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos y glucocorticoides, entre otros). El factor más importante implicado en la aparición de la RI es la obesidad (34).

Entre los mecanismos de la etiología de la obesidad se encuentra la teoría lipostática, que postula la presencia de un proceso de retroalimentación relacionado con el apetito, planteando que una señal procedente del tejido adiposo influye en los centros cerebrales que controlan el apetito y la actividad metabólica. Este mecanismo está mediado por moléculas provenientes del tejido adiposo como leptina, adiponectina y otras adipocinas (35).

La leptina es una proteína pequeña producida por los adipocitos, que actúa sobre los receptores del hipotálamo moderando el apetito (35), siendo utilizada como una señal de suficiente energía (24). La leptina promueve la disminución de la ingesta de alimentos y el incremento del gasto energético, de tal modo que indirectamente promueve la sensibilidad a la insulina (36).

La síntesis de adiponectina disminuye en estados en los cuales hay exceso de calorías, lo cual podría estar asociado a la deficiencia o resistencia a la leptina, a la insulina y al factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-1) que estimulan su síntesis (37). Es una hormona secretada exclusivamente por los adipocitos, está estrechamente relacionada con la obesidad (38) y además sus niveles se incrementan con la pérdida de peso (39). Mejora la sensibilidad a la insulina a través de varios mecanismos: disminuyendo los niveles de glucosa y ácidos grasos en el plasma (37, 40), mediante el incremento de la oxidación de ácidos grasos, disminuyendo la síntesis de lípidos e inhibiendo la gluconeogénesis hepática (37, 40, 41), a nivel muscular favorece la oxidación de glucosa y ácidos grasos (37, 40).

Otro mecanismo que trata de explicar la RI, es el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) liberado en grandes cantidades por el tejido adiposo, el cual interviene en la represión de varios genes responsables de la captación y almacenamiento de ácidos grasos y glucosa (42), en estas condiciones los ácidos grasos constituyen el sustrato predominante en el metabolismo intermediario especialmente en el músculo,

incrementado las relaciones  $\text{NADH/NAD}^+$  y acetil-CoA/CoA, lo que pudiera contribuir significativamente con la disminución en la captación de glucosa a nivel celular (43). Siendo el músculo el tejido en el cual se almacena la mayor cantidad de glucosa (80-90%) la disminución de su captación contribuiría considerablemente con la hiperglicemia (44), agravando las consecuencias de la RI.

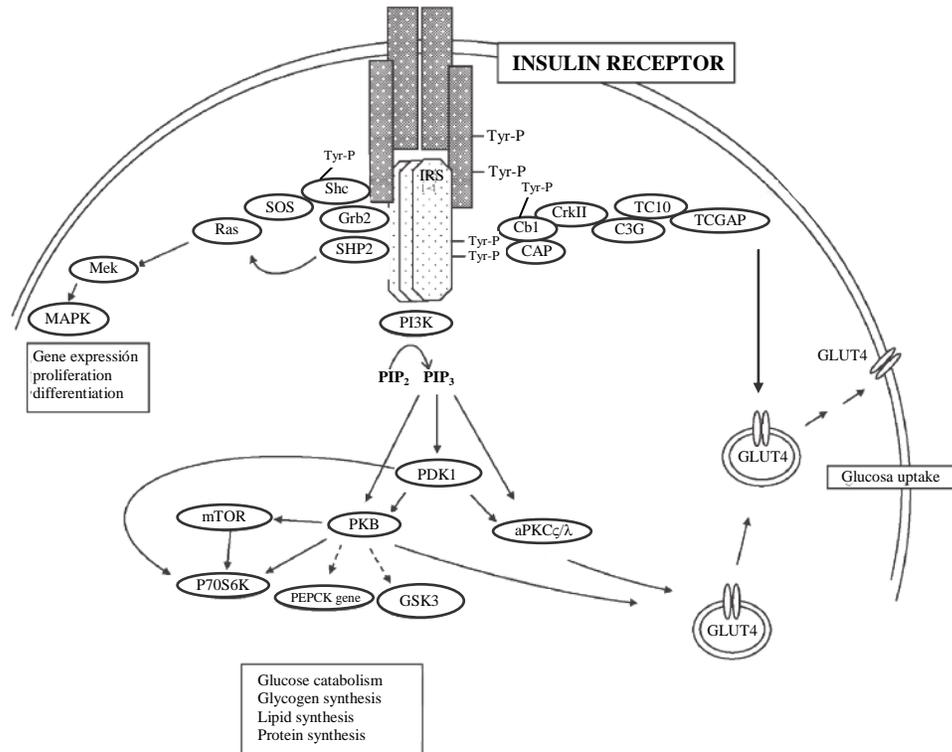
Otras adipokinas, entre las cuales se encuentran MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein 1*), IL-6 (*interleukin 6*) e IL-10 (*interleukin 10*) han sido estudiadas en asociación con la RI. La MCP-1 es secretada por los adipocitos y parece mejorar la captación de glucosa estimulada por la insulina (45), atrayendo macrófagos al tejido adiposo, promoviendo la liberación de IL-1 (*interleukin 1*) y  $\text{TNF-}\alpha$  (40). La IL-6 ha sido relacionada con el gasto energético (46) y la IL-10 al igual que la adiponectina es un factor promotor de la sensibilidad a la insulina (47).

La RI, también se relaciona con los mecanismos moleculares que afectan la señalización de la insulina. El receptor de insulina es una glucoproteína con una estructura heterotetramérica  $\alpha_2\beta_2$ , estabilizada mediante enlaces disulfuro intercadena; tanto la cadena  $\alpha$  como la  $\beta$ , se traducen a partir de un único ARN mensajero (ARNm) que da origen a una cadena polipeptídica que sufre modificaciones post-traduccionales, caracterizándose por tener una actividad de tirosina quinasa intrínseca, esencial para su actividad biológica (48).

La fijación de la insulina promueve la oligomerización y autofosforilación de los residuos de tirosina y la fosforilación de tirosina de los sustratos del receptor de la insulina (IRS) 1, 2, 3 y 4. Esta fosforilación provee la base para la asociación con las subsecuentes señales proteicas que divergen en tres rutas diferentes: la ruta de la fosfoinositósido-3-quinasa (PI3K), la ruta de la CAP/Cb1/TC10 (proteína adaptadora/ proto-oncogen Cbl/proteína TC10) y la ruta dependiente de la protein quinasa mitógeno-activada (MAP-kinase) (49, 50) (Figura 1).

**Figura 1**

Transducción de la señal de la insulina



Fuente: Pirola y col; Saltiel y col (49, 50)

En la figura 1 se muestra como el PI3K interactúa con las tirosinas fosforiladas sobre las moléculas de IRS, produciendo la fosforilación del fosfatidil inositol-4,5,-bisfosfato a fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP<sub>3</sub>). Luego, se activa un segundo mensajero, el fosfoinositósido dependiente de quinasa 1 (PDK-1), que fosforila a la proteína quinasa B (PKB) y a la proteína quinasa C atípica (58). La PKB fosforila e inactiva la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3), inhibiendo la glucogénesis. La PKB también media la regulación en alta de los genes para la síntesis de los ácidos grasos y la regulación en baja del gen de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK-gene) y afecta la expresión de algunos otros genes, junto con la translocación del principal transportador de glucosa (GLUT4) a la membrana plasmática (49, 50).

En la captación de glucosa, la proteína adaptadora (CAP) en la segunda ruta, secuestra al proto-oncogen Cbl al receptor de insulina fosforilado, el cual finalmente conduce a un reforzamiento de la translocación del GLUT4 (49). La tercera ruta después de la activación del IRS incluye una serie de proteínas que permite la activación de la MAP-quinasa, la proliferación celular y la diferenciación vía regulación de la transcripción del gen (50).

