

Universidad de San Carlos de Guatemala

Facultad de Ciencias Médicas

**“OBESIDAD Y SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO COMO POSIBLES
CAUSAS PARA EL DESARROLLO DEL SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA
INSULINA EN GENTE JOVEN”**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Isabela García Cifuentes

Médico y Cirujano

Guatemala, julio 2021

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

La estudiante:

1. ISABELA GARCÍA CIFUENTES 201500789 2977486020101

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulada:

**OBESIDAD Y SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO COMO POSIBLES
CAUSAS PARA EL DESARROLLO DEL SÍNDROME DE RESISTENCIA
A LA INSULINA EN GENTE JOVEN**

Trabajo asesorado por la Dra. Lissette Carmely Torres Salazar y revisado por el Dr. Luis Carlos Barrios Lupitou, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el veintitrés de julio del dos mil veintiuno


Dra. Magda Francisca Velásquez Tehom
Coordinadora de la COTRAG




Vo.Bo. Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. Ph.D.
Decano


Facultad de Ciencias Médicas
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que la estudiante:

1. ISABELA GARCÍA CIFUENTES 201500789 2977486020101

Presentó el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**OBESIDAD Y SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO COMO POSIBLES
CAUSAS PARA EL DESARROLLO DEL SÍNDROME DE RESISTENCIA
A LA INSULINA EN GENTE JOVEN**

El cual ha sido revisado y aprobado por el **Dr. César Oswaldo García García**, profesor de esta Coordinación y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se le **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veintitrés de julio del año dos mil veintiuno.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG

Guatemala, 23 de julio del 2021

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dra. Velásquez:

Le informo que yo:

1. ISABELA GARCÍA CIFUENTES



Presenté el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

**OBESIDAD Y SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO COMO POSIBLES
CAUSAS PARA EL DESARROLLO DEL SÍNDROME DE RESISTENCIA
A LA INSULINA EN GENTE JOVEN**

Del cual la asesora y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

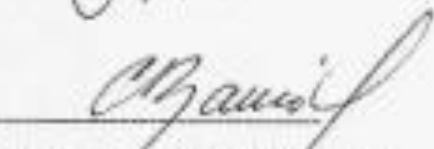
FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesora: Dra. Lissette Carmely Torres Salazar

Dra. Lissette C. Torres S.
Medicina Interna y Diabetes
Céd. Prof. 12,178

Revisor: Dr. Luis Carlos Barrios Lupitov

Reg. de personal 12,178


Dr. Luis Carlos Barrios L.
Médico y Cirujano
Colegiado No. 3693

DEDICATORIAS

A Dios

Por ser mi pilar y mi guía durante todo este largo camino y servirme de sostén en los momentos más difíciles.

A mi madre

Porque sin su presencia nunca habría llegado a donde me encuentro ahora.

A mi abuelo

Porque a pesar de que ya no se encuentra entre nosotros, siempre me ha cuidado desde el cielo tal como lo hizo en la tierra.

A mi familia

Por quererme, apoyarme y creer en mí.

A mis catedráticos

Por formarme y brindarme sus conocimientos para mi futuro como profesional.

A mis amigos

Por acompañarme día con día en este largo trayecto tanto en los días buenos como en los malos.

AGRADECIMIENTOS

A Dios	Por bendecir cada paso que he dado y acompañarme en los momentos más difíciles donde me recordaste que la fe es la única capaz de mover incluso a la montaña más grande de todas.
A mi madre	Porque has sido el mejor regalo y ejemplo a seguir que la vida me pudo dar. Por siempre creer en mí y ver un gran futuro esperándome. Por no solo enseñarme a como ser una buena persona sino también aspirar a llegar a ser una gran médico como tú lo eres.
A mi familia	A mis tíos Vilma, Isabel y Gerardo por siempre estar al pendiente de mí, quererme y apoyarme como si fuera su propia hija. A mis primos, por ser parte de mis alegrías, a mi abuelo por creer en mi desde el principio y a mi abuela por todas sus enseñanzas y cariño. ¡Los amo!
A la Universidad de San Carlos de Guatemala	Por ser mi alma mater y darme la oportunidad de formarme como profesional.
A la Facultad de Ciencias Médicas	Porque entre sus paredes residen los recuerdos que me han hecho llegar hasta donde me encuentro hoy.
A mi revisor, Dr. Luis Carlos Barrios	Por su paciencia, dedicación, esmero y apoyo para la realización de este trabajo.
A mi asesora Dra. Carmely Torres	Por creer en la idea que dio origen a este trabajo y ayudarme, acompañarme y guiarme en cada etapa del mismo.
A mis amigos	Andrea, Manuel, Ana Lucía, Gaby y Paulo, por volverse mi familia y hacer de este trayecto aun más memorable. ¡Lo logramos!

ÍNDICE

Prologo	i
Introducción	iii
Objetivos.....	vii
Métodos y técnicas.....	ix
Contenido Temático	
Capítulo 1: Síndrome de resistencia a la insulina.....	1
Capítulo 2: Síndrome de ovario poliquístico	15
Capítulo 3: Obesidad.....	29
Capítulo 4: Análisis	37
Conclusiones	41
Recomendaciones.....	43
Referencias bibliográficas	45
Anexos.....	53

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio y otro tipo defraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otra instancias competentes, que así lo requieran

PRÓLOGO

La resistencia a la insulina no es un término desconocido para las ciencias médicas, ya que ha sido estudiado desde comienzos del siglo pasado. Esto ha permitido establecer los mecanismos por los cuales la hormona beta pancreática conocida como insulina puede contribuir para mantener la homeostasis principalmente de la glucosa como de los lípidos mediante su efecto directo en diversos tejidos como el cerebro, el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo.

La presente monografía se ha realizado con el fin de trabajo de graduación para obtener el título de Médico y Cirujano por la Facultad de Ciencias Médicas. Cuya idea surgió luego del diagnóstico del síndrome de resistencia a la insulina en un familiar adolescente con obesidad. Al discutir del tema con la Dra. Torres, fueron planteadas otras morbilidades con relación similar, como lo es el síndrome de ovario poliquístico. Es así como me propuse la realización de una investigación documental mediante un esquema ordenado y lógico que esclareciera las causas fisiopatológicas por las cuales la obesidad y/o el síndrome de ovario poliquístico pueden promover el desarrollo de resistencia a la insulina en gente joven.

A fin de cumplir con los objetivos propuestos y proporcionar al lector la información que satisfaga las dudas que fueran generadas conforme a los mismos se construyeron tres capítulos. El primero pretende describir la fisiología de la insulina desde su síntesis hasta su acción en los órganos periféricos, seguido de los mecanismos fisiopatológicos que afectan la homeostasis de dicha hormona dando como resultado final al síndrome de la resistencia a la insulina. El segundo, se centra en la definición, epidemiología y diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico y su relación con el síndrome de resistencia a la insulina. El tercer capítulo define la obesidad y describe su epidemiología y relación con el desarrollo del síndrome de resistencia a la insulina. Esto en conjunto da como resultado el cuarto y último capítulo, el cual incluye la revisión final donde se pretende analizar la información previamente recopilada y crear una relación entre el síndrome de ovario poliquístico y la obesidad y el posterior desarrollo del síndrome de resistencia a la insulina en gente joven y así responder a la pregunta de investigación.

Autora: Isabela García Cifuentes

INTRODUCCIÓN

El término resistencia a la insulina definido como una disminución de la respuesta de las células diana de los tejidos periféricos a la acción de esta hormona, impidiendo así la captación de glucosa, ha sido adoptado en las ciencias médicas a partir de la década de 1930.^{1,2} A principios de los años 70, el descubrimiento del receptor de insulina permitió el estudio de los mecanismos moleculares de la insulina tanto en animales como humanos.³ En la actualidad se ha demostrado que la resistencia a la insulina es una alteración metabólica que afecta a todos aquellos órganos que responden a dicha hormona, tales como el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo, la cual se expresa en condiciones de origen metabólico como la obesidad o endócrino como el síndrome de ovario poliquístico (SOP).⁴

La captación, utilización y almacenamiento de sustratos celulares, especialmente la absorción de la glucosa para la síntesis de energía en múltiples tejidos, es regulada por la hormona de origen pancreático denominada insulina.⁴ En el contexto de este desorden, se produce un aumento de la producción de glucosa hepática, lipólisis e incremento de ácidos grasos libres provocando lipotoxicidad en la célula beta, dando como resultado un aumento de la glucemia plasmática acompañado de niveles ya sea normales o elevados de insulina como respuesta compensadora, lo cual también se conoce como hiperinsulinemia.¹

La obesidad es un defecto metabólico asociado a resistencia a la insulina. Es considerada como un factor de riesgo mayor para la salud dado a su impacto en el sistema cardiovascular y a la progresión de desarrollar en quien la padece, pre diabetes o DM2.⁵ A nivel mundial la prevalencia de obesidad se ha triplicado en los últimos veinte años.⁶ Las tasas tanto de sobrepeso como de obesidad sufren un incremento significativo con la edad a partir de los 20 años y alcanza su pico máximo entre los 50 a 65 años. Esta morbilidad se relaciona cercanamente con el desarrollo de resistencia a la insulina, la cual juega un papel crítico en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 (DM2).^{5,7}

La obesidad tiene la capacidad de afectar estrechamente tanto a nivel funcional como biomolecular a todos aquellos tejidos sensibles a la insulina.⁵ El incremento de sustratos provenientes de la alimentación, en especial los carbohidratos, produce un incremento en la síntesis de de citocinas inflamatorias a nivel del tejido adiposo, las cuales afectan la cascada de señalización de la insulina produciendo a la vez resistencia a la insulina y en última instancia, al no ser tratada de manera oportuna, progresar a DM2.⁶

Además de la obesidad, ha sido descrito que el SOP no solo es un importante desorden reproductivo sino también metabólico⁸. Es considerada una patología endócrina compleja que suele afectar entre un 8 a 13% de las mujeres en edad reproductiva.⁹ Se estima que entre un 50-70% de las mujeres diagnosticadas con SOP pueden presentar resistencia a la insulina constituyendo un factor de riesgo importante para la adquisición de DM2.⁸

Por último, es importante enfatizar a la diabetes mellitus (DM) como una enfermedad crónica no transmisible caracterizada por la presencia de hiperglicemia como consecuencia directa de defectos en la acción y/o secreción adecuada de la insulina.¹⁰ Según la Federación Internacional de la Diabetes (FID), para el 2030 y el 2045 se espera un aumento a 417.3 y 481.1 millones de casos con diabetes diagnosticada o sin diagnosticar respectivamente.¹¹ La DM2 es definida por la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) como aquella causada por una pérdida progresiva de la secreción de insulina por las células beta pancreáticas, con frecuencia secundaria a la resistencia basal a la misma.¹²

Se ha demostrado que el diagnóstico de resistencia a la insulina puede ser utilizado como un fuerte predictor independiente de enfermedades crónicas como accidente cerebro vascular, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), entre otras.¹⁵ Por tanto, debido a la alta prevalencia e incluso incidencia de morbilidades como obesidad y el SOP es fundamental la realización de una investigación exhaustiva que permita describir la causa fisiopatológica por la cual estas inducen el desarrollo del síndrome de resistencia a la insulina. Esto con el objeto de establecer la importancia de realizar un diagnóstico oportuno en especial en gente joven, término utilizado para definir a todos aquellos individuos con edades comprendidas entre los 10 y 24 años, según la OMS.^{13,14,16} La ADA describe tanto al SOP como a la obesidad como factores de riesgo

importantes para la progresión a DM2, sin embargo la hiperinsulinemia descrita anteriormente puede dar como resultado que muchas personas en esta etapa de sus vidas metabólicas no presenten hiperglucemia de acuerdo a los criterios establecidos por la ADA para el diagnóstico de pre diabetes o DM2. No obstante, si el síndrome de resistencia a la insulina no es diagnosticado y tratado oportunamente en esta población, el riesgo a largo plazo de desarrollar DM2 secundaria al agotamiento de las reservas de insulina pancreática es mayor y la enfermedad que pudo ser prevenible se convierte en irreversible. De igual manera, se buscara determinar si toda la gente joven diagnosticada con obesidad y/o síndrome de ovario poliquístico poseen la misma probabilidad de desarrollar el síndrome de resistencia a la insulina y la presencia de factores protectores. De esta manera, se pretende cumplir con los objetivos planteados en esta investigación y responder a la pregunta de investigación: ¿Cuales son las causas fisiopatológica por las cuales la obesidad y el síndrome de ovario poliquístico promueven el desarrollo de resistencia a la insulina en gente joven?

OBJETIVOS

General

Determinar la causa fisiopatológica por la cual la obesidad y el síndrome de ovario poliquístico promueven el desarrollo de síndrome de resistencia a la insulina en gente joven.

Específicos

1. Describir si todos los individuos con edades comprendidas entre los 10 y 24 años, diagnosticados con obesidad y/o síndrome de ovario poliquístico poseen el mismo riesgo de desarrollar el síndrome de resistencia a la insulina.
2. Describir los probables factores protectores que eviten el riesgo de desarrollar el síndrome de resistencia a la insulina en gente joven con diagnóstico de obesidad y/o síndrome de ovario poliquístico.
3. Esclarecer si el diagnóstico y tratamiento oportuno del síndrome de resistencia a la insulina en gente joven con obesidad y/o SOP puede tener un efecto directo en el desarrollo de DM2.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Tipo de estudio: Se realizó una monografía de compilación, a través de la búsqueda de publicaciones en línea y libros de texto en sus últimas ediciones, ambos en español e inglés. Las revistas en los cuales se obtuvo la información estaban indexadas. También fue recopilada información de fuentes como meta análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, casos y controles y cohortes con el fin de establecer una relación causa y efecto entre el diagnóstico de obesidad y/o SOP y el posterior desarrollo del síndrome de resistencia a la insulina en gente joven.

Diseño: Monografía de tipo descriptiva.

Fuentes de información: Se dio preferencia a publicaciones entre los años 2014-2020, sin embargo, se tomó en consideración todas aquellas publicaciones consideradas clásicas o pilares de investigaciones actuales. Fueron elegidas revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos y casos y controles. Para la selección de los estudios a ser incluidos en la revisión se usaron las plantillas CASP (Critical Appraisal Skills Program) para Revisiones Sistemáticas, Ensayos Clínicos Controlados, Estudios de Cohortes y Estudios de Casos y Controles y la plantilla CEBM (The Center for Evidence-Based Medicine) para Estudios de Pronóstico.

Los motores de búsqueda a través de los cuales se realizó la búsqueda de información fueron:

- PubMed
- Embase
- UptoDate
- Cochrane
- Lilacs
- Scopus
- CINAHL
- Tripdatabase
- Bandolier

Descriptores: Mediante los motores descritos anteriormente fueron utilizadas diversas combinaciones de términos previamente validados por DeCS y MeSH. Como operador lógico se utilizó el "AND" para poder interconectar términos y así encontrar información que abarcara ambos. Posteriormente, fueron utilizados los filtros "Full text" para obtener el acceso a los artículos originales y completos; "abstract" para el acceso web del artículo a recopilar; "5 years" para seleccionar artículos publicados a partir del año 2014 hasta el presente; "meta-analysis", "systematic reviews", y "review". con el objetivo de reducir mediante la identificación, apreciación y síntesis todos los estudios de relevancia para cumplir con los objetivos de este estudio; "humans", el cual permitió obtener únicamente estudios realizados y comprobados en humanos; y "adolescent" que comprende a todos los individuos entre 13-18 años, "young adult" para individuos entre 19 y 24 años y "adult" para aquellos con 19+. (Anexo 1)

En cuanto a la plica digital y organización de artículos utilizados en la realización de la monografía, se utilizó el programa Mendeley, el cual contiene el fichero electrónico con las referencias bibliográficas ordenadas respectivamente.

