

Premio Dr. Eduardo Lombardi 2016: Obesidad abdominal, insulinoresistencia y marcadores de inflamación en mujeres hiperandrogénicas

Dr. Eduardo Lombardi award 2016: Abdominal obesity, insulin resistance and inflammation markers in hyperandrogenic women

Patricia Maidana¹, Yamile Mocarbel², Analy Fritzler¹, Diego González¹, Mónica Rosales¹, Maricela Villanueva², Bibiana Fabre¹, Graciela A. de Cross², Viviana Mesch¹

¹ Área Endocrinología, Departamento de Bioquímica Clínica, INFIBIOC, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), CABA, Argentina

² División Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín (UBA), CABA, Argentina

Contacto de la autora: Viviana Mesch

E-mail: vmesch@ffyba.uba.ar

Correspondencia: Departamento de Bioquímica Clínica, INFIBIOC, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA

Recibido: 08/06/16. Aceptado: 08/08/16

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflicto de interés

Resumen

Objetivo: establecer posibles asociaciones entre obesidad abdominal, insulinoresistencia (IR) y marcadores de inflamación en mujeres hiperandrogénicas.

Metodología: en 50 mujeres hiperandrogénicas y 29 controles sanas se determinó testosterona total (Tot), SHBG, insulina, triglicéridos, proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) y adiponectina. Se calcularon el índice HOMA, el índice de andrógenos libres (FAI), el índice de masa corporal (IMC) y el producto de acumulación lipídica (LAP). Se midió la circunferencia de cintura (CC) como indicador de obesidad abdominal. Análisis estadístico: se realizó utilizando los programas SPSS 19 y GraphPad Prism 3.

Resultados: las mujeres hiperandrogénicas mostraron mayores valores de IMC, CC, Tot, FAI, insulina, HOMA, PCR-us y LAP que las controles, y menores niveles de SHBG y adiponectina. Al corregir por IMC y CC, la diferencia en adiponectina permaneció significativa ($p=0,014$; $RR=0.781$; $IC95\% [0.600-0.946]$), pero se perdió significación en los niveles de PCR ($p=0,303$; $RR=1.131$; $IC95\% [0.895-1.428]$). PCR-us se asoció positivamente con FAI, insulina, HOMA, IMC y CC, y negativamente con SHBG. Asimismo LAP correlacionó positivamente con insulina, HOMA y PCR-us, y negativamente con adiponectina.

Conclusiones: las correlaciones halladas entre LAP y los parámetros de IR, adiponectina y PCR confirmarían datos publicados que lo proponen como buen indicador de complicaciones metabólicas y sería útil su determinación en hiperandrogenismo. Si bien PCR se asoció positivamente con FAI y las mujeres hiperandrogénicas presentaron mayores niveles de PCR que las controles, evidenciando mayor grado de inflamación, la diferencia pierde significación al corregir por IMC y CC. Esto sugiere que el sobrepeso y la obesidad abdominal influirían en las variaciones de PCR en mujeres con hiperandrogenismo.

Palabras clave: hiperandrogenismo, obesidad abdominal, insulinoresistencia, marcadores de inflamación.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2016; Vol. XXIII N° 2 Diciembre de 2016: 45-51

Abstract

Objectives: to establish the relationships between abdominal obesity, insulin resistance and inflammation markers in hyperandrogenic women.

Methods: in 50 hyperandrogenic women and 29 healthy controls total testosterone (To), SHBG, insulin, triglycerides, high sensitive C reactive protein (hs-CRP) and adiponectin levels were determined. HOMA, free androgen index (FAI), body mass index (BMI), and the lipid accumulation product (LAP) were calculated; waist circumference (WC) was measured as an indicator of abdominal obesity.

Results: hyperandrogenic women showed higher BMI, WC, To, FAI, insulin, HOMA, hs-CRP and LAP index than controls, as well as lower SHBG and adiponectin levels. The difference in adiponectin remained significant after adjusting by BMI and WC ($p=0.014$; $RR=0.781$; $IC95\% [0.600-0.946]$) but differences between CRP levels were lost ($p=0.303$; $RR=1.131$; $IC95\% [0.895-1.428]$). hs-CRP was positively associated with FAI, insulin, HOMA, BMI and WC and negatively with SHBG. Additionally, LAP index showed a positive correlation with insulin HOMA and hs-CRP and correlated negatively with adiponectin.

Conclusions: correlations found between LAP and insulin resistance parameters, adiponectin, and CRP levels confirm published data suggesting its use as a good indicator of metabolic complications in hyperandrogenism. Although CRP levels were positively associated with FAI and CRP was higher in hyperandrogenic women, showing a greater degree of inflammation, this difference is lost after adjusting by BMI and WC. This fact suggests that overweight and abdominal obesity influence CRP changes in hyperandrogenic women.