La RI también puede ser resultado del defecto en la señalización que produce la insulina como tal, bien sea porque se inactive durante su circulación en sangre, por defectos en su receptor o por un incremento en la degradación del receptor (24). Recientemente hay varias investigaciones dirigidas al estudio de alteraciones en los niveles de post-receptores, por ejemplo, se han reportado disminución en los niveles de las proteínas IRS-1 en humanos (49), en la expresión del GLUT4 provocado por el TNF- $\alpha$  (51), etc.

### ***Métodos para la determinación de la resistencia a la insulina.***

Entre los métodos para la medición indirecta de la insulina se dispone de los índices HOMA y QUICKI. Ambos han sido utilizados extensamente en investigaciones clínicas y estudios epidemiológicos, ya que para su cálculo se requiere de una sola muestra de sangre. El HOMA-IR, se obtiene del producto de las concentraciones de glucosa plasmática en ayunas (mmol/L) y la insulina plasmática en ayunas ( $\mu$ U/ml) dividido entre una constante (22,5), considerándose un paciente resistente a la insulina cuando su valor es  $> 2,0$  (52, 53).

$$\text{HOMA} = \text{insulina } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa (mmol/L)} / 22,5$$

El QUICKI es obtenido de la sumatoria del logaritmo inverso de la insulina en ayunas ( $\mu$ U/ml) y el logaritmo inverso la glucosa en ayunas (mmol/L) (20, 26), considerándose que hay resistencia a la insulina si su valor es  $< 0,35$  (53, 54).

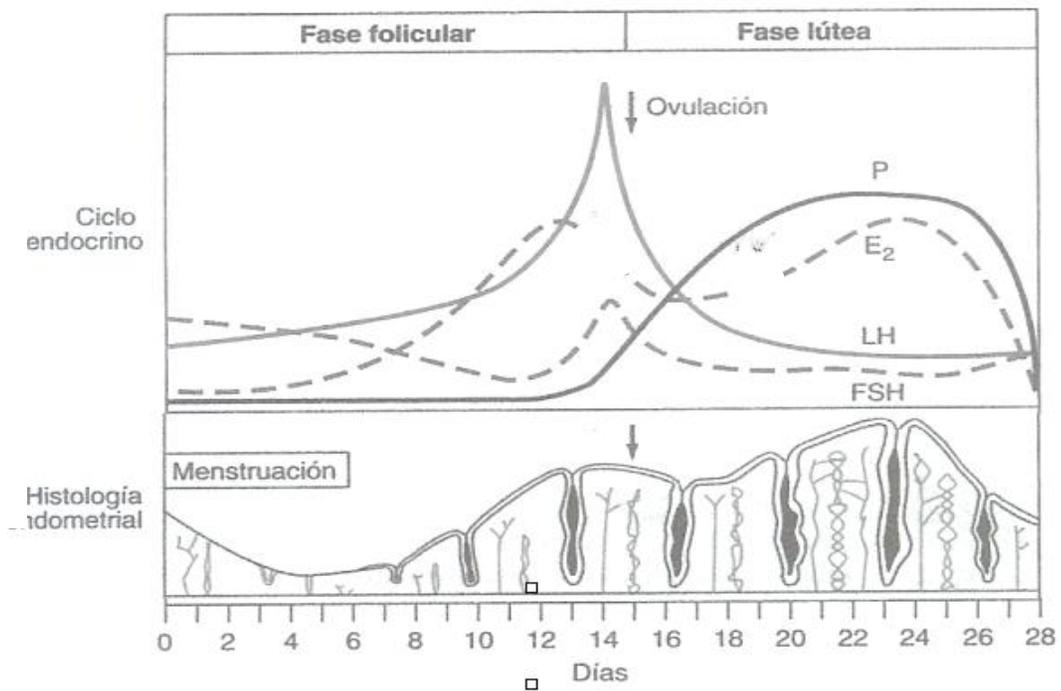
$$\text{QUICKI} = \frac{1}{\text{Log insulina } (\mu\text{U/ml}) + \text{Log glucosa } (\text{mmol/L})}$$

**Gonadotropinas:**

La reproducción normal de la mujer requiere la acción integrada del sistema nervioso central, la glándula hipófisis y el ovario para controlar el ciclo mensual de desarrollo del folículo ovárico y la descarga del óvulo (55) (Figura 2).

**Figura 2**

Cambios hormonales ováricos en relación con el ciclo menstrual



Fuente: Carr B-Bradshaw K (55)

Las dos hormonas principales que participan en este proceso son las gonadotropinas hipofisiarias: LH y FSH (Figura 3). Ambas hormonas son de naturaleza glucoproteica, que interactúan con receptores de superficie activando la adenilciclase. Cada una consiste en dos subunidades,  $\alpha$  y  $\beta$  unidas por medio de

enlaces no covalentes, las subunidades  $\alpha$  son idénticas y la actividad biológica específica está determinada por la subunidad  $\beta$ , que no es activa por sí misma, ya que el reconocimiento del receptor implica la interacción entre las dos subunidades. Cada subunidad se sintetiza a partir de un ARNm único de genes separados (56).

La LH, actúa fundamentalmente regulando la primera etapa de la biosíntesis de hormonas esteroideas (Figura 3), es decir, la transformación del colesterol (que se obtiene de las lipoproteínas circulantes o de la síntesis de novo en el ovario) dentro de la mitocondria mediante la proteína reguladora aguda estereidogénica y su conversión en pregnenolona (55). Esta hormona se une a receptores en la membrana plasmática y estimula la producción de progesterona en las células del cuerpo lúteo, así como de testosterona en las células de Leydig. El AMP cíclico (AMPC) es igualmente la señal intracelular para la acción de la LH, que estimula la conversión de acetato a escualeno, que es el precursor del colesterol y a su vez de éste en pregnenolona, que es un paso necesario para la formación de progesterona y testosterona (56).

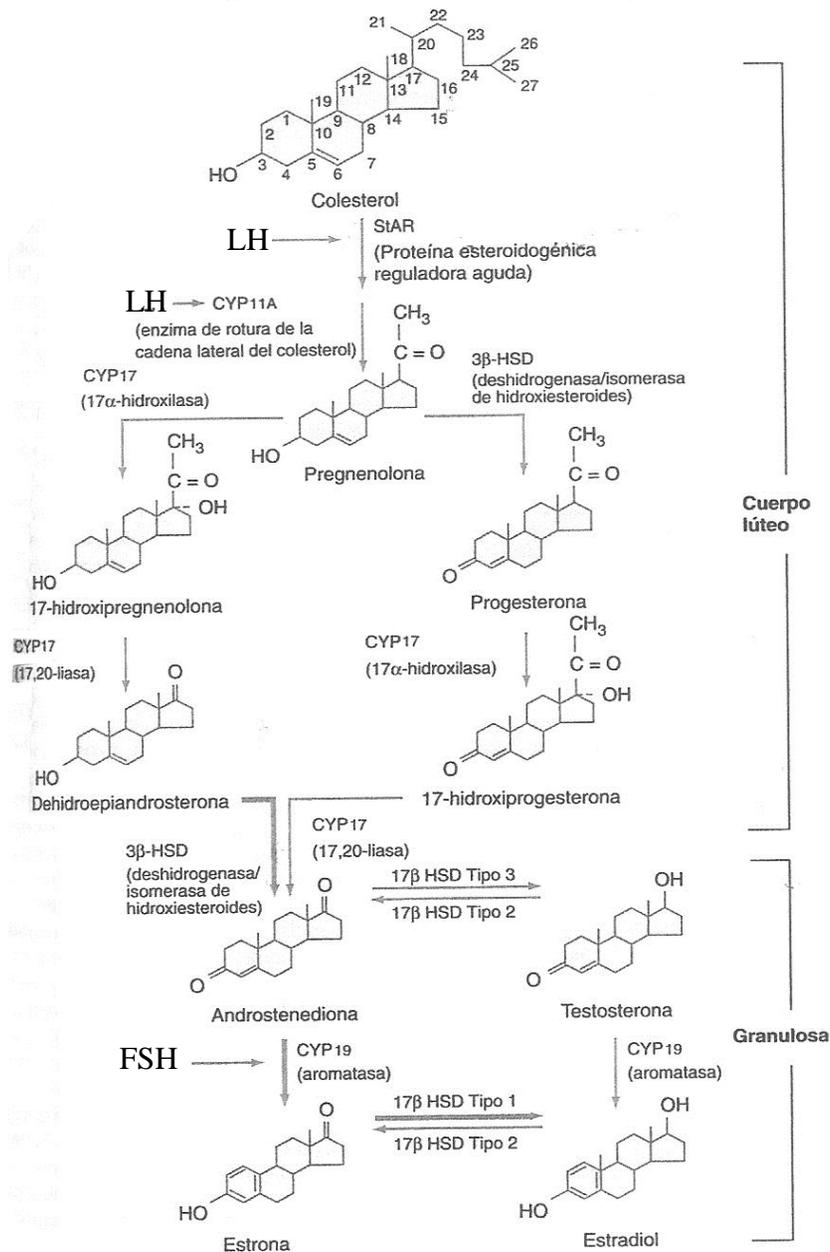
Existe un estrecho acoplamiento entre la unión de la LH al receptor y la producción de AMPC, pero la estereidogénesis tiene lugar cuando han ocurrido pequeños aumentos en el AMPC. Una prolongada exposición a LH conduce a la desensibilización, tal vez por disminución de los receptores de LH. Como se ha mencionado anteriormente, la producción de estas hormonas se encuentra estrechamente regulada por un circuito de retroalimentación que involucra a la hipófisis y al hipotálamo (56).