Selección de materiales utilizados: Se presenta una matriz sobre los diferentes tipos de estudios encontrados, los términos utilizados para cada uno y el número de artículos posibles, los cuales fueron accesibles a través de Hinari y el motor de búsqueda Pubmed. (Anexo 2)

CAPÍTULO 1. SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA

SUMARIO

1. Generalidades de la insulina humana
2. Definición del síndrome de resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es un término adoptado en medicina desde las investigaciones realizadas por Himsworth en la década de 1930. A finales de la década de los 70, el desarrollo de métodos sensibles capaces de cuantificar y determinar la acción de la insulina han permitido establecer el diagnóstico del síndrome de resistencia a la insulina y su relación con diversas anormalidades metabólicas, endócrinas y cardiovasculares.²

1.1. Generalidades de la insulina humana

1.1.1. Definición, estructura y síntesis de la insulina

La palabra insulina deriva del latín *insula*, que significa isla. La insulina es una hormona peptídica sintetizada y secretada por el páncreas gracias a las células beta pancreáticas localizadas en los islotes de Langerhans.¹⁸ Es considerada una hormona estrictamente anabólica cuya síntesis, regulación, transporte y acción están estrechamente regulados.¹⁹

La estructura molecular de la insulina consiste en 51 aminoácidos y posee un peso molecular de 6000 daltones (Da). La insulina humana está compuesta por una cadena alfa y una cadena beta que contienen 21 y 30 aminoácidos respectivamente; ambas interconectadas por 2 enlaces disulfuro y 1 enlace intramolecular.¹⁸

La estimulación de la biosíntesis de insulina mediada por la glucosa es regulada principalmente de manera transcripcional, es decir, se basa en el control de los niveles de proteína sintetizada a partir de su ARN mensajero (ARNm).²⁰ Aproximadamente 20 minutos después de la recepción del estímulo de glucosa, comienza la regulación sintética y no es hasta los 60 minutos que esta alcanza su pico máximo. Sin embargo, cabe resaltar que una exposición menor de una hora de los islotes pancreáticos a dicho

estímulo no crea ningún cambio en los niveles de ARNm de la insulina. Actualmente, diversos estudios no han logrado determinar a ciencia cierta el mecanismo de control específico para la transcripción del ARNm de dicha hormona, pero se cree que este recae en su propia estructura molecular.²¹

La insulina se considera el producto biosintético de la preproinsulina. La preproinsulina es un precursor de una única cadena que sufre diversos procesos proteolíticos dentro de los compartimientos celulares para dar lugar a una molécula finalbiológicamente activa.^{18,22} El proceso biosintético de esta hormona tiene comienzo al convertir el ARNm de la insulina a preproinsulina gracias a la transcripción del gen INS (single insuline gene)¹⁹ compuesta por 110 aminoácidos; un péptido señal de 24 aminoácidos, seguido por la cadena beta, un péptido conector (péptido C) y la cadena A. Esta estructura luego de ser sintetizada en los ribosomas es empacada dentro de gránulos secretores para ser procesada a través del retículo endoplásmico.²² El péptido señal es el encargado de dirigir este transporte y es removido de la estructura peptídica inicial mediante la acción de una peptidasa de señal dando lugar a la estructura de la proinsulina.¹⁹

La proinsulina es una cadena polipeptídica de 9000 Da, la cual es transportada a través de vesículas desde el retículo endoplásmico hacia el aparato de Golgi donde es expuesta a la carboxipeptidasa E que se encarga de separar al péptido C y de esta forma producir la forma madura de la insulina.^{19,22} La insulina se excreta predominantemente en forma de monómero a bajas concentraciones y en forma de dímero en mayor cantidad cuando existe un pH neutro.²³ La proinsulina restante (1-2% del total) es encapsulada en gránulos secretores maduros donde se une a dos moléculas de zinc convirtiéndose en un cristal hexámero, que se libera hasta que es metabólicamente necesario.¹⁹ Los monómeros y dímeros de insulina son capaces de difundir hacia la circulación sanguínea fácilmente al contrario de los complejos hexoméricos cuya difusión es pobre sino nula.²³

1.1.2. Secreción de la insulina

La células beta pancreáticas poseen la característica de ser excitables por diversos estímulos para la secreción de insulina, siendo el principal de ellos el aumento de glucosa en el torrente sanguíneo secundario a la ingesta de carbohidratos. Sin embargo

cabe resaltar que otros nutrientes tales como los aminoácidos, ácidos grasos libres y diversas hormonas también poseen un rol importante.^{23,24}

1.1.2.1. Estimulación dependiente de glucosa

Al proceso metabólico celular para la secreción de insulina en las células beta pancreáticas regulado por el aumento de la glucosa sanguínea se le conoce como la ruta dependiente de los canales de potasio dependientes de ATP (K_{ATP}) estimulados por la glucosa.²⁴ El inicio de este proceso metabólico está determinado por la entrada de la glucosa sanguínea a las células beta a través de los transportadores de glucosa no dependientes de insulina (GLUT2) propios del páncreas. La glucosa intracelular sufre diversos procesos enzimáticos comenzando con su fosforilación para la producción de glucosa-6-fosfato mediante la enzima glucocinasa hasta su oxidación dentro de la mitocondria. El resultado final de este proceso es el aumento de los niveles de adenosin trifosfato (ATP) citosólico y la disminución de los niveles de adenosin-5-difosfato (ADP).²³ El incremento del ratio ATP/ADP inhibe los canales de K_{ATP} provocando de esta manera el cese del flujo de iones potasio (K^+) hacia el líquido extracelular, lo que conlleva a una despolarización de la membrana plasmática seguido de la activación de los canales de calcio (Ca^{2+}) dependientes de voltaje.^{23,24} El incremento del flujo desde el medio extracelular hacia el intracelular de los iones Ca^{2+} sirve como señal de activación para el proceso de exocitosis de los gránulos contenedores de insulina, dando como resultado final su liberación del páncreas.²⁴

1.1.2.2. Estimulación dependiente de ácidos grasos libres

La internalización celular de los ácidos grasos libres de cadena larga no requiere de ningún tipo de transporte activo sino que estos son capaces de atravesar la membrana celular simplemente por difusión libre.²⁴ Cabe mencionar que diversos estudios han descubierto que las células beta pancreáticas también poseen un receptor de ácidos grasos libres, *free fatty acid receptor-1 (FFAR-1)*.²⁵ FFAR-1 también conocido como GPR40 que tiene la cualidad de responder a los ácidos grasos libres insaturados de medianas y largas cadenas dando como resultado un aumento de la secreción de insulina durante los niveles elevados de glucosa.²⁶

En ayunas, los ácidos grasos de reserva intracelulares en la células beta pancreáticas son convertidos a acil-CoA de cadena larga gracias a la enzima acil-CoA sintetasa (ACS) para luego poder ingresar a la mitocondria gracias a la carnitina palmitoil transferasa 1 (CPT-1). En la mitocondria la acil-CoA es sometida al proceso de β -oxidación para la producción de energía.²⁴ La ingesta de carbohidratos inhibe dicho proceso oxidativo mediante la acción regulatoria de la molécula de malonil-CoA. El malonil-CoA es sintetizado por la enzima acetil-CoA carboxilasa (ACC) a partir de un grupo acetato proveniente de la molécula de citrato cuya concentración suele ser elevada gracias al proceso metabólico tanto de la glucosa como de los aminoácidos. El malonil-CoA inhibe la acción de la CPT-1 impidiendo de esta manera el transporte de acil-CoA de cadena larga desde el citosol hasta el interior de la mitocondria. La consecuente acumulación de moléculas de acil-CoA a nivel citosólico promueve el aumento intracelular de los niveles de Ca^{+} permitiendo de esta manera la fusión de las vesículas secretoras de insulina con la membrana plasmática y de esta manera la liberación de la insulina.²⁴

Con respecto al FFAR-1 diversos estudios han determinado que altas concentraciones de glucosa en sangre aumentan la transcripción del gen FFA1. La consecuente activación de dicho receptor afecta diversos mecanismos de señalización intracelular incluyendo el de la proteína cinasa C (PKC). En el momento en que un ácido graso libre se une a la región externa del FFAR-1 se activa la proteína G interna unida al mismo receptor. Esta activación permite que las subunidades α de la proteína G se disocien del receptor para luego activar a la fosfolipasa C (PLC, por sus siglas en inglés) localizada en la membrana celular. La PLC se encarga de hidrolizar el fosfatidilinositol 4, 5-bisfosfato a diacil glicerol (DAG) e inositol 1,4,5-tifosfato (IP_3). El IP_3 difunde al citoplasma desde la membrana plasmática para luego unirse a sus ligandos situados en la superficie del retículo endoplasmático. Esta unión provoca la liberación de las reservas de Ca^{+} . El aumento del Ca^{+} promueve la activación de la PKC que conlleva a la liberación de insulina por parte de las células β - pancreáticas. La molécula DAG mencionada anteriormente, permanece en la membrana celular donde activa a la proteína cinasa D1 (PKD1) la cual promueve el remodelamiento de la actina F y la subsecuente liberación de insulina.²⁶

1.1.2.3. Estimulación dependiente de hormonas

A pesar de que la principal señal estimuladora para la liberación de insulina es la elevación de glucosa plasmática, existen otros factores desencadenantes menos comunes, pero a la vez importantes como lo son las hormonas. Diversos estudios han documentado ciertas hormonas cuyos receptores también se sitúan en la superficie de las células beta pancreáticas como: estrógenos, GLP-1, leptina y la hormona del crecimiento.

Por lo general, las células β -pancreáticas no son consideradas como blanco común para los estrógenos, sin embargo, existen receptores de dichas hormonas en los islotes en especial para el 17β -estradiol. El 17β -estradiol incrementa la secreción de insulina y su efecto ha sido estudiado especialmente en mujeres post menopáusicas.²⁵ Existen dos tipos de receptores de estrógenos (Re) a nivel de las células β : los Re nucleares ($Re\alpha$ y $Re\beta$) y el Re de la membrana ($Re\gamma$). Se cree que el 17β -estradiol a niveles fisiológicos tienen la capacidad de disminuir la actividad de los canales K_{ATP} provocando de esta manera la despolarización de la célula y como consecuencia la apertura de los canales de Ca^{+} dependientes de voltaje potenciando el efecto de la glucosa para la liberación de Ca^{+} provocando finalmente la liberación de insulina.²⁵

Por otro lado, tenemos a la lectina secretada por los adipocitos cuyo efecto sobre la insulina es bien conocido tanto en los adipocitos como en las células hepáticas. Al contrario de los estrógenos que ejercen un efecto estimulador para la secreción de insulina, la lectina ejerce un efecto inhibitorio. Se ha registrado tanto en humanos como en ratones que su deficiencia se relaciona estrechamente a la presencia de hiperinsulinemia. Se cree que su efecto inhibitorio se relaciona directamente con el antagonismo de los niveles elevados de AMP cíclico (cAMP) que ejerce la función de estimular la exocitosis de insulina contenida en los gránulos.²⁵

1.1.3. Cascada de señalización de la insulina

La cascada de señalización de la insulina tiene comienzo cuando dicha hormona se une al receptor de insulina (RI). El RI se puede encontrar en la superficie celular de múltiples tejidos entre los cuales resaltan el hígado, el músculo, el tejido adiposo, la placenta, el cerebro, entre otros.⁹ Este receptor consiste en una glucoproteína transmembrana, cuya parte extracelular está conformada por dos subunidades α y la

intracelular tiene como característica importante estar compuesta por dos subunidades β cada una con un dominio tirosina cinasa inactivo en ausencia de un ligando.^{27,28,29} La interacción de la insulina con el dominio extracelular del RI permite la activación de la proteína tirosina cinasa que fosforila al propio receptor y a la vez a diversas proteínas de señalización intracelular comenzando de esta manera la cascada de transducción.³⁰

1.1.4. Acciones fisiológicas de la insulina en el organismo

La insulina es secretada desde el páncreas hacia la circulación portal, permitiendo de esta manera la exposición hepática a concentraciones de insulina entre dos y tres veces mayores a las de la circulación general.²⁷ El hígado se puede considerar como el principal órgano encargado de regular la homeostasis de la glucosa de todo el cuerpo.³¹ A pesar de que la glucogenólisis puede ocurrir en casi todos los tejidos corporales solamente el hígado y los riñones poseen a la enzima glucosa 6 fosfatasa, la cual es necesaria para la liberación de glucosa hacia el torrente sanguíneo.³³

Las acciones fisiológicas de la insulina tienen comienzo cuando esta hormona se une a su receptor, una glucoproteína transmembrana, situado en diversos tejidos periféricos. La mayoría de las acciones de la insulina son desencadenadas principalmente mediante dos vías de señalización intracelular: la vía de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K/Akt) o conocida como la proteína cinasa B (PKB), encargada principalmente de la mayor parte de los efectos biológicos de la insulina; y la vía de las cinasas activadas por mitógeno/Ras (MAPK/Ras) cuya función consiste en regular tanto la expresión genética como los efectos mitógenos de dicha hormona.³

Seguido de la cascada de activación intracelular, un conjunto de reguladores metabólicos, controlados a nivel genético y enzimático, permiten la captación y almacenamiento de glucosa, la síntesis de lípidos y proteínas, la supresión de la gluconeogénesis y la lipólisis.³⁴ La respuesta generada por la insulina en el organismo es específica para cada tejido. En el tejido adiposo, el músculo esquelético y el corazón su efecto da como resultado el inicio del metabolismo de la glucosa a través de su ingreso a la célula. A nivel vascular y cardiaco existe vasodilatación producto de la formación de óxido nítrico (NO) esto mediante la activación de la enzima sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) en el endotelio vascular.^{35, 22}

El ingreso de la molécula de glucosa hacia el interior de la célula requiere de la presencia de transportadores específicos (GLUTs) debido a que esta no es capaz de atravesar la membrana celular de manera pasiva. Existen cuatro tipos de GLUTs: GLUT1 presente en la mayoría de tejidos; GLUT2 en el hígado y las células beta pancreáticas donde es importante para la regulación de la secreción de insulina; GLUT3 en el cerebro y GLUT4 en el tejido músculo esquelético el corazón y el tejido adiposo.²³ Cuando no existe insulina circulante, los GLUT4 suelen albergarse dentro vesículas intracelulares. Al aumentar su concentración plasmática se estimula la externalización de los receptores GLUT-4 permitiendo de este modo el ingreso de la glucosa a las células. Esto permite el incremento de la tasa de glucólisis al estimular la actividad de dos enzimas claves: la hexoquinasa y la 6-fosfofructocinasa.³³

Cuando los niveles de insulina disminuyen, la liberación del sitio de unión del RI produce una señal que induce el reciclaje de los GLUT4 de nuevo hacia las vesículas citoplasmáticas. Un dato importante de recalcar es que tanto el cerebro como el hígado son independientes de la insulina para la captación de glucosa.²³

A nivel hepático la insulina activa directamente el metabolismo anabólico al incrementar el consumo de glucosa para la síntesis de glucógeno e inhibir a la glucógeno fosforilasa, la enzima encargada de la glucogenólisis, y los genes glucogénicos pancreáticos; y de manera indirecta al disminuir el flujo de precursores glucogénicos y de ácidos grasos libres hacia el interior de hígado.^{32,33} De igual manera, permite la reducción de la producción de glucosa hepática.