Por otra parte la FSH, se une a receptores específicos en la membrana plasmática de las células foliculares en el ovario, estimulando la producción de AMPC a través de la activación de la adenil ciclasa (56) y actúa regulando el proceso final en el cual los andrógenos sufren aromatización (ciclación) para convertirse en estrógenos (Figura 3). En consecuencia, cuando no existe FSH, la LH aumenta el flujo de sustrato y la formación de andrógenos, de progesterona o de ambos, mientras

que en ausencia de LH, el efecto de la FSH es sólo menor, por la escasez de sustratos disponibles para la aromatización (55).

**Figura 3**

Vía principal de la síntesis de las hormonas esteroideas en el ovario



Fuente: Carr B-Bradshaw K (55).

### ***Gonadotropinas y altos niveles de insulina:***

Muchos estudios sustentan que los altos niveles de insulina pueden inducir estados hiperandrogénicos (7,26), no solamente actuando directamente sobre las células de la teca estimulando la síntesis de andrógenos por diferentes rutas, sino también inhibiendo la producción de SHBG (7, 10, 11, 27) y además, alterando la secreción de gonadotropinas a nivel hipofisiario (22, 25).

Investigaciones han determinado el efecto directo de la insulina sobre las gonadotropinas hipofisiarias en pacientes con SOPQ arrojando resultados contradictorios (57). En un estudio en el cual se administraron infusiones de insulina para la determinación de RI, evaluando los niveles de LH y de FSH, se encontró que no hubo ninguna alteración (58); sin embargo, otros trabajos reportan el incremento de la secreción de LH en pacientes con SOPQ que tienen niveles elevados de insulina (26), trayendo como consecuencia un incremento en el cociente LH/FSH, que en condiciones normales es de  $1,3 \pm 0,3$  en la mitad de la fase folicular del ciclo menstrual (59).

Además, la insulina también incrementa el efecto de la FSH sobre la producción de estradiol y progesterona en estados de RI en mujeres con SOPQ. Aunque las moléculas regulatorias localizadas en las células de la teca responden a la insulina, el músculo y el hígado son resistentes. En mujeres con SOPQ, el ovario se caracteriza por un hiperandrogenismo funcional y las concentraciones de insulina y LH son generalmente altas. El incremento en los niveles de LH puede ser causado por un desequilibrio en la concentración de estrógenos que puede alterar la retroalimentación sobre el eje hipotálamo-hipofisiario (22).

## ***Infertilidad***

Se define infertilidad como la incapacidad de una pareja para concebir durante una año de cópula frecuente y desprotegida (60). Su evaluación generalmente comienza al final de este periodo (61), sin embargo, podría iniciarse más temprano si hay algún antecedente que lo justifique o si la mujer es mayor de 35 años, ya que a partir de esta edad las tasas de fertilidad disminuyen, mientras que los abortos espontáneos y las anormalidades cromosómicas se incrementan (62, 63). La infertilidad puede ser atribuida a alguna anormalidad en el sistema reproductor femenino o masculino; aproximadamente en 1 de 4 casos la causa es incierta y es referida como “infertilidad inexplicada”. Según los datos del *National Survey of Family Growth*, se estima que 10 a 15% de las parejas en los Estados Unidos son infértiles (60).

La infertilidad se puede clasificar en primaria, referida a aquellas mujeres que nunca han concebido y secundaria, a las que se embarazaron en algún momento (64). En las mujeres, la disfunción ovulatoria ocasiona alrededor de 20-40% de los casos de infertilidad (55, 64). En la cual influye el inicio de la menarquia, el intervalo intermenstrual, la presencia o no de síntomas premenstruales, enfermedades sistémicas, (hipertiroidismo, hipotiroidismo, etc.), signos de enfermedades endocrinas (hirsutismo, galactorrea, etc.) y obesidad, entre otros (55).

Entre las causas de la infertilidad en la mujer se encuentran: desórdenes ovulatorios, enfermedad tubárica y factores cervicales o uterinos. La endometriosis también ha sido implicada como una causa independiente de infertilidad (61). El diagnóstico de la etiología de la infertilidad es muy importante, ya que permitirá identificar las alteraciones que podrían afectar el proceso en cada uno de los miembros de la pareja para corregirlas, a través de tratamientos médicos, quirúrgicos y/o psicológicos. La infertilidad inexplicada puede ser tratada con inducción de la ovulación, inseminación intrauterina o ambas (60).

### ***Infertilidad, IMC, RI y cociente LH/FSH.***

El principal factor implicado en la asociación entre obesidad y desórdenes relacionados con la fertilidad es el exceso de insulina que acompaña la RI. Esta hiperinsulinemia puede alterar la secreción de las gonadotropinas (LH y FSH) a nivel hipofisiario (18), ya que aparentemente, este tejido, al igual que las células de la teca es sensible a la insulina, aún cuando, otras células, como las musculares y las hepáticas sean resistentes (22).

Los ovarios son la principal fuente de andrógenos y su secreción está bajo el control de la hipófisis a través de la LH y la FSH (55). El exceso de LH incrementa la síntesis de andrógenos, lo cual representa uno de los principales factores que conduce a la alteración de la fisiología del ovario y de los disturbios ovulatorios asociados (11). Además, esta hiperinsulinemia puede ser directamente responsable del incremento de los andrógenos a través de la estimulación directa del complejo enzimático citocromo P450c17 (7) y de su efecto en la reducción de la síntesis de los niveles circulantes de la SHBG (7, 10, 11, 27). La simple obesidad per se representa un estado hiperandrogénico funcional (65).

El tejido adiposo juega un papel fundamental en el proceso de sensibilidad de las células a la insulina, y su exceso está relacionado con la RI, la cual genera un mecanismo compensatorio de hiperinsulinemia que afecta el equilibrio de los procesos metabólicos relacionados con el rol de las gonadotropinas (LH y FSH) en el proceso de maduración folicular. A pesar de las numerosas investigaciones que señalan que el exceso de tejido adiposo está estrechamente vinculado con la fisiopatología de la infertilidad de las mujeres, esta relación no está claramente dilucidada. En tal sentido, la presente investigación plantea: establecer asociaciones entre el IMC, la RI y el cociente LH/FSH en mujeres infértiles que asistieron al Centro Valenciano de Fertilidad y Esterilidad (CEVALFES) en el periodo 2004-2005.

*Matriz de operacionalización de las variables*

VARIABLE	DIMENSIÓN	INDICADOR	VALORES DE REFERENCIA
IMC	Relación de la estatura con el peso corporal	No Obeso	< 24,9 kg/m <sup>2</sup>
		Obeso	> 25,0 kg/m <sup>2</sup>
RI	Relación de la glicemia en ayunas y la insulina en ayunas	QUICKI	< 0,35
		HOMA	> 2,0
Cociente LH/FSH	Nivel	Bajo	< 1,0
		Normal	1,3 ± 0,3
		Elevado	> 1,6

## **OBJETIVOS**

### ***OBJETIVO GENERAL***

Establecer asociaciones entre el índice de masa corporal, la resistencia a la insulina y el cociente LH/FSH en mujeres infértiles que asistieron al Centro Valenciano de Fertilidad y Esterilidad (CEVALFES) en el período 2004-2005.

### ***OBJETIVOS ESPECÍFICOS***

1. Determinar el estado nutricional según el índice de masa corporal de las mujeres infértiles.
2. Identificar la resistencia a la insulina en mujeres infértiles, a través de los índices HOMA y QUICKI.
3. Calcular el cociente LH/FSH en mujeres infértiles.
4. Asociar el IMC con la resistencia a la insulina en mujeres infértiles.
5. Asociar el IMC con el cociente LH/FSH en mujeres infértiles.
6. Asociar el cociente LH/FSH con la resistencia a la insulina en mujeres infértiles
7. Comparar la resistencia a la insulina y el cociente LH/FSH según el índice de masa corporal en mujeres infértiles.

# METODOLOGÍA

## DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio retrospectivo, se ajustó a un diseño de tipo observacional, analítico de tipo asociativo, en el cual se asociaron las variables en estudio (índice de masa corporal (IMC), resistencia a la insulina (RI) y cociente LH/FSH) en mujeres infértiles que asistieron al Centro Valenciano de Fertilidad y Esterilidad (CEVALFES) en el período 2004-2005.

## POBLACIÓN

La población del estudio estuvo conformada por 275 pacientes que asistieron a la consulta del Centro Valenciano de Fertilidad y Esterilidad (CEVALFES) en el periodo 2004-2005 por problemas de fertilidad.

## MUESTRA

La muestra al final del estudio quedó constituida por 70 mujeres infértiles que cumplieron con los criterios de inclusión, siendo no probabilística, intencionada o dirigida. A todas las pacientes se les determinó el peso, la talla y se les realizó una evaluación bioquímica que incluyó determinaciones séricas de glicemia, insulina y niveles de LH y FSH.

### *Criterios de inclusión*

Las integrantes de la muestra cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- a) Edad comprendida entre 22 y 35 años.
- b) La infertilidad no era atribuible al hombre.
- c) Diagnóstico de infertilidad primaria o secundaria, es decir, mujeres que nunca habían concebido ó que se embarazaron en algún momento.
- d) Todas aparentemente sanas para el momento del estudio, sin patología crónica conocida, ni tratamiento.

## **TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

La técnica que se utilizó en esta investigación fue la observación documental basada en las historias clínicas de las pacientes que asistieron por problemas de fertilidad a la consulta de CEVALFES en el período 2004-2005.

Se diseñó una ficha clínica (ad hoc) con la finalidad de recolectar los datos necesarios (ver Anexo 1), la cual constó de la identificación de la paciente, la edad, el peso, la talla y las determinaciones séricas de glicemia, insulina, LH y FSH.

## **PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO**

### ***EVALUACIÓN ANTROPOMÉTRICA***

Cada una de las pacientes fue pesada en una balanza de pie, marca Health-o-Meter, con una precisión de 0,1 kg, descalza y con la menor cantidad de ropa posible; también, se le determinó su talla en centímetros mediante el uso de una cinta métrica adosada a la pared con una precisión de 0,1 cm, la cual fue colocada a 50 cm del suelo, para lo cual debe permanecer descalza con la cabeza en plano de Frankfort.

### **Cálculo del IMC:**

El IMC se calculó dividiendo el peso corporal expresado en kg entre la talla expresada en m<sup>2</sup>. (kg/m<sup>2</sup>). Se utilizaron los siguientes puntos de corte para clasificar el estado nutricional: déficit: < 18,5 kg/m<sup>2</sup>, normal: 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso: 25,0–29,9 kg/m<sup>2</sup> y obesidad: >30,0 kg/m<sup>2</sup>. (32). Para los fines de este estudio se reagruparon a las pacientes en dos categorías: *no obesas*: < 24,9 kg/m<sup>2</sup> y *obesas* > 25,0 kg/m<sup>2</sup>.

### ***EVALUACIÓN BIOQUÍMICA***

De cada paciente se extrajeron 3 ml de sangre de la vena antecubital, en horas de la mañana previo ayuno de 10 a 12 horas, entre el tercero y el quinto día después del inicio de la menstruación (fase folicular). La muestra se transvasó a un tubo de ensayo sin anticoagulante, después del proceso de coagulación, se centrifugó, se separó el suero y se congeló a –2°C hasta el momento de su análisis, en el cual la muestra fue descongelada para la determinación de glicemia, insulina, LH y FSH.

#### ***Determinación de glicemia:***

Se utilizó la técnica de glicemia enzimática (GOD/POD Wiener lab).

*Fundamento:* la glucosa de la muestra es oxidada por la enzima glucosa oxidasa formando peróxido de hidrógeno y ácido glucónico mediante la acción de una peroxidasa, el peróxido de hidrógeno produce el acoplamiento oxidativo de la 4-aminofenazona con el fenol formando una quinona coloreada de color rojo con absorbancia máxima a 505 nm. La intensidad de color desarrollada en la reacción es proporcional a la concentración de glucosa en la muestra.

*Valores de referencia:* 70 – 110 mg/dL

### ***Determinación de Insulina:***

Se realizó mediante un inmunoensayo enzimático de fase sólida, (ELISA, sandwich directo) (DRG Human Insulin EIA-2935, Germany).

*Fundamento:* en esta técnica dos anticuerpos monoclonales están dirigidos contra determinantes antigénicos distintos de la molécula de insulina. Durante la primera incubación, la insulina presente en la muestra reacciona con el conjugado anticuerpos anti-insulina-biotina, fijándose estos en la placa. Un simple paso de lavado remueve los anticuerpos marcados con biotina que no se unieron a la placa. Durante el segundo paso de incubación, el complejo enzimático de estreptovidina peroxidasa se une a la biotina del anticuerpo anti-insulina. El complejo unido se detecta mediante la reacción con 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina, la reacción es detenida añadiendo ácido para dar un producto final coloreado que se lee a 405 nm.

*Valores de referencia:* hasta 12,5  $\mu$ UI/mL

### **Cálculo de los índices de RI:**

$$\text{HOMA} = \text{insulina } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa (mmol/L)} / 22,5$$

Un paciente es considerado resistente a la insulina cuando el valor de HOMA es  $> 2,0$  (52, 53).

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{\text{Log insulina } (\mu\text{U/ml}) + \text{Log glucosa (mmol/L)}}$$

Un paciente es considerado resistente a la insulina si el valor de QUICKI es  $< 0,35$  (53, 54).

## ***Determinación de gonadotropinas***

### ***FSH:***

Se utilizó el método de inmunoensayo enzimático de fase sólida (ELISA) basado en el principio de sandwich (DRG FSH EIA-1288, Germany).