Tanto a nivel hepático como musculo esquelético y adiposo, la insulina estimula la actividad de la enzima glucógeno sintetasa, sin embargo esta acción no da como resultado una síntesis neta de glucógeno si la enzima glucógeno fosforilasa no es inhibida previamente.³³ Así como en cualquier otro tipo de célula, la cascada de señalización hepática de la insulina tiene inicio cuando esta se une al RI. La estimulación de la síntesis neta de glucógeno es la función más relevante y directa de la insulina postprandial en el hepatocito.²⁷

En el tejido adiposo la insulina induce la supresión de la lipólisis e incrementa el transporte de glucosa y la lipogénesis. La insulina se considera la hormona anti lipólisis más potente y rápida. La supresión de la lipólisis es dependiente de los niveles de insulina

plasmática que en humanos es cercano a 20 $\mu\text{U/mL}$. En términos generales los niveles de insulina plasmática en individuos sanos varían entre 5 - 60 $\mu\text{U/mL}$ con la ingesta fisiológica de glucosa lo cual permite una adecuada regulación de la lipólisis.²⁷

Cuando la saturación de glucógeno hepático es cerca del 5% de su masa, la insulina induce la utilización de glucosa para la síntesis de ácidos grasos y lipoproteínas.²³ Las lipoproteínas son liberadas por el hígado para luego someterse a lipólisis en la circulación, lo que aumenta la disponibilidad de ácidos grasos libres para el uso de otros tejidos periféricos. Además de los ácidos grasos liberados por el hígado, los adipocitos también son capaces de sintetizar glicerol a partir de la glucosa, siendo ambos útiles para la producción de triglicéridos.²³

El músculo es un tejido con alto consumo de energía. La insulina que ingresa en el miocito posee dos destinos principales: la glucólisis y la síntesis de glucógeno. Sin embargo, tanto en individuos sanos como en aquellos con DM2 la principal finalidad de esta glucosa es la síntesis de glucógeno.²⁷

1.2. Definición de síndrome de resistencia a la insulina

El concepto de resistencia a la insulina fue propuesto por primera vez en el año 1936 por las investigaciones realizadas por Himsworth para describir el requerimiento de altas dosis de insulina para el tratamiento de pacientes diabéticos.^{27,36,37} La resistencia a la insulina suele definirse como la disminución de la sensibilidad y/o respuesta biológica de los tejidos periféricos a los niveles normales o elevados de insulina inducidos por la glucosa sanguínea y/o a la inhibición de supresión de la producción de glucosa hepática y la lipólisis en el tejido adiposo.^{37,38}

La hiperinsulinemia compensatoria tiene lugar cuando las células beta pancreáticas aumentan la secreción de insulina para compensar las necesidades de insulina con la finalidad de normalizar los niveles de glucosa en respuesta de la resistencia a la insulina en el tejido adiposo y muscular.³⁶ Al conjunto de anomalías y las consecuencias fisiológicas que ocurren en aquellos individuos con resistencia a la insulina se le denomina síndrome de resistencia a la insulina.²⁰

1.2.1. Fisiopatología de la resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina suele ser resultado de defectos de la señalización de la misma.²³ Sin embargo, últimamente diversos estudios han cuestionado la presencia de otras vías no relacionadas con la señalización de la insulina como posibles causas entre las cuales se pueden mencionar el estrés del retículo endoplasmático (ER), la disfunción mitocondrial y el microARN. Se han descubierto diversos modelos celulares y animales en los cuales se desarrolla resistencia a la insulina en ausencia de cualquier cambio en la vía de señalización intracelular. Es por ello, que también se ha planteado que la resistencia puede tener lugar a nivel transcripcional.³⁵

1.2.1.1. Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina

El RI es expresado en la mayoría de los tejidos siendo el hígado y el tejido adiposo los que poseen la mayor cantidad de receptores por célula (>300,000 receptores/célula).²³ La unión de la insulina al RI es el primer paso para el inicio de una serie de complejas redes de señalización interconectadas.

Las principales proteínas asociadas a la traducción de señal de la insulina son los receptores de insulina tipo 1 y 2 (RI 1 e RI 2), el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I), PI3K, AKT2, y GLUT. Se ha demostrado que los MicroARNs (miARNs), un grupo pequeño de ARNs no codificantes que regulan la expresión genética, pueden ser los responsables de regular la expresión de estas proteínas controlando de esta manera el proceso de traducción de señal desde su origen genético.^{4,38} A pesar de ello, aún se requieren de mayores estudios para entender el rol que posee el miARN en la expresión de dichas proteínas y por ende su efecto en el origen de la resistencia a la insulina.

Respecto a la cascada de señalización de la insulina, entre las alteraciones más comunes se describen la disminución en el número de RIs y de su actividad catalítica, el aumento de la actividad de las fosfatasa de residuos tirosina cinasa (Tyr), en especial de la fosfatasa de fosforitosinas 1B (PTP-1B), encargada de la desfosforilación del RI, la hiperfosforilación de los residuos de seronina/treonina (Ser/Thr), la actividad disminuida de las cinasas PI3K y Akt y defectos tanto en la expresión como en la función del GLUT-4.²²

Uno de los principales mecanismos reguladores tanto de manera homóloga como heteróloga de la señalización de la insulina es la regulación del RI mediante la fosforilación de los residuos de Ser/Thr. Se ha establecido que la fosforilación de múltiples residuos de Ser/Thr del RI provoca la atenuación de la señal de la insulina debido a que se altera su capacidad para ser fosforilado en los residuos de Tyr, disminuyendo de esta manera la actividad de PI3K y por último provocando su degradación.²²

La Akt posee tres isoformas de las cuales Akt2 es la que posee el rol más importante en la incorporación de glucosa en el músculo y el tejido adiposo mediante la translocación de GLUT-4 desde los compartimientos intracelulares hasta la membrana celular y la síntesis de glucógeno a través de la inhibición de glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK-3 β). Además en presencia de la insulina, la cinasa Akt se encarga de la fosforilación del factor transcripcional FoxO1, lo que permite su interacción con la proteína 14-3-3 dando como resultado final el bloqueo de la transcripción del gen del receptor de insulina. Al contrario, de lo que ocurre en situaciones de ayuno en donde el FOxO1 se une a la región promotora del receptor de insulina, estimulando de esta manera su transcripción.²²

Otras proteínas cuya interacción con el receptor de insulina provocan la disminución de su actividad son las proteínas supresoras de proteínas de señalización de citocinas (SOCS), en especial el tipo 1 y 3 y las proteínas Grb10 y Grb 14. Entre los puntos de regulación de la señal por debajo del nivel del receptor de insulina resaltan las fosfatasa de lípidos que modulan los niveles de PIP3 y el homólogo de la fosfatasa y tensina (PTEN) que desfosforila el PIP3, antagonizando específicamente la señalización de PI3k/Akt.²²

Por último existen otros mecanismos menos conocidos pero igual de importantes para el desarrollo de la resistencia a la insulina como el estrés del RE y la disfunción mitocondrial.

El estrés del retículo endoplasmático fue descrito por primera vez en el año 2004 y suele darse en personas obesas como resultado de la respuesta celular hacia la sobrecarga de macronutrientes. El incremento en la demanda funcional del RE disminuye el transporte de proteínas hacia el aparato de Golgi, generando la expresión de proteínas mal plegadas y a la vez provocando la depleción de calcio en dicho reservorio. Como

medida compensatoria la célula activa a nivel del RE el mecanismo denominado *respuesta a las proteínas mal plegadas* (UPR), que inhibe la síntesis proteica y aumenta la degradación de dichas moléculas para restaurar el estado de homeostasis. Esta respuesta comprende la activación de tres cinasas sensoras de estrés entre las cuales resalta la cinasa de proteína del retículo parecida a la cinasas activada por el ARN de doble cadena (PERK). La activación de PERK promueve la activación del NF- κ B que desencadena una señal que permite la activación de la c-Jun NH₂-terminal kinasa (JNK). Se cree que el estrés del RE induce resistencia a la insulina al promover la inhibición de la fosforilación del RI-1 por la JNK.^{22,27}

La disfunción mitocondrial es definida por algunos autores como una disminución de la oxidación de lípidos dando como consecuencia la disminución general de la fosforilación oxidativa, provocando la acumulación de lípidos en el miocito.²² La acumulación de ácidos grasos libres induce el incremento de los niveles de diacilglicerol y ceramidas. El diacilglicerol promueve la activación de la PKC que fosforila e inhibe al RI y las ceramidas regulan de manera negativa la activación del Akt. El aumento de la β -oxidación produce el incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS), que provocan la activación de cinasas como la JNK. A la vez, la β -oxidación induce un aumento de la producción de ATP a partir del catabolismo de los ácidos grasos. Cuando los niveles de ATP exceden los requerimientos mitocondriales, se produce una reacción compensadora de retroalimentación negativa, en donde el ATP inactiva a la enzima proteína cinasa activada por AMP reduciendo de esta forma la captación de glucosa inducida por la insulina.²²

1.2.2. Etiología

La resistencia a la insulina puede ser de origen primario, es decir, asociada a alteraciones genéticas que provocan mutaciones a nivel de la cascada de señalización de la insulina y del RI; o secundario al ser consecuencia directa de otras morbilidades que provocan desordenes metabólicos sistémicos.³³

Entre las causas primarias se encuentran el síndrome de Donohue, el síndrome de Rabson-Mendenhall, el síndrome de resistencia a la insulina tipo A, la pseudoacromegalia y la lipodistrofia generalizada.¹⁹ Respecto a las secundarias cabe mencionar el embarazo,

estrés, inactividad física, aquella mediada por anticuerpos contra la insulina o contra el RI (síndrome tipo B), uremia, cirrosis, cetoacidosis, obesidad, medicamentosa (ej. antiretrovirales, anticonceptivos orales, glucocorticoides), el síndrome de ovario poliquístico, entre otros.⁽³³⁾

1.2.3. Caracterización clínica

Las manifestaciones clínicas de la resistencia a la insulina pueden presentarse en diversos órganos y sistemas. En relación a la homeostasis de glucosa puede provocar intolerancia a la glucosa e incluso hipoglicemia. A nivel cutáneo los individuos pueden presentar acantosis nigricans, acrocordones y alopecia. El sistema reproductivo suele ser uno de los mayormente afectados sobretodo en el sexo femenino causando amenorrea, hirsutismo, virilización, obesidad, alteraciones en el crecimiento e incluso infertilidad. El metabolismo de los lípidos puede encontrarse sin alteraciones o existe la posibilidad de hipertrigliceridemia de igual forma, el tejido adiposo puede no sufrir cambio alguno o evidenciar lipoatrofia o lipohipertrofia. El sistema músculo-esquelético también puede tener presentaciones variables desde la normalidad hasta la presencia de calambres e hipertrofia muscular.³³

1.2.4. Diagnóstico

Los métodos más ampliamente utilizados para medir la sensibilidad periférica y la respuesta de las células beta pancreáticas a la insulina, han sido objeto de diversos estudios con el fin de establecer su sensibilidad, especificidad y facilidad tanto para su acceso como para su realización. Dentro de los mismos se mencionan la medición de la concentración de insulina en ayunas, el test de tolerancia oral a la glucosa, el test de tolerancia a la glucosa intravenosa de muestreo frecuente, el índice de evaluación del modelo de homeostasis (HOMA-IR, homeostasis model assessment index), el radio insulina-glucosa, el índice de Bennet y el clamp hiperinsulinémico-euglicémico.^{39,40}

El clamp hiperinsulinémico-euglicémico fue desarrollo en el año 1979 por Reubin Andres y actualmente es considerado el método "gold-standard" para el diagnóstico de resistencia a la insulina en seres humanos.⁴¹ Esta prueba se basa en que a dosis altas de insulina por infusión ($>80\text{mU/m}^2/\text{min}$), el estado hiperinsulinémico es lo suficientemente elevado como para suprimir de manera total la producción de glucosa hepática y a la vez

no exista un cambio neto de las concentraciones de glucosa en estados de equilibrio. En relación a ello, la tasa de glucosa en infusión es igual a la tasa de depósito de glucosa corporal o la glucosa metabolizada reflejando de dicha manera la cantidad de glucosa exógena necesaria para compensar el estado hiperinsulinico. Por lo general, este método es utilizado en estudios transversales para poner a prueba el efecto de diversas intervenciones en relación a la sensibilidad por la insulina.⁴¹

El método HOMA-IR descrito por primera vez por Matthews et al, permite un estimado de resistencia a la insulina basada en la relación entre los niveles de glucosa en ayuno y los niveles de insulina.⁴² Se caracteriza por ser simple, poco invasivo y que de manera válida y bien establecida permite precisar un valor numérico que refleje el nivel de resistencia a la insulina corporal.⁴³ Los niveles elevados de HOMA-IR se relacionan con una resistencia más severa. Es por ello, que al ser una ecuación práctica y sencilla, ha sido utilizada ampliamente como un índice clave para la predicción del riesgo de DM2, hipertensión, obesidad, enfermedad cardiovascular, síndrome de ovario poliquístico, dislipidemia, entre otros, en diversos estudios de investigación además de otros parámetros tanto clínicos como biológicos que reflejan la resistencia a la insulina.⁽⁴⁴⁾

Por lo tanto, al comprender los mecanismos fisiológicos que involucran a la insulina desde su síntesis hasta su acción en diversos tejidos periféricos es posible esclarecer las alteraciones que se sobreponen a dicho proceso produciendo una pérdida de la homeostasis corporal y dando como resultado manifestaciones clínicas de la resistencia a la insulina. Las cuales se hacen presentes en morbilidades como el síndrome de ovario poliquístico y la obesidad como será expuesto en los siguientes capítulos.

CAPÍTULO 2. SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

SUMARIO

1. Definición
2. Epidemiología
3. Fisiopatología
4. Diagnóstico
5. Alteraciones en el metabolismo de la glucosa y la insulina
6. Impacto en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2

El síndrome de ovario poliquístico actualmente es reconocido no solo como un importante desorden reproductivo sino también metabólico caracterizado por una amplia gama de hallazgos tanto clínicos como bioquímicos y de imagen.⁸ Entre 50-70% de las mujeres diagnosticadas con SOP pueden presentar resistencia a la insulina constituyendo un factor de riesgo importante para la adquisición de comorbilidades tanto cardiovasculares como DM2.⁸

2.1. Definición

El SOP ha sido descrito como un desorden heterogéneo caracterizado por los hallazgos de hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria crónica y morfología de ovario poliquístico en ultrasonido.^{45,46} Es considerado uno de los desórdenes metabólicos y endócrinos con mayor prevalencia en mujeres en edad reproductiva.^{47,48}

En el siglo V a.c. Hipócrates describió por primera vez las características reproductivas del SOP.⁸ En 1844, Chereu estableció la descripción original de ovarios poliquísticos lisos y aumentados de tamaño. En el siglo XIX, Stein y Leventhal reportaron por primera vez que las características clínicas de irregularidad menstrual e infertilidad podían ser tratadas mediante la resección de segmentos de ambos ovarios.⁸ Es secundario a esto, que el conjunto de ovarios escleroquísticos y aumentados de tamaño que se asocian frecuentemente con hirsutismo, irregularidad menstrual, obesidad e infertilidad fue bautizado con el nombre del síndrome de Stein-Leventhal, sin embargo, en la actualidad el término SOP ha sido preferido. No fue hasta la época de 1980 que el SOP fue asociado por primera vez por Burghen et al, con el síndrome de resistencia a la

insulina.⁸ En la actualidad, este síndrome aun sigue siendo objeto de múltiples estudios que buscan establecer tanto su origen fisiopatológico que aun es poco comprendido, como su estrecha relación con el síndrome de resistencia a la insulina.

2.2. Epidemiología

La prevalencia de SOP en mujeres en edad fértil (MEF) varía dependiendo del criterio diagnóstico utilizado.⁴⁸ De acuerdo al criterio del National Institutes of Health (NIH) puede ser cercana al 6%, en comparación con el establecido por la European Society of Human Reproductive and Embriology/American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM, o Rotterdam), donde la prevalencia se registra entre un 15-18%.⁴⁹ Al utilizar los criterios de Rotterdam el resultado suele ser mayor debido a que este incluye fenotipos adicionales.⁴⁵ Los síntomas de esta enfermedad suelen aparecer durante los primeros años de la pubertad.⁴⁵ En relación a la prevalencia en adolescentes, está aún es desconocida, sin embargo un estudio realizado en mujeres entre 15-19 años logró estimarla a un 1.14% según los criterios de NIH.⁵⁰

Múltiples estudios han intentado establecer una relación entre la etnia y la raza de las mujeres y la prevalencia de sufrir de SOP. De acuerdo a un estudio realizado por Goodarzi et al, en el cual se documentó una prevalencia del 13% de SOP en mujeres mexico-americanas residentes de Los Ángeles, y al comparar los resultados obtenidos entre las mujeres hispanas en relación a las blancas no hispanas, se pudo concluir que existe una mayor prevalencia de hirsutismo (93.8% vs. 86.8), índice anormal de andrógenos libres (75.8% vs. 56.6%), HOMA-IR (52.3% vs. 38.4%) e hiperglicemia (14.8% vs. 6.5%) en aquellas de origen latino.⁵¹ Estas diferencias se intentaron justificar en base a las discordancias entre los estilos de vida de ambos grupos, sin embargo esto no pudo ser comprobado científicamente.

Cabe resaltar que el SOP también suele ser considerado un desorden hereditario lo que convierte el antecedente familiar en un factor de riesgo.⁵¹ Suele ser la causa más común de anovulación normogonadotrópica, alcanzando entre un 55-91% de la totalidad de la cohorte de la Organización Mundial de la Salud-II (WHO-II, por sus siglas en ingles)⁴⁵

A pesar de todo lo anteriormente mencionado, un alto porcentaje (75%) de las mujeres con SOP no suelen ser diagnosticadas. Esto suele ser secundario a la gran variabilidad clínica con la que se presenta y el poco conocimiento al respecto del médico con el que se consulta.⁵¹

2.3. Fisiopatología

El eje hipotálamo-pituitaria-ovario (HPO) es un sistema estrictamente regulado y sincronizado de manera meticulosa, encargado en primera instancia de mantener la capacidad reproductiva de la mujer en homeostasis.⁴⁵

El SOP se convierte en un reflejo directo de un ciclo vicioso perpetuo que incluye tanto disfunciones neuroendócrinas como metabólicas y ováricas que tienen como resultado final la formación de quistes en los antrales del ovario.^{45,52} Este síndrome suele caracterizarse por la secreción excesiva de andrógenos ya sea de origen ovárico o adrenal. Factores propios del ovario como una esteroidogénesis alterada o extrínsecos como la hiperinsulinemia contribuyen a un exceso en la producción de andrógenos ováricos.⁴⁵ La exposición de los ovarios a altas concentraciones de andrógenos se refleja en el clásico fenotipo de un ovario ensanchado con una morfología parecida a una cadena de perlas acompañada de hiperplasia de la teca intersticial.⁴⁵ Se le denomina quiste a un saco lleno de agua en cuyo interior se encuentra contenido el óvulo, que debería ser liberado para una posible fertilización, sin embargo, la conversión del óvulo a un quiste, termino conocido como "quiste funcional" imposibilita la ovulación. La formación de múltiples quistes en los folículos ováricos secundario a un desbalance hormonal es lo que caracteriza al SOP.⁵²

Otro factor responsable para la generación de SOP es una alteración en la secreción de la hormona liberadora de la gonadotropina humana (GnRH) a nivel del hipotálamo. Esta hormona es la encargada de estimular a la glándula pituitaria a secretar la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). En SOP, la baja liberación de dichas hormonas impide ya sea que el óvulo se forme o que sea liberado del folículo.⁵²

2.4. Diagnóstico

Uno de los mayores beneficios de un diagnóstico precoz del SOP recae en el aumento del tamizaje para comorbilidades.⁵¹ El SOP se ha relacionado ampliamente con el riesgo de diversas enfermedades entre las cuales resaltan problemas de fertilidad, hemorragia disfuncional, cáncer endometrial, DM2, dislipidemia, hipertensión, obesidad y riesgo cardiovascular entre otras.⁵⁰

La primera definición para el diagnóstico del SOP data de abril de 1990 a partir de la conferencia patrocinada por el NIH adoptando desde entonces el nombre de criterios de NIH los cuales incluyen: 1) hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia, 2) disfunción ovulatoria, definida como oligomenorrea (ciclos menstruales con una separación de 35 días pero menor a 6 meses) o amenorrea (ausencia de menstruación por 6 a 12 meses luego de que se ha establecido un patrón cíclico), y 3) la exclusión de otros desordenes.^{53,54} El diagnóstico de hiperandrogenismo puede ser clínico mediante la presencia de acné, alopecia androgénica o hirsutismo; o bioquímico, mediante la detección de niveles séricos elevados de testosterona ya sea libre, biodisponible o como sulfato de dehidroepiandrosterona (hiperandrogenemia).⁵⁴

En mayo de 2003 durante una nueva conferencia realizada por ESHRE/ASRM se logro establecer, luego de la exclusión de otros desordenes similares, que el diagnóstico de SOP también puede realizarse mediante la presencia de al menos dos de los siguientes criterios denominados criterios de Rotterdam: 1) oligo-ovulación o anovulación, 2) hiperandrogenismo y/o hiperandrogenia, y 3) ovario poliquístico mediante ultrasonido, definido como un ovario en cuyo interior se concentran 12 o más folículos con un diámetro entre 2-9 mm o un solo ovario que posee un volumen mayor de 10mL.^{53,54} Rotterdam no reemplaza los criterios de NIH, debido a que toda aquella mujer diagnosticada mediante NIH también cumple con los criterios de Rotterdam, en realidad, estos criterios permiten expandir la definición de SOP, añadiendo dos fenotipos adicionales.

Actualmente la mayoría de los grupos de expertos e incluso las guías clínicas de la Sociedad de Endocrinología prefieren el uso de los criterios de Rotterdam para el diagnóstico de SOP. Sin embargo, el ultrasonido ovárico en una mujer diagnosticada con hiperandrogenismo e irregularidad menstrual no es necesario para establecer el diagnóstico de SOP, aunque este permite determinar el fenotipo específico presente.⁵⁵

Respecto al diagnóstico de SOP en mujeres adolescentes, este suele ser un reto aún mayor. Si bien es cierto, que el diagnóstico y tratamiento temprano de dicha enfermedad en las adolescentes puede prevenir el desarrollo de comorbilidades a largo plazo tanto reproductivas, como cardio-metabólicas y mentales, el sobre diagnóstico también puede tener un efecto negativo en su calidad de vida futura.⁵⁰ La irregularidad menstrual durante la adolescencia suele ser común para muchas mujeres, en especial en los primeros dos años siguientes a la menarquía secundario a la alta presencia de ciclos anovulatorios. De igual manera, no existe un criterio bien definido de hiperandrogenismo en adolescentes, sin embargo, la presencia de hirsutismo y acné ya sea moderado o severo suelen crear sospecha de la presencia de elevación de los niveles de andrógenos. A diferencia de la alopecia que suele ser rara durante la adolescencia por lo que se establece como un criterio diagnóstico.⁵⁰ Es por ello, que para la detección de exceso de andrógenos es preferible se realice mediante métodos bioquímicos y no clínicos, aunque estos permitan crear la sospecha inicial del desorden.}

En la adolescencia también existe controversia respecto al diagnóstico de ovario poliquístico por ultrasonido, debido principalmente a la cantidad de cambios fisiológicos que experimentan los ovarios. Por lo cual, el ultrasonido no se considera un método diagnóstico de primera elección en esta población. Secundario a todo lo mencionado anteriormente han sido propuestos otros criterios diagnósticos en los cuales cabe mencionar. los criterios de Ámsterdam (2012), los criterios de la Sociedad Endócrina (2013) y los criterios de la Sociedad Endócrina Pediátrica (2015) para el diagnóstico de SOP en adolescentes.⁵⁰ (Anexo 3)

2.5. Alteraciones en el metabolismo de la glucosa y la insulina

2.5.1. Tolerancia a la glucosa

Desde mediados de los 80's era reconocida la hiperinsulinemia como reflejo de la resistencia periférica a la insulina en mujeres con SOP, pero la tolerancia a la glucosa no fue investigada de manera sistemática sino hasta 1987.⁸ A partir de dicho estudio se logró reportar un aumento significativamente relevante de los niveles de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa, en mujeres obesas con SOP en comparación con los controles de edad y peso considerados normales. La prevalencia de intolerancia a la

glucosa y de DM2 suele ser mayor en mujeres con SOP independientemente de si son obesas o no. Aquellas que poseen familiares de primer grado diagnosticados con DM2 suelen tener mayor riesgo de presentar una respuesta beta celular anormal hacia la concentración de glucosa sanguínea.⁵² Cerca de un 30-40% de las mujeres con SOP presentan intolerancia a la glucosa y 7.5-10% son diagnosticadas con DM2. De las mujeres con SOP que al momento del diagnóstico tenían una adecuada tolerancia a la glucosa, el 16% se convirtieron en intolerantes a la glucosa en un año, y un 2% de dichas mujeres fueron diagnosticadas con DM2 en el plazo de un año.⁵²

2.5.2. Resistencia a la insulina

Entre el 50-70% de las mujeres diagnosticadas con SOP presentan hallazgos tanto clínicos como de laboratorio de hiperinsulinemia y resistencia insulínica aumentado de dicha forma el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas tales como DM2.^{46,48} Se ha demostrado que tanto las mujeres delgadas como las que sufren de obesidad presentan disminución periférica de la sensibilidad a la insulina.⁴⁸ Debido a su estrecha relación con la resistencia a la insulina, las mujeres diagnosticadas con SOP pueden ser tamizadas de manera temprana lo que permite mejores resultados en su salud a largo plazo gracias a intervenciones oportunas tanto en el estilo de vida como en relación al tratamiento farmacológico como el uso de metformina cuando está indicado.⁵¹

En 1981, fue posible demostrar que los depósitos de glucosa mediados por la insulina (IMGD, por sus siglas en inglés) medidos mediante el método del clamp euglicémico eran significativamente menores (entre un 35-40%) en aquellas MEF con SOP en comparación con aquellas mujeres control con una edad y composición corporal semejantemente reproducibles normales.⁵ Incluso se pudo reportar que la disminución de IMGD en SOP era de una magnitud similar a aquella encontrada en pacientes con DM2.⁵

La insulina tiene la característica de poseer acciones metabólicas dependientes de la concentración. La sensibilidad por la insulina está definida por la concentración requerida para una respuesta máxima del 50% (ED₅₀) y suele ser un reflejo directo de la unión al RI o su fosforilación; mientras que el efecto biológico máximo está determinado por la respuesta periférica a la insulina y suele demostrar los eventos post receptores, como la translocación de los GLUT 4 para la captación de glucosa.⁵ En base a ello,

diversos estudios han logrado establecer una relación entre el aumento significativo de ED₅₀ de insulina necesaria para lograr la captación de glucosa y un descenso marcado del IMGD, tanto en mujeres delgadas como en aquellas obesas con SOP. Sin embargo, también se pudo establecer que los efectos negativos aumentan en relación a la cantidad de grasa corporal teniendo de esta manera mayor impacto en mujeres con obesidad.⁵ Se ha llegado a proponer que la baja sensibilidad a la insulina en mujeres con SOP suele estar directamente relacionado con el incremento del tejido adiposo.⁵⁶

Según una revisión sistemática y meta análisis realizados en el año 2016, en donde fueron analizados un total de 4881 artículos que medían la sensibilidad a la insulina, utilizando como método el clamp euglicémico-hiperinsulinémico en mujeres tanto delgadas como obesas con y sin diagnóstico de SOP, se pudo establecer que las mujeres con SOP poseen cerca de un 27% adicional de disminución de la sensibilidad a la insulina, que los controles independientemente del índice de masa corporal (IMC), la edad o el criterio diagnóstico. A la vez, fue posible documentar que un IMC elevado incrementa la disminución a la sensibilidad un 15% adicional en comparación con los controles.⁵⁷

Otro meta análisis realizado en el año 2018 donde fueron extraídos 18 artículos relacionados a los efectos de la obesidad sobre los desórdenes metabólicos de mujeres adolescentes con SOP, pudo concluir que aquellas obesas con SOP en comparación con aquellas obesas sin SOP, presentan niveles más bajos de globulina de fijación de hormonas sexuales (GFHS) y de HDL; y niveles más elevados de testosterona total, testosterona libre, insulina en ayuno, HOMA-IR, glucosa en ayuno, colesterol total, LDL, glucosa 2 horas postprandial y niveles de triglicéridos. Esto permitió inferir que la obesidad en la adolescencia se encontraba estrechamente asociada a peores alteraciones metabólicas en comparación con los controles con SOP y peso normal y obesas sin SOP.⁴⁹

En 2013 Alebic MS et al, realizaron un estudio transversal retrospectivo el cual incluía a 250 mujeres diagnosticadas con SOP mediante los criterios de Rotterdam, que acudieron Departamento de Reproducción Humana para el tratamiento de infertilidad durante el periodo de octubre 2010 y diciembre 2012. El grupo control consistió en 500 mujeres referidas a dicho departamento durante el mismo periodo que aquellas con SOP y fueron elegidas mediante los criterios de inclusión de: 1) infertilidad atribuible

únicamente al sexo masculino; 2) edad ≤ 40 años; 3) ausencia de antecedentes familiares de DM2 e hipertensión arterial; 4) intervalos menstruales regulares (21-35 días) en el año anterior; 5) ausencia de hallazgos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo; 6) morfología ovárica normal; 7) glucosa sérica ≤ 6.0 mmol/L; 8) ausencia de condiciones actuales o previas tratadas o no tratadas que pudiesen intervenir en los resultados del estudio; y 9) ausencia de medicamentos utilizados en el pasado año. Las mujeres control y aquellas con SOP de acuerdo al IMC en el subgrupo de delgadas ($\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$) y obesas/sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$).

La resistencia a la insulina fue calculada mediante HOMA-IR utilizando la fórmula: $\text{HOMA-IR} = [\text{insulina en ayuno } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{glucosa en ayuno (mmol/L)} / 22.5]$, el cual se utiliza en el ámbito de estudios investigación más no en el clínico debido a su difícil reproducción. El valor de corte establecido para HOMA-IR fue de 3.15. El valor de corte para resistencia a la insulina fue definido como el 95th percentil de la distribución del HOMA-IR observado en los controles. La resistencia a la insulina fue definida con un $\text{HOMA-IR} > 3.15$. En población general a estudio, fue posible detectar a 16.5% de mujeres con $\text{HOMA-IR} > 3.15$ sin importar si eran casos o controles. Como era de esperar la prevalencia de resistencia a la insulina fue significativamente mayor en las mujeres con SOP (28.4%) en comparación con los controles (10.6%).

Seguidamente fueron estratificados los casos y controles según el IMC, documentando de esa manera una prevalencia de resistencia a la insulina del 5%, 9.3%, 31% y 57% en las delgadas control, en las mujeres delgadas con SOP, en los controles con obesidad/sobrepeso, y en las mujeres con SOP obesas/sobrepeso respectivamente. La prevalencia de resistencia a la insulina fue mayor en los controles con sobrepeso/obesidad en comparación con las mujeres delgadas con SOP (31.0% vs 9.3), pero menor al compararla con las mujeres obesas/sobrepeso con SOP (31.0% vs 57%). La prevalencia de resistencia a la insulina en las delgadas control en comparación con las delgadas con SOP (5.0% vs 9.3%) no tuvo una diferencia estadísticamente significativa.⁵⁸

En pacientes insulino resistentes, es difícil cuantificar no solo la habilidad compensatoria del páncreas a los requerimientos mayores de insulina, sino también el impacto para la eliminación de insulina a nivel hepático, renal y tisular y su relación con los niveles séricos. Con el fin de esclarecer este hecho, Amato MC et al, decidieron

evaluar la existencia del descenso intrínseco en la eliminación de la insulina sanguínea y/o la capacidad intrínseca compensatoria del páncreas en mujeres con SOP, en base al hallazgo de hiperinsulinismo que caracteriza a dicha enfermedad.