*Fundamento:* En este método las microplacas estaban recubiertas con un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente a un único sitio antigénico de la molécula de  $\beta$ -FSH. Una alícuota del suero del paciente que contenga FSH endógena es incubada en el pozo cubierto con el anticuerpo monoclonal en presencia del conjugado enzimático, el cual es un antisuero anti-FSH conjugado con peroxidasa de rábano. Después de incubar, el conjugado no unido a la placa es eliminado mediante un simple lavado con agua. La cantidad de peroxidasa unida a la placa es proporcional a la concentración de FSH en la muestra. Una vez añadido el sustrato, la intensidad de color desarrollada es proporcional a la concentración de FSH en el suero.

*Valor de referencia:* Fase folicular de 2 – 10 mUI/mL

### ***LH:***

Se utilizó el método de inmunoensayo enzimático de fase sólida (ELISA) basado en el principio de sándwich (DRG LH Serum ELISA EIA-1289, Germany).

*Fundamento:* en este método las microplacas estaban recubiertas con un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente a un único sitio antigénico de la molécula de  $\beta$ -LH. Una alícuota del suero del paciente que contenga LH endógena es incubada en el pozo cubierto con el anticuerpo monoclonal en presencia del conjugado enzimático, el cual es un antisuero anti-LH conjugado con peroxidasa de rábano. Después de incubar, el conjugado no unido a la placa es eliminado mediante

un simple lavado con agua. La cantidad de peroxidasa unida a la placa es proporcional a la concentración de LH en la muestra. Una vez añadido el sustrato, la intensidad de color desarrollada es proporcional a la concentración de LH en el suero.

*Valor de referencia:* Fase folicular < 20 mUI/mL

### **Cálculo del Cociente LH/FSH:**

Con los datos obtenidos de las determinaciones séricas de LH y FSH se calculó el cociente LH/FSH. Se consideró bajo < 1,0; normal 1,0-1,6 y alto >1,6 (59).

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se calcularon los estadísticos descriptivos para las distintas variables, la verificación de la normalidad de las mismas se realizó a través de la Prueba Kolmogorof-Smirnov. Para comparar el promedio de las variables con distribución normal se utilizó el t-student y test de Fisher y para las variables con distribución no normal el  $\chi^2$ , además se realizó correlación de Spearman. Los datos fueron procesados y analizados con el programa SPSS, versión 11.0. El nivel de significancia estadística fue  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

En todas las mujeres evaluadas se desconocía la etiología de su infertilidad. El valor promedio y los rangos mínimos y máximos de las características de las variables en estudio de las 70 mujeres infértiles evaluadas se presentan en la Tabla 1.

**TABLA 1**

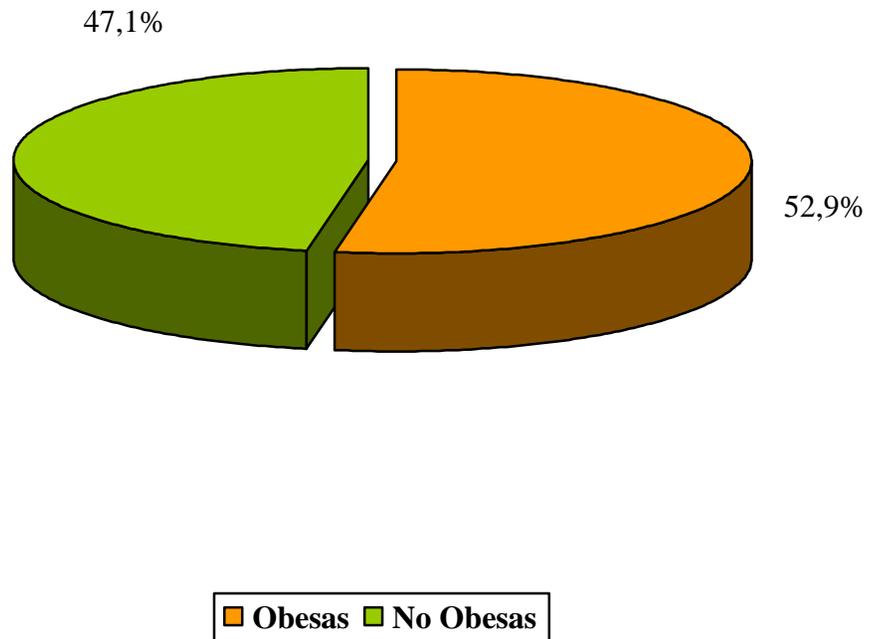
**Características de las variables en estudio en mujeres infértiles (n:70)**

<b>Variable</b>	<b>X±DS</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Edad (años)</b>	29,8±3,2	22	35
<b>Índice de Masa Corporal (IMC) kg/m<sup>2</sup></b>	26,3±5,5	18,7	45,7
<b>HOMA</b>	2,7±1,2	0,9	6,9
<b>QUICKI</b>	0,33±0,02	0,29	0,39
<b>Cociente LH/FSH</b>	0,86±0,25	0,34	2,43

El promedio de edad de las mujeres infértiles que formaron parte de este estudio fue 29,8±3,2 años. El promedio del IMC evidencia que las mujeres en promedio exhibían sobrepeso. Los valores promedio de los índices de resistencia a la insulina (independientemente del índice utilizado en su determinación) muestran que las mujeres eran insulinoresistentes, mientras que el promedio del cociente LH/FSH se encontró bajo.

## GRÁFICO 1

### Distribución de las mujeres infértiles según el Índice de Masa corporal (IMC)



El Gráfico 1 muestra la distribución de las mujeres infértiles según el estado nutricional por índice de masa corporal, encontrándose que 47,1% (n:33) de las pacientes eran no obesas y 52,9% (n:37) obesas. Ninguna de las pacientes presentó déficit nutricional.

**TABLA 2**

**Distribución de las mujeres infértiles según los índices  
HOMA y QUICKI**

<b>Mujeres infértiles</b>	<b>HOMA</b>		<b>QUICKI</b>	
	n	%	n	%
<b>Normal</b>	22	31,4	21	30
<b>Insulinorresistente</b>	48	68,6	49	70
<b>Total</b>	70	100	70	100

La información recolectada en la tabla 2 muestra la distribución de las mujeres infértiles según los índices HOMA y QUICKI, evidenciándose que el porcentaje de pacientes insulinorresistentes fue similar al ser clasificadas por el indicador HOMA y por el QUICKI.

**TABLA 3**

**Distribución de las mujeres infértiles según el estado nutricional por IMC  
e índices HOMA y QUICKI**

Estado nutricional	HOMA		QUICKI	
	Normal	Insulinorresistente	Normal	Insulinorresistente
IMC	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>No Obesas (n:33)</b>	13 (39,4)	20 (60,6)	13 (39,4)	20 (60,6)
<b>Obesas (n:37)</b>	9 (24,3)	28(75,7)	8 (21,6)	29 (78,4)

Test de Fisher: >0,05

Según la prueba estadística de normalidad de las variables (Kolmogorof-Smirnov), se observó que el HOMA presenta una distribución normal mientras que el IMC y el QUICKI no normal.

Al clasificar las mujeres infértiles según el estado nutricional por IMC e índices HOMA y QUICKI, se observa que en ambos grupos hubo una mayor prevalencia de insulinerresistentes según ambos índices, siendo el mayor porcentaje en las obesas. A medida que se incrementa el IMC mayor es la RI, aún cuando no hubo asociación significativa entre el estado nutricional y los índices que miden la resistencia a la insulina.