Secundario a lo anteriormente expuesto, decidieron evaluar las diferencias en la acción y el metabolismo de la insulina entre 22 mujeres premenopáusicas diagnosticadas con SOP en base a los criterios de Rotterdam con adecuada tolerancia a la glucosa y 21 mujeres prediabéticas con alteración de la tolerancia a la glucosa y/o alteración de los niveles de glucosa en ayuno, con edad e IMC similares a los casos sin diagnóstico de desórdenes ovulatorios e hiperandrogenismo.

El método elegido para medir la resistencia a la insulina fue el clamp hiperinsulinémico-euglicémico realizado bajo condiciones estándar. La tasa de utilización periférica de glucosa (valor M) fue calculada al dividir la cantidad de glucosa infundida en 40 minutos por el peso corporal en kilogramos. Bajo condiciones estables de euglicemia, la tasa de infusión de glucosa debe ser igual a la captación de glucosa por todos los tejidos corporales y de esa manera ser un reflejo directo de la sensibilidad tisular a la insulina exógena. La tasa de eliminación metabólica de la insulina (MCRI) fue calculada al dividir la tasa de infusión de insulina entre los niveles de insulina plasmática en el clamp. La función de las células β pancreáticas fue determinada mediante los niveles de insulina en ayuno y el índice insulinogénico (el radio de incremento de las concentraciones de insulina en base al incremento de la concentración de glucosa en una muestra de 30 minutos).

La prevalencia de resistencia a la insulina de acuerdo al valor M con un punto de corte de $4.9 \text{ mg Kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, fue del 90.5% para mujeres con prediabetes y del 100% para aquellas con SOP. Las mujeres con SOP presentaron valores significativamente menores de glucosa en ayunas (4.72 vs 6.16) y significativamente mayores de insulina en ayunas (132 vs 72.60) e índice insulinogénico (219 vs 40.15) que aquellas con pre diabetes.

A la vez fue posible observar que los niveles de insulina, en especial en mujeres con SOP, estaban fuertemente afectados por el MCRI. No fue posible negar el hecho de que las mujeres con SOP poseen una susceptibilidad aumentada a una respuesta exagerada del páncreas y por el contrario, las mujeres pre diabéticas poseen una

respuesta disminuida. Es por ello, que la hiperinsulinemia puede ser el resultado directo tanto de la disminución de la eliminación de la insulina como del incremento de su secreción. Cabe resaltar que en dicho estudio no fue posible establecer la tasa de eliminación post hepática de la insulina, a pesar de que algunos estudios sugieren que esta se encuentra disminuida. Como conclusión, fue sugerido que las mujeres con SOP poseen un grado de resistencia a la insulina similar a aquel encontrado en otros estados de resistencia como lo es la prediabetes.⁵⁹

2.5.2.1. Alteraciones moleculares de la resistencia a la insulina en SOP

2.5.2.1.1. Acción de la insulina en fibroblastos de mujeres con SOP

Los mecanismos tanto moleculares como celulares de la acción periférica de la insulina en SOP han sido estudiados y caracterizados en cultivos de fibroblastos tisulares, los cuales no suelen ser el blanco clásico de dicha hormona.⁵ Sin embargo, al estudiar dichas células ha sido posible establecer la acción directa de la insulina sin intervenciones que puedan causar confusión de otros estímulos *in vivo* como los son la hiperglicemia, la hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo; los cuales son capaces por si mismos de provocar resistencia a la insulina.⁵⁶ Es por ello, que los fibroblastos han sido elegidos como las células ideales para estudiar los defectos de la resistencia a la insulina en relación al número de los receptores de insulina y de su actividad tirosina cinasa.

Estudios de unión al receptor de insulina, en fibroblastos tisulares cultivados de mujeres con SOP han sido consistentes con aquellos que han utilizado adipocitos aislados para demostrar que no existen diferencias significativas en relación al número y la afinidad de los receptores por dicha hormona, en comparación con aquellas células cultivadas a partir de mujeres consideradas reproductivamente normales.⁵⁶ Sin embargo, Dunaif y colaboradores, hallaron que en aproximadamente el 50% de los receptores de insulina parcialmente purificados de cultivos tanto de fibroblastos como de células del músculo esquelético, las cuales si son blanco directo de la insulina, de mujeres con SOP, existía un marcado defecto post receptor que se caracterizaba por una excesiva autofosforilación de los residuos de serina de la subunidad beta del RI.^{56, 57}

La autofosforilación de los residuos tirosina incrementa la actividad intrínseca de tirosina cinasa del receptor, mientras que la fosforilación del residuo de serina la inhibe.⁵

Esto obteniendo como resultado la inhibición de la actividad intrínseca de tirosina cinasa del receptor y como consecuencia alterando la cascada de señalización. De manera consistente con esto, los RI's de mujeres con SOP han demostrado una disminución significativa de su actividad tirosina cinasa en relación a los RI's de los fibroblastos de las mujeres control sin trastornos reproductivos.⁵⁶ Lo que ha llevado a plantear a algunos investigadores, la presencia de una serina cinasa extrínseca responsable de la fosforilación anormal del RI.⁵⁶

A la vez ha sido propuesta la existencia de anomalías post receptor de la señalización de la insulina en el 50% restante de esta población, posiblemente a nivel de la fosforilación de ciertos substratos intracelulares como lo son la proteína IRS-1 o la activación de la PI3K, encargada de estimular la traslocación del GLUT4 y a la vez provocar la fosforilación a nivel de serina y la inactivación de la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3), permitiendo el aumento de la actividad de la glucógeno sintasa dando como resultado la síntesis de glucógeno.⁵⁶ Cabe resaltar, que la resistencia a la insulina en dichas células parece ser selectiva, es decir que tiene efecto a nivel metabólico pero no mitógeno (vía MAPK/Ras), en la cascada de señalización intracelular.^{56, 60}

2.5.2.1.2. Acción de la insulina en el tejido adiposo

Dentro de los estudios realizados con el fin de determinar el rol de la insulina a nivel tisular en mujeres con SOP, se pudo evidenciar que el defecto más marcado y delimitado en la acción de la insulina en los adipocitos era un incremento significativo en el ED₅₀ para la captación de glucosa mediada por la insulina, denotando una disminución en la sensibilidad a la insulina en comparación con los controles.⁵⁶ Se ha demostrado una disminución significativa en la cantidad de transportadores GLUT4 en adipocitos de mujeres con SOP.⁵⁶ Sin embargo, este defecto fue descrito en ausencia de intolerancia a la glucosa, obesidad o cambios en la circunferencia abdominal. De igual forma, no pudo ser demostrada ninguna relación significativa con los niveles circulantes de hormonas sexuales, por lo cual se sugiere que estas anomalías de la acción de la insulina son meramente defectos intrínsecos.⁶¹

2.5.2.1.3. Acción de la insulina en la esteroidogénesis

La resistencia a la insulina ha sido considerada como un agente directo en el desarrollo de hiperandrogenismo y disfunción ovulatoria, características del SOP.⁶² Los ovarios de muchas mujeres con SOP y sin evidencia de resistencia a la insulina o hiperinsulinemia también tienen una sensibilidad más elevada a la estimulación por la insulina.⁴⁸ Las dosis de insulina endógena por encima de lo considerado fisiológicamente normal han demostrado causar un aumento en la producción de estrógenos y progesterona en mujeres con SOP.⁶³

La estimulación directa de la secreción de andrógenos ováricos por la insulina ha sido uno de los mecanismos más ampliamente desarrollados. Los receptores de insulina están presentes en el tejido ovárico tanto de mujeres sanas como aquellas con SOP. El receptor del IGF-I consiste en una enzima tirosina cinasa cuya estructura y función son considerablemente similares a las presentes en el RI. Se encuentra en el ovario y puede ser activado por la unión de la insulina, estimulando de dicha forma la secreción de andrógenos.⁵⁶

Han sido propuestas otras formas en las que la insulina provoca tales fenotipos en SOP como lo son el aumento de los niveles de secreción de andrógenos mediada por la LH por la inducción de enzimas esteroidogénicas; aumento tanto en amplitud como frecuencia de los niveles de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), provocando el aumento en la síntesis de LH; disminución de la producción hepática de la GFHS, incrementando la fracción de andrógenos libres circulantes, en especial la testosterona libre, la cual es considerada el andrógeno circulante con la mayor actividad biológica; y por último la hiperinsulinemia puede provocar el arresto folicular por aumento de la hormona anti-Mülleriana (AMH).^{60,61}

2.6. Impacto en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2

Como se ha explicado anteriormente, múltiples estudios han intentado establecer una relación entre la presencia de SOP y el posterior desarrollo de DM2 en MEF. En MEF diagnosticadas con DM2 la prevalencia de SOP es extremadamente alta, registrándose en el 82%.⁶⁴ Se ha estimado que todas aquellas diagnosticadas con SOP presentan cuatro veces más riesgo de desarrollar DM2 indistintamente de su IMC y este se

incrementa aún más con su aparición en edades tempranas.⁶⁵ En base a estos criterios un estudio realizó el cálculo del Riesgo Atribuible a la Población (Population Attributable Risk, PAR) obteniendo un resultado del 19.4 - 28%, lo que se traduce a que la prevalencia de DM2 en MEF sería entre el 19 - 28% menor si el diagnóstico de SOP fuera eliminado.⁶⁵

Así como ha sido descrita la fisiopatología que subyace al síndrome de ovario poliquístico, la cual involucra ampliamente al síndrome de resistencia a la insulina como una de las principales responsables de producir sus desordenes metabólicos característicos como acumulación de grasa e hiperandrogenemia, existen otras enfermedades en donde la alteración en la vía de señalización de la insulina corrompen la homeostasis de los órganos periféricos blancos para dicha hormona. Entre ellas, una de las que cabe resaltar es la obesidad, la cual ha logrado incluso llegar a ser considerada la mayor pandemia a nivel mundial de las últimas décadas.

CAPÍTULO 3. OBESIDAD

SUMARIO

1. Definición de obesidad
2. Epidemiología
3. Resistencia a la insulina
4. Impacto en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2

A nivel mundial la prevalencia de obesidad se ha triplicado en los últimos veinte años.⁶ Estudios realizados en el 2018 en Estados Unidos han demostrado que uno de cada seis adolescentes es obeso y que uno de cada tres se encuentra en alto riesgo adquirir obesidad mórbida.¹⁶ Las tasas tanto de sobrepeso como de obesidad sufren un incremento significativo con la edad a partir de los 20 años y alcanza su pico máximo entre los 50 a 65 años.⁷ Esta morbilidad se ha asociado a una disfunción en la síntesis de adipocitos y citocinas inflamatorias lo que provoca cambios en el metabolismo de los lípidos y carbohidratos y secundario a ello produce resistencia a la insulina y en última instancia, si no es tratada de manera oportuna, DM2.⁵

3.1. Definición de obesidad

La ganancia de peso no deseada que conlleva a padecer de sobrepeso y obesidad se ha convertido en un tema de importancia a nivel mundial y ha llegado a considerarse una enfermedad crónica de alta prevalencia. De la misma manera que con otras enfermedades crónicas, la obesidad es el resultado de la interacción existente entre la predicción genética del individuo para ganar peso y el efecto del ambiente que lo rodea.⁶⁶

La obesidad definida como una reserva desproporcional de tejido graso corporal puede provocar efectos adversos en la salud de quien la padece al ser un factor de alto riesgo para el desarrollo de enfermedades no transmisibles como lo son la DM2, hipertensión arterial (HTA), enfermedad coronaria, evento cerebro vascular (ECV), ciertos cánceres, osteoartritis entre otros.^{67,68}

La obesidad es estimada mediante la medición del IMC el cual es calculado al dividir el peso del sujeto en kilogramos por la altura en metros al cuadrado (kg/m^2).⁶⁷ Un $\text{IMC} \geq 30$ o ≥ 95 percentil es diagnóstico en la mayoría de los casos, sin embargo, no es del todo específico. Este no siempre refleja óptimamente el grado de reserva de grasa corporal por lo cual la OMS recomienda su uso únicamente como método de tamizaje.⁶⁷

3.2. Epidemiología

La prevalencia de obesidad a nivel mundial ha ido en aumento en los últimos años, convirtiéndose en un problema relevante por sus efectos negativos para la salud para las personas de todas las edades.⁶⁷ De acuerdo a la OMS, globalmente se estima un total de 2 billones de adultos con sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ o ≥ 85 percentil) de los cuales más de 600 millones son considerados obesos. Para el 2016, cerca del 40% de los adultos fueron clasificados con sobrepeso y un 15% con obesidad. En base a dichos datos, se ha llegado a estimar que para el año 2025 un tercio de la población mundial presentara sobrepeso y aproximadamente 1 billón serán obesos.⁶⁷ Se calcula que la prevalencia mundial de obesidad severa para el año 2030 será del 11%; y para el 2050, cerca de 157 millones de personas sufrirán de obesidad y casi la misma cantidad tendrán sobrepeso en Estados Unidos.⁶⁹

En el 2014, 39% de los adultos ≥ 18 años tenían sobrepeso.⁶⁶ El reporte de nutrición global del año 2017 demostró que 2 billones de adultos y 41 millones de niños sufrían de sobrepeso u obesidad.⁷⁰ Se ha estimado que 110 millones de niños y adolescentes sufren de obesidad, siendo su prevalencia del 17%.⁶⁹ En Estados Unidos 31.7% de los niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 2-19 años presentan sobrepeso de los cuales 16.9% son obesos. Datos de países europeos siguen una línea similar: 31.8% de los niños en edad escolar poseen un $\text{IMC} \geq 85$ percentil.⁷⁰ Estas morbilidades en la niñez y adolescencia conllevan a un alto riesgo de padecer de enfermedades tales como DM2, hipercolesterolemia e hipertensión, que antes se solían diagnosticar mayormente en adultos, ahora suelen ser más comunes en los adolescentes en relación al aumento de la prevalencia de la obesidad.⁷⁰ En relación al sexo, ha sido reportado que las mujeres suelen ser más propensas a padecerla. Según un estudio la prevalencia de obesidad en MEF en India, Palestina y Arabia Saudi era del 5.1%, 15.7% y 34.8% respectivamente.^{66,71}

3.3. Resistencia a la insulina

La obesidad es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de comorbilidades siendo la resistencia a la insulina una de las más comunes.^{5, 69} En los últimos años, se ha logrado establecer que la resistencia a la insulina posee un rol importante para el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas además de DM2.⁵ Cabe resaltar que no todo paciente obeso presenta estrictamente resistencia a la insulina, sin embargo, la mayoría de individuos resistentes a la insulina suelen ser obesos o con sobrepeso.⁵

En Estados Unidos la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia secundaria afectan a un tercio de la población, siendo su prevalencia aún mayor en individuos con obesidad. Durante la niñez y la adolescencia la obesidad representa uno de los riesgos más importantes para convertirse en insulino resistentes; un tercio de dicha población también suele presentar intolerancia a la glucosa y falla beta celular relativa.⁷⁰ Las tasas elevadas de obesidad en la niñez han causado alarma a nivel mundial debido a sus efectos negativos en la salud a largo plazo sobre todo ya que esta suele persistir durante la vida adulta.⁷² De acuerdo, con la *International Obesity Task Force*, la prevalencia de sobrepeso en niños europeos es del 10-35% y en adolescentes en del 9-23%.⁷³ La resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa suelen ser frecuentes en niños y adolescentes con obesidad, por lo cual su diagnóstico oportuno se torna de gran importancia.⁷² Sin embargo, es importante resaltar que en gente joven, la resistencia a la insulina puede asociarse a niveles normales de glucosa en ayuno gracias a la hiperinsulinemia pancreática compensadora.⁷⁰

Thota et al, realizaron una revisión sistemática y meta análisis de estudios observacionales que evaluaban componentes que permitieran definir la resistencia a la insulina como los niveles de insulina plasmática y péptido C y el HOMA-IR (>3.16 en adolescentes) en adolescentes obesos entre 12-18 años vs adolescentes no obesos, con el fin de establecer una relación causal entre ambas patologías. Se eligieron 31 estudios de los cuales, 26 reportaron una relación significativa entre la obesidad y niveles más elevados de insulina en ayuno; en 3 estudios también se estableció que la obesidad se asociaba con mayores niveles de péptido C en ayuno; y en 24, se determinó la misma relación respecto a los niveles de HOMA-IR.⁷⁰

En un estudio realizado en Korea por Hwa Lee et al, se estimó que de 165 individuos con edades comprendidas entre los 10 y 17 años con obesidad, 35.9% y 63.7% presentaban resistencia a la insulina diagnosticada con los niveles de insulina sérica en ayuno y el HOMA-IR respectivamente.⁷² Resultados similares se han logrado reportar en otros estudios. Un estudio realizado en Estados Unidos el cual incluía adolescentes entre los 12 y 19 años reportó un 52.1% de adolescentes obesos insulino resistentes. En comparación con otro estudio en adolescentes con obesidad entre 12 y 15 años, donde esta se estimó en un 39% de la población. De manera similar, Gobato et al, estableció que un 29.1% de los adolescentes con obesidad con edades entre 10-18 años eran resistentes a la insulina.⁷²

Un estudio realizado en Brasil, cuyo propósito era determinar el efecto de la resistencia a la insulina en adolescentes obesos entre 10-18 años metabólicamente sanos (MHO, por sus siglas en inglés), descrito como aquellos individuos con obesidad sin 1) presencia de factores de riesgo cardiometabólicos (CMRF, *no cardiometabolic risk factors*) por los parámetros establecidos por la FID y 2) no CMRF y HOMA-IR <3.16. Logro establecer que la prevalencia de MHO en hombres adolescentes del 42% se vio disminuida al 7% cuando era diagnosticada la insulino resistencia, del mismo modo ocurrió en las mujeres siendo esta al inicio del 74% y cayendo al 12%. En dicho estudio fue posible establecer que la prevalencia de MHO disminuía considerablemente al aumentar el grado de obesidad medido por el IMC, por lo cual la obesidad menos severa fue asociada aun fenotipo metabólico más saludable.⁷⁴ Otro estudio también realizado en Brasil, de tipo transversal con 70 adolescentes con edades entre 10-18 años también logro establecer una relación entre la composición corporal determinada mediante el IMC, el porcentaje de grasa corporal, la circunferencia abdominal y la grasa subcutánea, y la resistencia a la insulina, mediante el HOMA-IR. Se estimó una prevalencia de resistencia a la insulina en un 29.1% de la población y presentó una correlación con todos los indicadores de composición corporal evaluados ($p < 0.01$).⁷⁵

3.3.1. Fisiopatología

El aumento de la concentración de ácidos grasos libres, la liberación de diversas hormonas inducida por el tejido adiposo, el estrés oxidativo, la alteración de la disponibilidad de sustratos metabólicos, la disfunción beta pancreática y la liberación de

citocinas pro inflamatorias son algunas de las causas que forman parte de la patogenia por la cual los individuos con obesidad desarrollan el síndrome de resistencia a la insulina.⁵

3.3.1.1. Disfunción de órganos adiposos

El tejido adiposo es un órgano endócrino encargado de la secreción de diversas adipocinas cuya función es la regulación el metabolismo de los lípidos y de los procesos inflamatorios, además de fungir como el principal depósito lipídico corporal. La desregulación tanto de su función endócrina como inflamatoria provoca bajos grados de inflamación sistémica. El aumento del proceso inflamatorio y su almacenamiento lipídico puede provocar un disturbio en el sistema de regulación metabólica de la insulina generando de esta manera defectos en el metabolismo como lo son la obesidad, el síndrome metabólico y la DM2.^{6,76,77}

Así como el escaso acceso a nutrientes es de gran preocupación para el adecuado desarrollo del ser humano, el exceso del consumo de los mismos también suele traer repercusiones en la homeostasis del organismo. Un claro ejemplo de ello es la obesidad que se genera como resultado de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto de la energía.⁶ Es en esta situación donde la insulina cumple un rol fundamental para evitar el daño del cuerpo, al utilizar tanto al tejido adiposo, como al hígado y el tejido musculo esquelético como amortiguadores en contra del exceso de la ingesta de nutrientes.⁷⁷

El tejido adiposo cumple ejerce su función de buffer al suprimir la liberación de ácidos grasos libres (AGL) a la circulación sistémica y al incrementar la eliminación del triacilglicerol (TAG). Sin embargo, en la obesidad esta se ve comprometida disminuyendo de dicha manera el almacenamiento de lípidos, a la vez que se produce un sobrecargo en la cantidad de TAG, especialmente durante el periodo postprandial.⁶ Como consecuencia, otros órganos no adiposos como el páncreas, el tejido musculo esquelético y el hígado son expuestos a altas cantidades de TAG y AGL, lo que induce la acumulación del exceso de lípidos en TAG cuando la capacidad del organismo para oxidar los ácidos grasos se ve saturada.⁶ Los niveles elevados de AGL en plasma provocan un desequilibrio entre la oxidación de la glucosa y la síntesis de glucógeno y una disminución en su proceso de transporte y fosforilación. La acumulación de grasa en los miocitos y hepatocitos se

asocia a resistencia a la insulina específica para dichos órganos, debido a que los metabolitos tóxicos generados intracelularmente a partir del TAG y los AGL's interfieren en la cascada de señalización de la insulina y en múltiples estadios del metabolismo de la glucosa.⁷⁸

El tejido adiposo también es el encargado de producir adipocitocinas que luego de ser liberadas viajan a sitios distales como lo son el músculo, el hígado y el endotelio arterial.⁷⁸

Adicionalmente, es de resaltar que todos los nutrientes poseen propiedades inherentes de carácter pro inflamatorio debido a que su metabolismo para generar energía y ser parte de otros procesos celulares provoca respuestas moleculares que inducen un aumento del proceso inflamatorio normal del cuerpo.⁷⁷ Actualmente, los macrófagos han sido descritos como las células inmunes responsables de la inflamación del tejido adiposo en pacientes con obesidad. Durante el proceso inflamatorio de tipo crónico, los macrófagos son capaces de inducir un desbalance en la función normal del tejido adiposo contribuyendo de dicha manera a la generación de resistencia a la insulina al interferir en el proceso normal de diferenciación de los adipocitos y como consecuencia inducir a la disfunción adiposa explicada anteriormente.⁷⁶

De igual manera, ciertas adipocitocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-6 y la JNK son capaces de interrumpir en la acción periférica de la insulina al interferir en su proceso de señalización molecular especialmente al impedir la fosforilación del receptor de insulina.⁷⁸

3.4. Impacto en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2

La DM2 y la obesidad son consideradas las enfermedades metabólicas más frecuentes a nivel mundial.⁷⁸ Debido a su creciente incidencia, la OMS las reconoce de carácter epidémico.⁷⁹ La DM2 posee una estrecha relación con el sobrepeso y la obesidad. Se ha establecido que existe una relación entre el IMC y el desarrollo de DM2.⁸⁰ Por cada kilogramo extra en el peso corporal se ha descrito que existe un incremento del 4-5% del riesgo de desarrollar DM2.⁶⁹ La prevalencia de DM2 en sobrepeso y obesidad aumento de 6.4 personas por cada 100 000 durante el periodo de 1994-1998 a 33.2 entre

2009-2013.⁸¹ El 90% de los pacientes con DM2 presentan resistencia a la insulina, la cual suele ser compensada en primera instancia por la hiperinsulinemia, y esto a la vez duplica el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.⁶⁹ La resistencia a la insulina suele estar presente con más frecuencia en niños obesos con aumento del peso, estatura y de la circunferencia abdominal.⁷⁹ La combinación de obesidad con la posterior deficiencia de insulina secundaria al agotamiento de su liberación por parte del páncreas son la piedra angular para el desarrollo a largo plazo de DM2.⁷⁹

La aparición del DM2 suele darse durante la adultez, no obstante esta comienza a tener su desarrollo durante las etapas tempranas de la vida como lo son la niñez y la adolescencia. Entre los niños y adultos jóvenes, la DM2 secundaria a obesidad suele desarrollarse más comúnmente durante la segunda década de la vida o el etapa de la pubertad ya sea temprana o tardía.⁷⁹ Sin embargo, en las últimas décadas se ha visto un aumento de la incidencia del diagnóstico de DM2 en niños, el cual se ha relacionado con el incremento casi al doble de la prevalencia de obesidad en dicha población en especial en aquellos de raza negra (57.8%) y jóvenes hispanos (46.1%).⁸¹ Es por ello, que actualmente la DM2 ha surgido como un problema pediátrico ya que abarca un 45% de los casos en niños y adolescentes.⁸¹ Entre los individuos de 10-19 años, la prevalencia de DM2 ha aumentado en un 35% entre el año 2001 y el 2009.⁸¹

Un meta análisis realizado en Estados Unidos y Europa, en el cual se comparaban personas obesas con aquellas con peso normal, fue posible establecer que los hombres y mujeres obesos tenían un 7% y 12% respectivamente, de mayor riesgo para el desarrollo de DM2.⁸¹ En Europa se estima que 50.9 - 98.6% de las personas con DM2 son obesas y en Asia entre 56.1 - 69.2%.⁸¹ En un estudio realizado en Iraq en 2007, se pudo comprobar que la circunferencia de la cintura es de entre todas las variables antropométricas la que posee mayor valor predictivo para el desarrollo de DM2.⁸¹ También se ha propuesto que la distribución del tejido graso y el depósito de grasa ectópica en el hígado, son cruciales para el establecimiento de resistencia a la insulina, sin importar el estadio de obesidad.⁸¹

El impacto en la salud de la DM2 es secundario al desarrollo de complicaciones a largo plazo como lo son las enfermedades cardiovasculares, el evento cerebrovascular, la retinopatía, nefropatía y neuropatía entre otras. Es por ello, que al ser la obesidad considerada uno de los mayores factores de riesgo para el desarrollo de DM2, el control

de la ganancia de peso y de la generación de resistencia a la insulina se vuelven de suma importancia para evitar su aparición en el futuro y el establecimiento de sus complicaciones.⁸⁰

Posterior a dar fin a la recopilación de la información presentada anteriormente con el objeto de dar respuesta a la pregunta principal de investigación y al cumplimiento de los objetivos propuestos, se ha logrado analizar y describir las causas fisiopatológicas que provocan el desarrollo del síndrome de resistencia a la insulina en gente joven con diagnóstico de SOP y/o obesidad. El siguiente capítulo expone el análisis general de la importancia de conocer la relación entre estas morbilidades y de realizar el diagnóstico de resistencia a la insulina de manera oportuna.

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

La resistencia a la insulina es una patología endócrina de alta incidencia a nivel mundial que se relaciona ampliamente a enfermedades de carácter crónico como lo son la DM2, la enfermedad cardiovascular, el hígado graso entre otros.⁴ Por lo general, estas enfermedades suelen presentarse en personas adultas, sin embargo, existen otras morbilidades que se relacionan a dicha alteración metabólica cuya aparición se ha documentado principalmente en gente joven, como lo son la obesidad y el síndrome de ovario poliquístico. A lo largo de los años, múltiples investigadores han intentado establecer la relación directa por la cual existe alteración de la sensibilidad periférica a la insulina en dichas enfermedades debido al sustancial aumento de la tasa de prevalencia que se ha registrado de ambas en los últimos años y su efecto directo sobre la salud de los individuos que las padecen a largo plazo.^{5,8}

El síndrome de ovario poliquístico se ha demostrado que se presenta en aproximadamente un 50-70% de la población femenina en edad fértil⁸ y a la vez se ha evidenciado que este se asocia estrechamente al desarrollo de resistencia a la insulina. Los signos clínicos de hiperandrogenismo son un claro hallazgo del efecto que posee la hiperinsulinemia secundaria a la resistencia a la insulina a nivel de la producción aumentada de andrógenos a nivel ovárico.⁴⁵ Prácticamente, toda MEF posee cierto riesgo de desarrollar SOP especialmente aquellas que se encuentran en el inicio de su adolescencia secundario a los diversos cambios hormonales que las acompañan, sin embargo, el diagnóstico oportuno de esta patología no suele ser establecido de manera adecuada sobre todo en esta población donde los criterios suelen variar.⁵⁰

El SOP durante muchos años ha sido manejado por muchos médicos ginecólogos como una enfermedad reproductiva aislada, pero en realidad esta es una morbilidad ampliamente metabólica y endócrina cuyo verdadero problema a largo plazo no es la presencia de hallazgos de imagen correspondientes a SOP sino a las alteraciones hormonales que provoca en la que la padece y el riesgo que esto la predispone a desarrollar si no es tratada de manera oportuna a enfermedades como lo son la DM2. Se ha documentado una prevalencia de DM2 mayor del 80%⁶⁴ y un riesgo cuatro veces mayor de su desarrollo indistintamente del IMC, el cual se hace mayor cuando su aparición es a edades tempranas.⁶⁵ El tratamiento dirigido a dicha población no solo

debería ser el uso de medicamentos específicos para restablecer el patrón menstrual y la morfología ovárica normal, sino también aquellos específicos para mejorar la respuesta del organismo a la insulina endógena.

Respecto a la obesidad, no está de más recalcar el hecho de que en las últimas décadas se ha convertido en lo que se considera una pandemia a nivel mundial y con ello a un alto riesgo a la salud general. Solo en Estados Unidos su prevalencia en la población general se ha triplicado en los últimos años¹⁶ y a nivel mundial ha tomado mayor importancia por el aumento de incidencia en infantes y adolescentes. Tal vez con el tiempo esta se ha vuelto una de las incógnitas de la salud más estudiada con el fin de determinar sus factores predisponentes tanto genéticos como adquiridos y a la vez su efecto directo en el desarrollo de múltiples comorbilidades de carácter irreversible.

Como ha sido expuesto anteriormente, gran parte de la población mundial es diagnosticada ya sea con sobrepeso u obesidad y lo más desalentador de ello, es que al menos en Estados Unidos, 31.7% de la población con sobrepeso la conforman niños y adolescentes de los cuales 16.9% son obesos. Se ha podido demostrar que la presencia de obesidad en edades tempranas se relaciona muy estrechamente al desarrollo de enfermedades crónicas en la vida adulta como lo es la DM2, hipercolesterolemia e HTA.⁷⁰

La obesidad es un tema de gran controversia sobre todo cuando se trata su relación con el síndrome de resistencia a la insulina debido a que diversos estudios han intentado esclarecer cual da origen a cual, sin lograrse hasta el momento resultados certeros al respecto. A pesar de ello, si ha sido posible determinar las posibles alteraciones fisiopatológicas que ejerce la obesidad en el cuerpo que conllevan a última instancia a desarrollar resistencia a la insulina. Una de las más estudiadas y descritas ha sido el daño directo causado a nivel del tejido adiposo y del metabolismo de los ácidos grasos libres y el proceso inflamatorio descontrolado que se genera. Todo ello combinado se convierte en una bomba que incita a la disminución de la sensibilidad de los receptores de insulina periféricos para la captación de dicha hormona y que esta pueda cumplir su función reguladora intracelular.^{5,6}

Como se ha tratado de describir, tanto el SOP como la obesidad poseen el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina e incluso el combinar ambos este incrementa

sustancialmente. Se ha descrito una prevalencia de resistencia a la insulina del 5%, 9%, 31% y 57% en mujeres delgadas sin SOP, en las mujeres delgadas con SOP, en mujeres con obesidad/sobrepeso sin SOP y en mujeres obesas/sobrepeso con SOP respectivamente.⁵⁸ Esto evidencia que el SOP aislado aumenta cerca de un 4% el desarrollo de resistencia a la insulina en MEF, sin embargo el simple hecho de poseer obesidad aumenta el riesgo más de un 25% y al poseer ambas morbilidades este se intensifica más allá del 50%. Esto permite pensar que la obesidad que también puede ser un efecto secundario del SOP exacerba los efectos negativos del SOP en el metabolismo de la insulina.