**TABLA 4**

**Distribución de las mujeres infértiles según el estado nutricional por IMC y cociente LH/FSH**

<b>Estado Nutricional</b>	<b>Cociente LH/FSH</b>		
	<b>Bajo</b>	<b>Normal</b>	<b>Alto</b>
	<b>n ( %)</b>	<b>n ( %)</b>	<b>n ( %)</b>
<b>No obesas</b>	28 (84,8)	4 (12,2)	1 (3,0)
<b>Obesas</b>	30 (81,1)	7 (18,9)	----

$\chi^2$ : p > 0,05

En esta tabla se muestra que hubo una alta prevalencia de cociente LH/FSH bajo en el grupo de mujeres no obesas como en las obesas; sin embargo, no hubo asociación significativa entre ambas variables

**TABLA 5**

**Distribución de las mujeres infértiles según el cociente LH/FSH e índices HOMA y QUICKI**

Cociente LH/FSH	HOMA		QUICKI	
	Normal	Insulinorresistente	Normal	Insulinorresistente
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Bajo (n:58)</b>	19 (32,8)	39 (67,2)	19 (32,8)	39 (67,2)
<b>Normal (n:11)</b>	3 (27,3)	8 (72,7)	2 (18,2)	9 (81,8)
<b>Alto (n:1)</b>	---	1 (100,0)	----	1 (100,0)

$\chi^2$  p>0,05

Al distribuir las mujeres infértiles según el cociente LH/FSH e índices de resistencia a la insulina, se observa que tanto en el cociente bajo como en el normal, hubo mayor prevalencia de insulinorresistencia según ambos índices. Tampoco hubo asociación entre las variables.

**TABLA 6**

**Promedio de los índices HOMA y QUICKI  
y cociente LH/FSH según el estado nutricional en mujeres infértiles**

<b>Estado Nutricional</b>	<b>HOMA (X±DS)</b>	<b>QUICKI (X±DS)</b>	<b>Cociente LH/FSH (X±DS)</b>
<b>No Obesas (n:33)</b>	2,54±1,1	0,33±0,02	0,86±0,31
<b>Obesas (n:37)</b>	2,94±1,2	0,32±0,02	0,86±0,19

t student  $p > 0,05$

El valor promedio del HOMA fue mayor en el grupo de las obesas, el del QUICKI fue ligeramente menor y el cociente LH/FSH fue bajo y similar para ambos grupos. No hubo diferencia significativa entre el estado nutricional, los índices HOMA y QUICKI y el cociente LH/FSH, según el estado nutricional.

***Correlación de las variables en estudio:***

Se mostró que a través de la correlación de Spearman la edad se correlacionó de manera positiva y significativa con el cociente LH/FSH ( $r:0,311$ ;  $p<0,009$ ). El IMC no se correlacionó con el cociente LH/FSH ni con el HOMA; sin embargo hubo una correlación negativa entre IMC y QUICKI ( $r:-0,252$ ;  $p:0,035$ ), ya a que a medida que aumenta el IMC, disminuye el QUICKI porque hay mayor resistencia a la insulina y viceversa, es decir, que este índice de resistencia a la insulina fue más sensible que el HOMA.

## DISCUSIÓN

El IMC es de gran utilidad en la evaluación antropométrica del estado nutricional, principalmente en adultos, por ser un indicador de adiposidad factible de obtener a partir de las variables peso y talla (1). En esta investigación se encontró que según este indicador, más de la mitad de las mujeres evaluadas presentaron obesidad, lo que pudiera estar relacionado con la condición de infertilidad presente en ellas, tal como lo reportan numerosos estudios (3-5, 8-11, 66, 67). Rich-Edwards y col (68) reportaron en un estudio comparativo realizado en 597 mujeres con infertilidad anovulatoria y 1695 mujeres control fértiles, que el riesgo de infertilidad se incrementa con el valor de IMC. Sin embargo, otros estudios han mostrado que muchas mujeres con  $IMC > 24,9 \text{ kg/m}^2$  no tienen problemas de fertilidad (2, 3). En otra investigación realizada por Pasquali y col (8) en 2003, se concluyó que el desarrollo de la obesidad antes de la edad adulta, favorece la aparición de irregularidades menstruales y oligo-anovulación crónica, lo cual finalmente puede desencadenar problemas de fertilidad.

El desarrollo de la obesidad y la RI al parecer están asociadas con los desórdenes de fertilidad; sin embargo, el mecanismo a través del cual la hiperinsulinemia que se produce como consecuencia de la RI afecta la fertilidad de las mujeres, aún sigue siendo controversial (36). La RI se define como el efecto biológico reducido de la insulina sobre sus tejidos diana: músculo y tejido adiposo,

En el presente trabajo, la RI fue determinada a través de los índices HOMA y QUICKI. Los promedios de ambos índices, mostraron que el grupo estudiado presentaba insulinoresistencia. En un estudio realizado en Japón por Satoko y col (30) en 448 mujeres embarazadas con sobrepeso y diabetes gestacional, al evaluar la sensibilidad de la insulina, se reportó que los valores de QUICKI y HOMA declinaron significativamente en aquellas con diabetes gestacional, pero no se modificaron en las mujeres con sobrepeso y normopeso con tolerancia normal a la

glucosa durante el embarazo. Estas diferencias pudieran ser atribuidas a que durante este proceso fisiológico, se minimiza el uso de la glucosa en la madre para su mejor disponibilidad al feto y en consecuencia la RI está mejor definida. La mayoría de los estudios poblacionales en los cuales se utilizan estos indicadores relacionan la infertilidad con el SOPQ.

En el presente trabajo, se observa que a medida que se incrementa el IMC aumenta la prevalencia de la RI para ambos índices, a pesar que no hubo asociación significativa entre estas dos variables. En un estudio realizado en mujeres infértiles con SOPQ, se concluyó que mujeres delgadas con este síndrome exhibían RI, aún cuando las mujeres obesas en promedio fueron más resistentes. En ese estudio se compararon cuatro grupos de mujeres: obesas con SOPQ, delgadas con SOPQ, obesas normales y delgadas normales, siendo las mujeres obesas con SOPQ las más insulinoresistentes, las mujeres obesas normales y las delgadas con SOPQ, tenían valores similares de RI, mientras que las mujeres delgadas normales eran las más sensibles a la insulina (69). Otros estudios reportan que la mayoría de las mujeres obesas con SOPQ exhiben RI (70-72). Al compararse mujeres obesas sin historia de infertilidad con mujeres con historia de infertilidad, estas últimas tenían valores promedio de insulina más altos y además eran más insulinoresistentes (9).

Para realizar el cálculo tanto del HOMA como del QUICKI, es necesario determinar los niveles de insulina en ayunas. El uso de los niveles de insulina es poco confiable en la evaluación de la RI, sin embargo, es utilizado efectivamente para comparar grupos con diferente sensibilidad a la insulina en estudios epidemiológicos. Investigaciones han demostrado que las pacientes con SOPQ tienen incrementados los niveles de insulina en ayunas. La hiperinsulinemia no se restringe solamente a pacientes con IMC  $> 24,9 \text{ kg/m}^2$ , ya que también se pueden encontrar en pacientes con IMC menor a este valor. En este estudio (datos no presentados en resultados) el promedio de los niveles de insulina en ayunas para mujeres no obesas fue de 12,05  $\mu\text{UI/mL}$ , encontrándose dentro de los valores normales de referencia; para las

mujeres con obesidad fue 14,29  $\mu\text{UI/mL}$ , este incremento proporcional al IMC coincide con lo reportado en otros estudios (71, 73).

Por otro lado, se han identificado receptores para la insulina en la hipófisis humana, por lo que el exceso de insulina puede influenciar la dinámica secretora de la misma (23), contribuyendo a la estimulación de la producción de andrógenos (74), afectando la función ovárica, regulada principalmente por la LH y la FSH (55).