Es importante recordar que al disminuir la sensibilidad periférica de la insulina, el principal mecanismo compensador para intentar mantener la homeostasis del organismo, es el aumento de la secreción de dicha hormona por las células beta pancreáticas provocando de manera secundaria el hallazgo de laboratorio de hiperinsulinismo, es por ello, que en etapas iniciales de dicha enfermedad pueden no presentarse signos clínicos de resistencia insulínica o de laboratorio, como lo es un resultado normal de glicemia en ayuna, a pesar de que esta ya esté instaurada. En esto radica, la importancia de conocer la relación tan estrecha que mantienen estas entidades debido a que de dicha manera se puede lograr que los médicos tratantes sepan del riesgo que todo paciente con SOP y/o obesidad padece de desarrollar el síndrome de resistencia a la insulina y sus efectos en su salud en la posterioridad para poder generar conciencia del tratamiento oportuno del síndrome de resistencia a la insulina en dicha población a pesar de que este no sea la principal causa que lleva al paciente a consultar.

Cabe resaltar que los métodos HOMA-IR y el clamp euglicémico-hiperinsulinémico han sido los más utilizados en el ámbito de la investigación, no obstante, en el ámbito clínico no se ha logrado establecer un método gold standard que sea fácil de realizar, económico, sensible y específico, por lo cual el diagnóstico en la consulta médica aun no está bien establecido.^{41,42}

La falta de diagnóstico oportuno de la resistencia insulínica puede generar que a largo plazo el mecanismo compensatorio pancreático llegue a tornarse obsoleto provocando de dicha manera el agotamiento de las reservas de insulina beta celulares lo

cual es irreversible y de esta manera progresar en el desarrollo de enfermedades como la tan conocida y prevalente DM2.³ La población joven debe ser un blanco para todo profesional de salud porque demarcan en comienzo temprano de la enfermedad y a la vez esto permite evitar con mayor medida el desarrollo posterior de comorbilidades con gran efecto negativo a la salud y altos costos económicos para quien la padece.^{45,73}

CONCLUSIONES

Tanto en SOP como en la obesidad el origen de la resistencia a la insulina ha sido documentado en alteraciones a nivel de los receptores periféricos de dicha hormona y en el sistema de señalización intracelular de la misma. Poca evidencia se ha recabado respecto a si también existe alteración a nivel genético y transcripcional, sin embargo existen aún pocos estudios al respecto y no es posible descartar dicha idea.

Dentro de la fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico se desarrollan alteraciones moleculares directas sobre la cascada de señalización intracelular de la insulina en los órganos periféricos cuyos mecanismos aún no han sido completamente establecidos.

En la obesidad el principal mecanismo fisiopatológico que genera la disminución a la respuesta periférica a la insulina es la alteración del funcionamiento de los adipocitos y la secundaria pérdida del equilibrio del metabolismo de lípidos y la producción de un proceso pro inflamatorio.

No se han logrado describir o establecer mecanismos protectores para el desarrollo del síndrome de resistencia a la insulina en gente joven con diagnóstico de SOP y/o obesidad sin embargo, se ha documentado que el sobrepeso y la obesidad como comorbilidades del SOP promueven el desarrollo de resistencia a la insulina.

El desarrollo a futuro de DM2 ha sido documentado en pacientes diagnosticados con SOP y/o obesidad principalmente en la vida adulta cuando estas morbilidades se presentan en edades tempranas, no obstante, no han sido realizados estudios que sean capaces de confirmar que el tratamiento del síndrome de resistencia a la insulina en estas patologías puede prevenir la aparición de DM2.

El riesgo de desarrollar el síndrome de resistencia a la insulina en gente joven diagnosticada con SOP y/o obesidad varía respecto a cada individuo según su estilo de vida, factores genéticos y comorbilidades asociadas.

RECOMENDACIONES

Al personal médico la realización del diagnóstico de resistencia a la insulina en pacientes con diagnóstico previo de SOP y obesidad para valorar el inicio del tratamiento dirigido a dicha alteración metabólica.

A los médicos tratantes se les recomienda el trabajo en conjunto entre ginecólogos y endocrinólogos para tratar el síndrome de ovario poliquístico de manera holística que permita una adecuada mejoría a corto plazo y la disminución del riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y comorbilidades a largo plazo.

Se recomienda a diversas instituciones educativas universitarias y entidades de la salud la realización de nuevas investigaciones con el propósito de establecer la prevalencia del síndrome de resistencia a la insulina en SOP y obesidad y su correlación con la edad, el sexo, el estilo de vida y la etnia en la población guatemalteca debido a que no existen estudios actualmente y respecto a la población latina estos suelen ser de carácter escaso.

A investigadores en el campo de salud, la realización de estudios clínicos para establecer métodos de fácil acceso, económicos y con alta especificidad, sensibilidad y reproductibilidad en la consulta clínica.

Al sistema de salud se recomienda la creación de programas dirigidos a la población joven con el fin de disminuir la prevalencia de sobrepeso y obesidad y así el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas irreversibles a largo plazo .

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García Calzado M, Millán Nuñez-Cortés J. Síndrome metabólico. *Medicine* [en línea]. 2005 Sep [citado 5 Abr 2020]; 9(38): 2514-2524. Disponible en: <https://www.medicineonline.es/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=13078623>
2. Lebovitz H. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [en línea]. 2001 Ene [citado 5 Abr 2020]; 109(suppl 2): S135-148. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11460565/>
3. Artunc F, Schleicher E, Weigert C, Frischie A, Stefan N, Häring H-U. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature. *Nat Rev Nephrol* [en línea]. 2016 Dic [citado 5 Abr 2021]; 12(12): 721-737. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27748389/>
4. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes J. Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina: una actualización. *Gac Med Mex* [en línea]. 2017 Mar [citado 7 Abr 2020]; 153: 214-228. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n2/GMM_153_2017_2_214-228.pdf
5. Barazzolini R, Gortan Cappellari G, Ragni M, Nizoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord* [en línea]. 2018 Abr [citado 7 Abr 2020]; 23(2): 149-157. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29397563/>
6. Goossens G. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav* [en línea]. 2008 Mayo [citado 7 Abr 2020]; 94(2):206-218. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18037457/>
7. Hruby A, Hu F. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics* [en línea]. 2015 Jul [citado 20 Abr 2020]; 33(7): 673-689. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc4859313/>
8. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* [en línea]. 2012 Dic

- [citado 21 Abr 2020]; 33(6): 981-1030. Disponible en: <https://academic.oup.com/edrv/article/33/6/981/2354926>
9. Shorakae S, Ranasinha S, Abell S, Lambert G, Lambert E, De Courten B, Teede H. Inter-related effects of insulin resistance, hyperandrogenism, sympathetic dysfunction and chronic inflammation in PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)* [en línea]. 2018 Nov [citado 21 Abr 2020]; 89(5): 628-633. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.13808>
10. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes* [en línea]. 2018 Abr [citado 26 Abr 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650080/>
11. International Diabetes Foundation. Atlas de la diabetes de la fid [en línea]. 9 ed. Bélgica: International Diabetes Foundation; 2019 [citado 26 Abr 2020]. Disponible en: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf
12. Introduction: standards of medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care* [en línea]. 2019 Ene [citado 30 Abr 2020]; 40 Suppl 1: S1-S2. Disponible en: https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S1
13. World Health Organization. Orientation programme on adolescent health for health-care providers. Handout new modules [en línea]. Geneva, Suiza: World Health Organization, 2006 [citado 1 Mayo 2020]. Disponible en: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/pdfs/9241591269_op_handout.pdf
14. Dale Abel E, O'Shea K, Ramasamy R. Insulin resistance: metabolic mechanisms and consequences in the heart. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [en línea]. 2012 Sep [citado 5 Mayo 2020]; 32(9): 2068-2076. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3646067/>

15. Shanik M, Xu Y, Skrha J, Danker R, Zick Y, Roth J. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse?. *Diabetes Care* [en línea]. 2008 Feb [citado 13 Mayo 2020]; 31(suppl 2): S262-S268. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18227495/>
16. Chen S, Jia Y, Woltering S. Neural differences of inhibitory control between adolescents with obesity and their peers. *Int J Obes (Lond)* [en línea]. 2018 Oct [citado 5 Jun 2020]; 42(10): 1753-1761. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/326136083_Neural_differences_of_inhibitory_control_between_adolescents_with_obesity_and_their_peers
17. Hayward R, Selvin E. Screening for type 2 diabetes mellitus [en línea]. Waltham, MA: UpToDateInc; 2021 [citado 7 Jun 2021] Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-type-2-diabetes-mellitus?search=diabetes&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7#H1
18. Dağaçan S, Erbaş O. Insulin structure, function and diabetes models in animals. *JEB Med Sci* [en línea]. 2020 Abr [citado 30 Jun 2020]; 1(3): 96-101. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/348295847_Insulin_Structure_Function_and_Diabetes_Models_in_Animals
19. Tokarz V, MacDonald P, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol* [en línea]. 2018 Jul [citado 5 Jul 2020]; 217(7): 2273-2289. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6028526/>
20. Alarcón C, Wicksteed B, Rhodes C. Regulation of the production and secretion of insulin. *Av Diabetol* [en línea]. 2002 Sep [citado 5 Jul 2020]; 18(3): 168-174. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/242301301_Regulation_of_the_production_and_secretion_of_insulin

21. Kong J, Lasko P. Translational control in cellular and developmental processes. *Nat Rev Genet* [en línea]. 2012, Jun [citado 10 Jul 2020]; 13(6): 383-394. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22568971/>
22. Morimoto M. Mecanismos moleculares que intervienen en la regulación de la síntesis de insulina por glucosa. *Rev Hosp M Gea Glz* [en línea]. 2000 Sep [citado 10 Jul 2020]; 3(3): 118-120. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=10419>
23. Melmed S, Conn P. *Endocrinology: basic and clinical principles* [en línea]. 2 ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2005 [citado 15 Jul 2020]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/293719411_Endocrinology_Basic_and_clinical_principles_Second_edition
24. Newsholme P, Krause M. Nutritional regulation of insulin secretion: implications for diabetes. *Clin Biochem Rev* [en línea]. 2012 Mayo [citado 15 Jul 2020]; 33(2): 35-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3387883/>
25. Fu Z, Gilbert E, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr Diabetes Rev* [en línea]. 2013 Ene [citado 15 Jul 2020]; 9(1): 25-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3934755/>
26. Eleazu C, Charles A, Eleazu K, Achi N. Free fatty acid receptor 1 as a novel therapeutic target for type 2 diabetes mellitus-current status. *Chem Biol Interact* [en línea]. 2018 Jun [citado 20 Jul 2020]; 289: 32-39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29704509/>
27. Petersen M, Shulman G. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev* [en línea]. 2018 Oct [citado 26 Jul 2020]; 98(4): 2133-2223. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6170977/>

28. Posner B. Insulin signalling: the inside story. *Can J Diabetes* [en línea]. 2017 Feb [citado 25 Ago 2020]; 41(1): 108-113. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5272803/>

29. De Meyts P. The insulin receptor and its signal transduction network. En: Feingold K, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, De Herder W, Dhatariya K, et al. *Endotext* [en línea]. South Dartmouth, MA: MDText.com; 2000 [citado 5 Sep 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK378978/>

30. Beale G. Insulin signaling and insulin resistance. *J Investig Med* [en línea]. 2013 Ene [citado 26 Sep 2020]; 61(1): 11-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3640267/>

31. Aji G, Huang Y, Ng M, Wang W, Lan T, Li M, et al. Regulation of hepatic insulin signaling and glucose homeostasis by sphingosine kinase 2. *Proc Natl Acad Sci* [en línea]. 2020 Sep [citado 30 Oct 2020]; 117(39): 24434-24442. Disponible en: <https://www.pnas.org/content/pnas/117/39/24434.full.pdf>

32. Santoreli D, Titchenell P. Resolving the paradox of hepatic insulin resistance. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* [en línea]. 2019 Ene [citado 12 Nov 2020]; 7(2): 447-456. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30739869/>

33. Hayward R, Selvin E. Insulin action [en línea]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [citado 7 Jun 2021] Disponible: <https://www.uptodate.com/contents/insulin-action#topicContent>

34. Vargas E, Joy N, Carrillo M [en línea]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2021 [actualizado 1 Feb 2021; citado 20 Feb 2021]. Biochemistry, insulin metabolic effects [aprox. 5 pant.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525983/>

35. Rosen E. Epigenomic and transcriptional control of insulin resistance. *J Intern Med* [en línea]. 2016 Nov [citado 15 Feb 2021]; 280(5): 443-456. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27739225/>

36. Muniyappa R, Madan R, Feingold K, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, et al. Assessing insulin sensitivity and resistance in humans. En: Feingold K, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, De Herder W, Dhatariya K, et al. Endotext [en línea]. South Dartmouth, MA: MDText.com; 2000 [citado 20 Feb 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905189/>
37. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. Clin Biochem Rev [en línea]. 2005 May [citado 25 Feb 2021]; 26(2): 19-39. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1204764/>
38. Chakraborty C, Priya C, Bandyopadhyay S, Agoramoorthy G. Influence of mirna in insulin signaling pathway and insulin resistance: micro-molecules with a major role in type-2 diabetes. Wiley Interdiscip Rev RNA [en línea]. 2014 Oct [citado 27 Feb 2021]; 5(5): 697-712. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24944010/>
39. McAuley K, Williams S, Mann J, Walker R, Lewis-Barned N, Temple L, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. Diabetes Care [en línea]. 2001 Mar [citado 27 Feb 2021]; 24(3): 460-464. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11289468/>
40. Elahi D. In praise of the hyperglycemic clamp. A method for assessment of beta-cell sensitivity and insulin resistance. Diabetes Care [en línea]. 1996 Mar [citado 28 Feb 2021]; 19(3): 278-286. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8742583/>
41. Tam C, Xie W, Johnson W, Cefalu W, Redman L, Ravussin E. Defining insulin resistance from hyperinsulinemic-euglycemic clamps. Diabetes Care [en línea]. 2012 Jul [citado 2 Mar 2021]; 35(7): 1605-1610. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3379600/>
42. Shashaj B, Luciano R, Contoli B, Morino G, Spreghini M, Rustico C, et al. Reference ranges of homa-ir in normal-weight and obese young Caucasians. Acta Diabetol [en línea]. 2016 Abr [citado 2 Mar 2021]; 53(2): 251-260. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26070771/>

43. Hernández J, Tuero A, Vargas D. Utilidad del índice homa-ir con una sola determinación de insulinemia para diagnosticar resistencia insulínica [en línea]. 2011 Ago [citado 2 Mar 2021]; 22(2): 69-77. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532011000200002
44. Tang Q, Li X, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (homa-ir) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther* [en línea]. 2015 Dic [citado 3 Mar 2021]; 9(6): 380-385. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26781921/>
45. Feldman S, Oberfield S, Peña A. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. *J Endocr Soc* [en línea]. 2016 Ago [citado 3 Mar 2021]; 3(8): 1545-1573. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6676075/>
46. Nilsson E, Benrick A, Kokosar M, Krook A, Lindgren E, Källman T, et al. Transcriptional and epigenetic changes influencing skeletal muscle metabolism in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [en línea]. 2018 Dic [citado 3 Mar 2021]; 103(12): 4465-4477. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30113663/>
47. Wiweko B, Indra I, Susanto C, Natadisastra M, Hestiantoro A. The correlation between serum amh and homa-ir among pcos phenotypes. *BMS Res Notes* [en línea]. 2018 Feb [citado 4 Mar 2021]; 11(1): 114. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29426356/>
48. Zhang D, Yang Z, Li J, Yu J, Wu X. Effect of hyperinsulinaemia and insulin resistance on endocrine, metabolic and fertility outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovulation induction. *Clin Endocrinol (Oxf)* [en línea]. 2019 Sep [citado 4 Mar 2021]; 91(3): 440-448. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31222771/>
49. Li L, Feng Q, Ye M, He Y, Yao A, Shi K. Metabolic effect of obesity on polycystic ovary syndrome in adolescents: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol* [en línea]. 2017 Nov

- [citado 4 Mar 2021]; 37(8):1036-1047. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28657375/>
50. Ramezani F, Amiri M. Polycystic ovary syndrome in adolescents: challenges in diagnosis and treatment. *Int J Endocrinol Metab* [en línea]. 2019 Jul [citado 4 Mar 2021]; 17(3): e91554. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6679603/>
 51. Wolf W, Wattick R, Kinkade O, Olfert M. Geographical prevalence of polycystic ovary syndrome as determined by region and race/ethnicity. *Int J Environ Res Public Health* [en línea]. 2018 Nov [citado 5 Mar 2021]; 15(11): 2589. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30463276/>
 52. Patel S. Polycystic ovary syndrome (pcos), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol* [en línea]. 2018 Sep [citado 5 Mar 2021]; 182: 27-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29678491/>
 53. Azziz R. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* [en línea]. 2006 Mar [citado 7 Mar 2021]; 91(3): 781-785. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/91/3/781/2843261>
 54. Williams T, Mortada R, Porter S. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. *Am Fam Physician* [en línea]. 2016 Jul [citado 7 Mar 2021]; 94(2): 106-113. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27419327/>
 55. Teede H, Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [en línea]. 2018 Ago [citado 7 Mar 2021]; 110(3): 364-379. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033227/>
 56. Diamanti-Kandarakis E, Spritzer P, Sir-Petermann T, Motta A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome through life. *Curr Pharm Des* [en línea]. 2012 Dic [citado 7 Mar 2021]; 18(34): 5569-5579. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22834924/>

57. Cassar S, Misso M, Hopkins W, Shaw C, Teede H, Stepto N. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod* [en línea]. 2016 Nov [citado 10 Mar 2021]; 31(11): 2619-2631. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27907900/>
58. Alebić M, Bulum T, Stojanović N, Duvnjak L. Definition of insulin resistance using the homeostasis model assessment (homa-ir) in ivf patients diagnosed with polycystic ovary syndrome (pcos) according to the rotterdam criteria. *Endocrine* [en línea]. 2014 Nov [citado 10 Mar 2021]; 47(2): 625-630. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24522614/>
59. Amato M, Vesco R, Vigneri E, Ciresi A, Giordano C. Hyperinsulinism and polycystic ovary syndrome (pcos): role of insulin clearance. *J Endocrinol Invest* [en línea]. 2015 Dic [citado 11 Mar 2021]; 38(12): 1319-1326. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26294351/>
60. Angelino M, Febres F, Molina R, Francis M. Etiopatogenia del síndrome de ovario poliquístico. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab* [en línea]. 2007 Oct [citado 11 Mar 2021]; 5(3): 9-15. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102007000300004&Ing=es
61. Venkatesan A, Dunaif A, Corbould A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. *Recent Prog Horm Res* [en línea]. 2001 Ene [citado 15 Mar 2021]; 56: 295-308. Disponible en: https://www.endocrine.org/~media/endosociety/files/ep/rphr/56/rphr_vol_56_ch_14_in_sulin_resistance_in_polycystic_ovary.pdf
62. Goodman N, Cobin R, Futterweit W, Glueck J, Legro R, Carmina E, et al. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - part 2. *Endocr Pract* [en línea]. 2015 Dic [citado 18 Mar 2021]; 21(12): 1415-1426. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26642102/>

63. Macut D, Bjekić-Macut J, Rahelić D, Doknić M. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* [en línea]. 2017 Ago [citado 19 Mar 2021]; 130: 163-170. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28646699/>
64. Sirmans S, Pate K. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* [en línea]. 2013 Dic [citado 20 Mar 2021]; 6: 1-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3872139/>
65. Rodgers R, Avery J, Moore V, Davies M, Azziz R, Stener-Victorin E, et al. Complex diseases and co-morbidities: polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Endocr Connect* [en línea]. 2019 Mar [citado 25 Mar 2021]; 8(3): R71-R75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763275/>
66. Purnell J. Definitions, classification, and epidemiology of obesity. En: Feingold K, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, De Herder W, Dhatariya K, et al. *Endotext* [en línea]. South Dartmouth, MA: MDText.com; 2000 [citado 25 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/>
67. Omer T. The causes of obesity: an in-depth review. *Adv Obes Weight Manag Control* [en línea]. 2020 Jul [citado 28 Mar 2021]; 10(3): 90-94. Disponible en: <https://medcraveonline.com/AOWMC/the-causes-of-obesity-an-in-depth-review.html>
68. Nishida C, Borghi E, Branca F, De Onis M. Global trends in overweight and obesity. In: Romieu I, Dossus L, Willett WC, editors. *Energy balance and obesity* [en línea]. Lyon [Francia]: International Agency for Research on Cancer; 2017 [citado 28 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565817/>
69. Andolfi C, Fisichella P. Epidemiology of obesity and associated comorbidities. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* [en línea]. 2018 Ago [citado 28 Mar 2021]; 28(8): 919-924. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30010474/>
70. Thota P, Pérez-López F, Benites-Zapata V, Pasupuleti V, Hernández A. Obesity-related insulin resistance in adolescents: a systematic review and meta-analysis of

- observational studies. *Gynecol Endocrinol* [en línea]. 2017 Ene [citado 1 Abr 2021]; 33(3): 1-6. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/312573170_Obesity-related_insulin_resistance_in_adolescents_a_systematic_review_and_meta-analysis_of_observational_studies
71. Endalifer M, Diress G. Epidemiology, predisposing factors, biomarkers, and prevention mechanism of obesity: a systematic review. *J Obes* [en línea]. 2020 Mayo [citado 1 Abr 2021]; 2020: 1-8. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/job/2020/6134362/>
72. Lee S, Ahn M, Choi Y, Kim S, Kim S, Cho W. Comparison of different criteria for the definition of insulin resistance and its relationship to metabolic risk in children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* [en línea]. 2020 Dic [citado 3 Abr 2021]; 25(4): 227-233. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7788347/>
73. Aguilar M, González-Jiménez E, Antelo A, Perona J. Insulin resistance and inflammation markers: correlations in obese adolescents. *J Clin Nurs* [en línea]. 2013, Jul [citado 3 Abr 2021]; 22(13-14): 2002-2010. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23216620/>
74. Fazanaro N, Bechere M, De Melo M, Marques R, Tess B. Fasting insulin resistance affects the prevalence of metabolically healthy obesity in brazilian adolescents. *Acta Pediatr* [en línea]. 2019 Jul [citado 3 Abr 2021]; 108(7): 1295-1302. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30536824/>
75. Bitew Z, Alemu A, Ayele E, Tenaw Z, Alebel A, Worku T. Metabolic syndrome among children and adolescents in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* [en línea]. 2020 Oct [citado 5 Abr 2021]; 12: 93. Disponible en: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-020-00601-8>

76. Kang Y, Kim J, Joung K, Lee J, You B, Choi M. The roles of adipokines, proinflammatory cytokines, and adipose tissue macrophages in obesity-associated insulin resistance in modest obesity and early metabolic dysfunction. PLoS One [en línea]. 2016 Abr [citado 5 Abr 2021]; 11(4): e0154003. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27101398/>
77. Sears B, Perry M. The role of fatty acids in insulin resistance. Lipids Health Dis [en línea]. 2015 Sep [citado 10 Abr 2021]; 14: 121. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4587882/>
78. Yazıcı D, Sezer H. Insulin resistance, obesity and lipotoxicity. Adv Exp Med Biol [en línea]. 2017 Ene [citado 20 Abr 2021]; 960:277-304. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28585204/>
79. Chobot A, Górowska-Kowolik K, Sokołowska M, Jarosz-Chobot P. Obesity and diabetes-not only a simple link between two epidemics. Diabetes Metab Res Rev [en línea]. 2018 Oct [citado 20 Abr 2021]; 34(7): e3042. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29931823/>
80. Riobó P. Obesity and diabetes. Nutr Hosp [en línea]. 2013 Sep [citado 26 Abr 2021]; 28; Suppl 5: 138-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24010754/>
81. Bhupathiraju S, Hu B. Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications. Circ Res [en línea]. 2016 Mayo [citado 27 Abr 2021]; 118(11): 1723-1735. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27230638/>

ANEXOS

Anexo 1

Matriz consolidativa de descriptores y operadores lógicos utilizados

Buscadores	Terminos utilizados y operadores lógicos	
	Español	Ingles
Hinari	Resistencia a la insulina AND síndrome de ovario poliquístico OR obesidad	Insulin resistance AND polycystic ovary syndrome OR obesity
	Resistencia a la insulina AND adolescentes OR gente joven	Insulin resistance AND adolescents OR young people
	Síndrome de ovario poliquístico AND adolescentes	Polycystic ovary syndrome AND adolescents
	Diabetes mellitus AND síndrome de ovario poliquístico OR obesidad	Diabetes mellitus AND PCOS OR obesity
Pubmed		MeSH Terms: Insulin Subheading: Physiology
	Resistencia a la insulina fisiopatología AND síndrome de ovario poliquístico	Insulin resistance physiopathology AND PCOS
	Resistencia a la insulina fisiopatología AND obesidad	Insulin resistance physiopathology AND obesity
		Mesh Terms: Insulin resistance Subheading: diagnosis methods
		Mesh Terms: PCOS Subheading: diagnosis criteria
Google Scholar	Resistencia a la insulina AND síndrome de ovario poliquístico OR obesidad	Insulin resistance AND polycystic ovary syndrome OR obesity

Fuente: Construcción propia

Anexo 2

Matriz consolidativa de artículos utilizados según tipo de estudio

Matriz del tipo de artículos utilizados según tipo de estudio		
Tipo de Estudio	Término Utilizado	Total de artículos
Todos los artículos o estudios	No filtrados	52,517
Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados	"monograph" [DeCS]	2904
Ensayos clínicos controlados	"monograph" [MeSH]	3,979
Revisión sistemática de estudios de cohorte	"electronic thesis" [DeCS]	0
Estudio individual de cohortes de baja de calidad		0
Revisión sistemática de casos y controles	"Systematic Review" [MeSH]	615
Estudio individual de casos y controles	"comparative study" [MeSH]	5,953
Serie de casos, estudios de casos y controles de baja calidad		0

Fuente: Adaptación propia de Ríos-Guzmán RE, USAC, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala ¿Cómo elaborar una monografía? 2021

Anexo 3

Criterios diagnósticos de SOP en adolescentes

Criterios Diagnósticos

Amsterdam criteria (2012)^a

- Oligoovulación o anovulación
- Signos clínicos/bioquímicos de hiperandrogenismo
- Ovarios poliquísticos en ultrasonido

Endocrine Society criteria (2013)^b

- Oligomenorrea
- Hiperandrogenismo clínico o/y hiperandrogenemia

Pediatric Endocrine Society criteria (2015)

Patrón anormal de sangrado uterino

- a. Anormal para la edad o la edad ginecológica
- b. Síntomas persistentes por 1-2 años

Evidencia de hiperandrogenismo

- a. Elevación persistente de la testosterona
- b. Hirsutismo moderado-severo como evidencia clínica
- c. Hirsutismo moderado-severo o acné vulgaris inflamatorio moderado-severo

^a Requiere de los tres criterios de Rotterdam para hacer el diagnóstico de SOP en adolescentes

^b Requiere ambos criterios NIH para hacer diagnóstico de SOP en adolescentes

Fuente: Adaptada de diagnostic criteria for PCOS in adolescents from Ramezani F et al.⁵⁰

Anexo 4

Siglarlo

ACC	Acetil-CoA carboxilasa
ACS	Enzima acil-CoA sintetasa
ADA	American Diabetes Association
ADP	Adenosin-5-difosfato
AGL	Ácidos grasos libres
AMH	Hormona anti-Mülleriana
ARNm	ARN mensajero
Ca ²⁺	Iones calcio
cAMP	AMP cíclico
CASP	Critical Appraisal Skills Program
CEBM	The Center for Evidence-Based Medicine
CMRF	No cardiometabolic risk factors
CPT-1	Carnitina palmitoil transferasa 1
Da	Daltones
DAG	Diacil glicerol
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
ECV	Evento cerebro vascular
ED ₅₀	Concentración requerida para una respuesta máxima del 50%
eNOS	Enzima sintasa de óxido nítrico endotelial
ER	Retículo endoplasmático
ESHRE/ASMR	European Society of Human Reproductive and Embriology/American Society for Reproductive Medicine
FFAR-1	Free fatty acid receptor-1
FID	Federación Internacional de la Diabetes
FSH	Hormona folículo estimulante
GFHS	Globulina de fijación de hormonas sexuales
GLUT	Transportador de glucosa
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina humana
GSK-3β	Glucógenosintasa quinasa 3 beta
HOMA-IR	Homeostasis model assessment index
HPO	Eje hipotálamo-pituitaria-ovárico
HTA	Hipertensión arterial
IGF-I	Factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I
IMC	Índice de masa corporal
IMGD	Depósitos de glucosa mediados por la insulina
INS	Single insuline gene
IP 3	Inosito 1,4,5-tifosfato
JNK	c-Jun NH ₂ -terminal kinasa
K ⁺	Iones potasio
K _{ATP}	Canales de potasio dependientes de ATP
LH	Hormona luteinizante
MAPK/Ras	Vía de las cinasas activadas por mitógeno/Ras
MCRI	Tasa de eliminación metabólica de la insulina
MEF	Mujeres en edad fértil
NIH	National Institutes of Health

NO	Óxido nítrico
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAR	Population Attributable Risk
Péptido C	Péptido conector
PERk	Cinasa de proteína del retículo parecida a las cinasas activada por el ARN de doble cadena
PKB	Proteína cinasa B
PKC	Proteína cinasa C
PKD1	Proteína cinasa D1
PLC	Phospholipase C
PTEN	Homólogo de la fosfatasa y tensina
PTP-1B	Fosfatasa de fosforitasinasas 1B
Re	Receptores de estrógenos
Rey	Receptores de estrógeno de la membrana
Rea / Reβ	Receptores de estrógeno nucleares
RI	Receptor de insulina
ROS	Especies reactivas de oxígeno
Ser/Thr	Residuos de seronina/treonina
SOCS	Proteína de señalización de citocinas
SOP	Síndrome de ovario poliquístico
TAG	Triacilglicerol
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
Tyr	Residuos de tirosina cinasa
UPR	Respuesta a las proteína mal plegadas
WHO-II	World Health Organization-II