En la presente investigación se encontró que el valor promedio del cociente LH/FSH fue bajo, tanto en el grupo de las mujeres obesas como en el de las no obesas, resultados contrarios a los mostrados por Birken y col (14) en un estudio realizado en 13 mujeres en un centro de fertilidad en Estados Unidos, reportándose que todas presentaban niveles circulantes elevados de FSH y solamente tres tenían aumento de los niveles séricos de LH en el tercer día de su ciclo menstrual. Igualmente, este trabajo reporta que tanto los niveles de LH como de FSH fueron bajos (datos no presentados en los resultados), esto pudiera atribuirse a que en la toma de la muestra no se consideró el tiempo de duración del ciclo menstrual, ni de la menstruación, factores que pueden haber influido en los bajos niveles de LH y FSH, ya que fueron tomadas entre el tercer y el quinto día después de iniciada la menstruación. Por otra parte, recientemente se ha descubierto una variante de la LH, la cual está presente en muchas poblaciones que no es reconocida por algunos sistemas de determinaciones basados en anticuerpos monoclonales (75), por lo que se sugiere que el estudio de la secreción de gonadotropinas en mujeres con problemas de fertilidad debería evaluarse a través de muestras de orina (14, 75)

Según el IMC la mayor prevalencia del cociente LH/FSH bajo se mostró en ambos grupos (obesas y no obesas), no habiendo asociación significativa entre las variables. Los resultados reportados en este trabajo no coinciden con lo descrito por la literatura, en la cual se señala que la insulina parece incrementar la sensibilidad de las gonadotropas hipofisiarias a la acción de la hormona liberadora de las

gonadotropinas, reforzando la respuesta estereidogénica del ovario, aumentando el número de receptores de LH, es decir, que la insulina estimula la secreción de LH y en consecuencia incrementa su acción sobre la estereidogénesis ovárica (72).

En esta investigación al distribuir las mujeres infértiles según el cociente LH/FSH e índices de RI se muestra que, en los cocientes bajo y normal, hubo mayor prevalencia de insulinoresistencia según HOMA y QUICKI, sin asociación significativa entre estas variables. En las pacientes con RI, la hiperinsulinemia es considerada como un factor responsable del deterioro de la función ovárica y al menos en parte involucrada en el desarrollo folicular anormal. Se han demostrado algunas acciones de la insulina sobre el ovario, tales como estimulación directa de la estereidogénesis, y actuación sinérgica con LH y FSH, promoviendo el crecimiento ovárico, la formación de quistes y la regulación en alta de los receptores de LH. Además, la insulina parece regular la actividad de las células granulosas y de la teca (76, 18). La estereidogénesis ovárica es esencialmente LH dependiente; sin embargo, algunos estudios han señalado un potente efecto sinérgico de la insulina sobre este proceso en el ovario, a pesar de la RI periférica. (77, 78).

Al clasificar las mujeres infértiles según el estado nutricional por IMC se observa que el valor promedio de HOMA fue mayor en las pacientes obesas, mientras que el valor promedio de QUICKI fue menor, lo que significa una correlación negativa significativa entre ambos índices; sin embargo, el valor promedio del cociente LH/FSH fue similar en ambos grupos según IMC

En conclusión, las mujeres infértiles evaluadas en este estudio presentaron una mayor prevalencia de malnutrición por exceso (obesidad), sin encontrarse asociación significativa entre el IMC, la RI (aunque en promedio eran insulinoresistentes) y el cociente LH/FSH. La insulina afecta la dinámica secretora de las gonadotropinas desde la hipófisis y por tanto incrementa la estimulación de la producción de andrógenos ováricos, en sinergismo con la LH, la cual se encuentra alterada en

estados de hiperinsulinemia generando problemas de fertilidad. En este trabajo no se pudo corroborar la hipótesis de que la infertilidad presente en las mujeres en estudio estuviera asociada al estado nutricional en exceso, a su condición de insulinoresistencia y al cociente LH/FSH; sin embargo, estos factores pudieran estar contribuyendo al proceso de infertilidad. Se recomienda futuras investigaciones que permitan elucidar la integridad del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, el cual está estrechamente relacionado con la fisiología del ovario y consecuentemente con la fertilidad.

## CONCLUSIONES

- Más de la mitad de la muestra estudiada presenta malnutrición por exceso.
- Las mujeres infértiles mostraron ser insulinoresistentes según ambos índices (HOMA y QUICKI).
- La insulinoresistencia se incrementa con el índice de masa corporal.
- El QUICKI parece ser más sensible que el HOMA en la determinación de la resistencia a la insulina.
- Los niveles de LH y FSH fueron bajos en la muestra estudiada.
- El cociente LH/FSH determinado en mujeres infértiles fue bajo en ambas categorías del IMC.
- El cociente LH/FSH determinado en mujeres infértiles fue bajo tanto en las pacientes insulinoresistentes, como en las no insulinoresistentes.
- No se encontró asociación entre el IMC, la RI (determinada por los índices HOMA y QUICKI) y el cociente LH/FSH en mujeres infértiles.

En la medida en que el IMC se incrementa, un mayor porcentaje de las mujeres infértiles tiene más probabilidad de presentar RI y su consecuente hiperinsulinemia, sin embargo, la alteración de los niveles de LH y FSH y su cociente LH/FSH descrita en la mayoría de las investigaciones que se han realizado en los últimos años en torno a este tema, no coinciden con los resultados obtenidos en la presente investigación, en los cuales estos niveles se encontraron por debajo de los

valores de referencia, probablemente porque las determinaciones de estas gonadotropinas no se realizaron considerando el tiempo de duración de la menstruación y la duración del ciclo menstrual o por la presencia de una variante de la LH presente en muchas poblaciones que no es reconocida por algunos sistemas de determinaciones basados en anticuerpos monoclonales. En conclusión, esta investigación revela que no existe asociación entre el IMC, la RI y el cociente LH/FSH en mujeres infértiles, aparentemente sanas, en edad reproductiva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. López-Blanco M, Hernández-Valera Y, Landaeta-Jiménez M, Enriquez Pérez G. Crecimiento y Nutrición en la Región latinoamericana. *An Venez Nutr.* 1993; 6; 47-90.
2. Lozano JA, Galindo JD, García JC, Martínez JH, Peñafiel R, Solano F. *Bioquímica y Biología Molecular para Ciencias de la Salud.* 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2005. p.265-6.
3. Beliver J, Busso C, Pellicer A, Remohi J, Simón C. Obesity and assisted reproductive technology outcomes. *Reprod Biomed Online.* 2006; 12(5): 562-8.
4. Moran L, Brinkworth G, Noakes M, Norman RJ. Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2006; 12(5): 569-78.
5. Moran LJ, Norman RJ. The Obese Patient with Infertility: A Practical Approach to Diagnosis and Treatment. *Nutr Clin Care.* 2002; 5(6): 290-7.
6. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in US population. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004; 33: 333-50.
7. Cheang K, Nestler J. Should insulin-sensitizing drugs be used in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2004; 8(4): 440-7.
8. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update.* 2003; 9(4): 359-72.
9. Dixon J, Paul O. Neck circumference a good predictor of raised insulin and free androgen index in obese premenopausal women: changes with weight loss. *Clin Endocrinol.* 2002; 57: 769-78.
10. Diamanti-Kandarakis E, Bergiele A. The influence of obesity on hyperandrogenism and infertility in the female. *Obes Rev.* 2001; 2 (4): 231-8.
11. Pasquali R, Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Repro Biomed Online.* 2006; 12(5): 542-51.
12. Budak E, Fernández M, Bellver J. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertil Steril.* 2006; 85 (6): 1563-81.

13. Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, et al. Impact of overweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod.* 2004; 19(11): 2523-8.
14. Birken S, Mc Chesney R, Yershova O, Gaughan J, Petterson K, Chung W. Patterns of LH $\beta$ cf among women in health and disease. *Mol Cell Endocrinol.* 2007; 260: 172-82.
15. Allende M. Mean versus individual hormonal profiles in the menstrual cycle. *Fertil Steril.* 2002; 78: 90-5.
16. Van Dam E, Roelfsema F, Vedhuis J, Helmerhorst F, Frolich M, Meinders A. Increase in daily secretion in response to short-term calorie restriction in obese women with PCOS. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002; 282: E865-72.
17. Ramanujam L, Liao W, Roy A, Loganath A, Goh H. Association of molecular variants of luteinizing hormone with menstrual disorders. *Clin Endocrinol.* 1999; 51: 243-6.
18. Cheang K, Sharma S, Nestler J. Is metformin a primary ovulatory agent in patients with polycystic ovary syndrome?. *Gynecol Endocrinol.* 2006; 22(11): 595-604.
19. Pugeat M, Ducluzeau P, Mallion-Donadieu M. Association of insulin resistance with hyperandrogenia in women. *Horm Res.* 2000; 54: 322-6.
20. Poretski L, Kalin MF. The gonadotropic functions of insulin. *Endocr Rev.* 1993; 8: 132-41.
21. Barbieri RL, Smith S., Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril;* 1988; 50: 197-212.
22. Cristello F, Cela V, Artini P, Genazzani A. Therapeutic strategies for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2005; 21(6): 340-52.
23. Unger LW, Livignston JN, Moss AM. Insulin receptors in the central nervous system: localization, signaling mechanism and functional aspects. *Prog Neurobiol.* 1991; 36: 343-62.
24. Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. Molecular mechanism of insulin resistance and associated diseases. *Clin Chim Acta.* 2007; 375: 20-35.

25. Hollmann M, Runnebaun B, Gerhard I. Impact of waist-hip-ratio and body-mass-index on hormonal and metabolic parameters in young, obese women. *Int J Obes.* 1997; 21: 476-83
26. Legro R, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 2694-8.
27. La Marca A, Pati M, Giulini S, Levratti P, Caretto S, Volpe A. Does plasma insulin level affect ovarian response to exogenous administration of follicle-stimulating hormone in women without polycystic ovary syndrome?. *Gynecol Endocrinol.* 2005; 21 (5): 292-4.
28. Devlin T. *Bioquímica: Libro de texto con aplicaciones clínicas.* 4ª ed. Barcelona: Editorial Reverté, S.A; 2004. p.885-6.
29. Abassi F, Reaver GM. Evaluation of the quantitative insulin sensitivity index as an estimate of insulin sensitivity in humans. *Metabolism.* 2002; 51: 235-7.
30. Satoko E, Kazuhisa M, Masanori S, Takashi K, Mikio M, Toshiko K, et al. Differences in insulin sensitivity in pregnant women with overweight and gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol.* 2006; 22(6): 343-9.
31. Guía dietética CINDI. Salud 21 de la Región de Europa: Meta 11 Una vida más sana. WHO/EURO, OMS, PAHO/WHO. 2000. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/cindi-diet.pdf>. [Enero 2007] (Gratuito).
32. Organización Mundial de la Salud. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva. 2000.
33. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005; 365:1415-28.
34. Granberry MC, Fonseca VA, Insulin resistance syndrome: options for treatment. *South Med J.* 1999; 92: 2-15.
35. Nelson D, Cox M. *Lehninger PRINCIPIOS DE BIOQUÍMICA.* 4ª ed. Barcelona: Ediciones Omega; 2006. p.910-7.
36. Webber J. Energy balance in obesity. *Proc Nutr Soc.* 2003; 62: 539-43.

37. Meier U, Gressner A. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, gherlin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem*. 2004; 50: 1511-25.
38. Chandran M, Phillips S, Ciaraldi T, Henry R. Adiponectin: more than just another fat cell hormone?. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2442-50.
39. Yang W, Lee W, Funahashi T. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 3815-19.
40. Kershaw E, Flier J. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2548-56.
41. Combs T, Berg A, Obici S, Scherer P, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp 30. *J Clin Invest*. 2001; 108: 1875-81.
42. Ruan H, Hacoen N, Golub T, Van Parijs L, Lodish H. Tumor necrosis factor- $\alpha$  suppresses adipocyte-specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes: nuclear factor- $\kappa$ B activation by TNF- $\alpha$  is obligatory. *Diabetes*. 2002; 51: 1319-36.
43. Lewis G, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2002; 23: 201-29.
44. Ruan H, Lodish H. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003; 14: 447-55.
45. Sartipy L, Loskutoff D. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 7265-70.
46. De Benedetti F, Alonzi T, Moretta A. Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation. *J Clin Invest*. 1997; 99: 643-50.
47. Esposito K, Pontillo A, Giugliano F. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 1055-8.
48. Mathews C, van Holde K, Ahern, K. *Bioquímica*. 3<sup>a</sup> ed. Madrid: Addison Wesley; 2003. p.935.

49. Pirola L, Johnston A, Van Obberghen E. Modulation of insulin action. *Diabetologia*. 2004; 47; 170-84.
50. Saltiel A, Kahn C. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001; 414: 799-806.
51. Ruan H, Miles P, Ladd C. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha: complications for insulin resistance. *Diabetes*. 2002; 51; 3176-88.
52. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28: 412-9.
53. García M, Durruty P. *Diabetes Mellitus*. 2<sup>a</sup> ed. Chile. Fundación de investigación y perfeccionamiento médico; 2003.
54. Katz A, Nambi S, Mather K, Baron A, Follman D, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 2402-10.
55. Carr B, Bradshaw K. Enfermedades del ovario y del aparato reproductor femenino. En: Braunwald E. Harrison: Principios de Medicina Interna. 16<sup>a</sup> ed. Editorial McGraw-Hill/Interamericana de México; 2005. p.2418-31.
56. Murray, R, Mayes P, Granner D, Rodwell V. *Bioquímica de Harper*. 15<sup>a</sup> ed. México: Editorial El Manual Moderno; 2001. p.634-5
57. Meirrow D. Insulin resistance and obesity. En: Homburg R. Polycystic ovary síndrome. Martin Dunitz Ltd. 2001. p.93-105.
58. Taribo T, Dale P, Kjekshus E, Hau E, Abyholm T. Stimulation with human menopausal gonadotropin versus follicle-stimulating hormone after pituitary supresión in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*. 1990; 53: 798-803.
59. Futterweit W. *Polycystic ovarian disease*. Springer-Verlag New York Inc; 1984.
60. Alaina J, Boyden J, Frey K. Infertility. *Am Fam Physician*. 2007; 75(6): 849-56.

61. Practice Committee of the American Society for reproductive medicine. Report on optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril*. 2004; 82(1): 123-30.
62. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Aging and infertility in women. *Fertil Steril*. 2004; 82(1): 102-6.
63. Santoro P. Age-related decline in fertility. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003; 32: 669-88.
64. Barbieri RI, 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: 904-10.
65. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG*. 2006; 113(10): 1148-59.
66. Norman R, Noakes M, Wu R. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update*. 2004; 10: 267-80.
67. Pasquali R, Gambineri A. Role of changes in dietary habits in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2004; 8: 431-9.
68. Rich-Edwards J, Goldman M, Willet W. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 71: 171-7.
69. Dunaif A, Segal K, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989; 38: 1165-74.
70. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26(7): 883-96.
71. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997; 18(6): 774-800.
72. Poretsky L, Cataldo N, Rosenwaks Z, Giudice L. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev*. 1999; 20(4): 535-82.
73. Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, Ruokonen A, Tapanainen J. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters

in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2000; 15(6): 1266-74.

74. Adashi E, Hsueh A, Yen S. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinol.* 1981; 108(4): 1441-9.
75. Pettersson K, Ding Y, Huhtaniemi I. An immunologically anomalous luteinizing hormone variant in a healthy woman. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74(1): 164-71.
76. La Marca A, Egbe T, Morgante G, Paglia T, Cianci A, De Leo V. Metformin treatments reduces ovarian cytochrome P-450c17 $\alpha$  response to human chorionic gonadotrophin in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2000; 15(3): 21-3.
77. Guzick D. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2004; 103(1): 181-93.
78. Norman R, Wu R, Stankiewicz M. Polycystic ovary syndrome. *Med J Aust.* 2004; 180; 132-7.

# ANEXOS

## ANEXO 1

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nº de Identificación de la paciente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_

Talla: \_\_\_\_\_

Glicemia: \_\_\_\_\_

Insulina: \_\_\_\_\_

LH: \_\_\_\_\_

FSH: \_\_\_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_