Key words: hyperandrogenism, abdominal obesity, insulin resistance, inflammation markers.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2016; Vol. XXIII N° 2 Diciembre de 2016: 45-51

INTRODUCCIÓN

El hiperandrogenismo es una alteración endocrinológica habitual en mujeres en edad reproductiva. Frecuentemente cursa con trastornos metabólicos como dislipemia, intolerancia a la glucosa e insulinoresistencia^{1,2}. El exceso de andrógenos se correlaciona también con un incremento de grasa abdominal³, con alteraciones funcionales en el tejido adiposo, pudiendo causar hipertrofia de los adipocitos condición que también se relaciona con insulinoresistencia e hiperinsulinemia y un perfil lipídico-lipoproteico aterogénico^{4,5}. La obesidad abdominal es considerada un estado de inflamación crónica de bajo grado, con niveles alterados de marcadores de inflamación y adipocitoquinas⁶, y esta condición se asociaría también a la dislipemia y a la resistencia a la insulina. Niveles incrementados de insulina se asocian a su turno con una disminución de proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo cual resulta en un aumento de la testosterona biológicamente activa y favorece la deposición de grasa abdominal con las consecuencias metabólicas ya mencionadas.

La adiponectina, una proteína secretada por los adipocitos, induce la síntesis de insulina y tiene acciones antiaterogénicas y antiinflamatorias. Sus niveles plasmáticos se encuentran disminuidos en diferentes estados relacionados con insulinoresistencia como la diabetes, enfermedad cardiovascular e hipertensión⁷. Los datos de la literatura acerca de la relación entre adipocitoquinas y andrógenos son contradictorios. En el caso del síndrome de ovario poliquístico (SOP), la causa más frecuente de hiperandrogenismo en la mujer⁸, algunos estudios describen concentraciones similares de adiponectina en mujeres con SOP y mujeres controles pareadas por índice de masa corporal⁹, mientras que otros reportan niveles menores en mujeres hiperandrogénicas y SOP¹⁰.

Con respecto a la proteína C reactiva (PCR), un clásico marcador de inflamación, algunos autores encontraron una relación inversa con los niveles de andrógenos¹¹, mientras que otros demostraron una asociación con SHBG pero no con testosterona¹².

Considerando la relación entre la obesidad abdominal y la insulinoresistencia con el exceso de andrógenos, sería importante encontrar marcadores de riesgo metabólico que permitan prevenir las comorbilidades en mujeres hiperandrogénicas^{13,14}. Teniendo en cuenta que el incremento de triglicéridos ha sido considerado como un marcador secundario de riesgo cardiovascular, algunos autores proponen el uso del producto de acumulación lipídica (LAP, por

su sigla en inglés) como un indicador de alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, diabetes y otras comorbilidades de la insulinoresistencia^{15,16}. El índice LAP se calcula a partir de la medida de la circunferencia de cintura y el valor de los triglicéridos plasmáticos. Wiltgen et al.¹⁶ encontraron que un índice LAP $\geq 34,5$ cm.mmol/L presenta una mayor sensibilidad y especificidad para detectar un estado de insulinoresistencia que el uso del índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de cintura.

Teniendo en cuenta las consideraciones previas, el objetivo de este estudio es establecer las relaciones entre la obesidad abdominal, la insulinoresistencia y los marcadores de inflamación en mujeres hiperandrogénicas.

SUJETOS Y MÉTODOS

Pacientes

Se estudiaron 50 mujeres hiperandrogénicas atendidas en la División de Endocrinología del Hospital de Clínicas José de San Martín. Se incluyeron en el estudio mujeres de entre 18 y 67 años con diagnóstico de hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, cuyo consumo de alcohol no superara los 10 g/día y no fumadoras. Se consideraron los siguientes criterios de exclusión: tratamiento con anticonceptivos orales, corticoides, terapia de reemplazo hormonal, drogas hipolipemiantes y/o antihipertensivas en los tres meses previos a su ingreso al estudio, embarazo, diabetes, enfermedad renal o hepática, tumores hormono dependientes conocidos o sospechados, sangrado vaginal de etiología desconocida, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, procesos tromboembólicos y variaciones de peso mayores de 5% en los últimos seis meses. Asimismo se estudió un grupo de 29 mujeres controles sanas mayores de 18 años, con ciclos menstruales regulares, sin tratamiento farmacológico (incluyendo anticonceptivos), no fumadoras y con consumo de alcohol no superior a 10 g/día. Todas las participantes brindaron su consentimiento informado y el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas José de San Martín y por el Comité de Ética de la Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA).

Medidas biométricas

En todas las participantes se registraron el peso y la altura para el cálculo del índice de masa corporal (IMC: peso/altura²) y se midió la circunferencia de cintura (CC) como indicador de obesidad abdominal.

Estudios bioquímicos

A las mujeres con ciclos menstruales conservados se les extrajo sangre entre el tercer y quinto día del ciclo mientras que a aquellas que se encontraban en amenorrea se les realizó una extracción al azar. Todos los parámetros fueron evaluados en sangre obtenida luego de 12 hs de ayuno y se efectuaron las siguientes determinaciones: testosterona total (Tot) por radioinmunoensayo (RIA) (DIA Source ImmunoAssays SA), límite de detección 0,05 ng/ml, coeficientes de variación (CV) intraensayo (CVi) entre 3,3 y 4,6% y coeficientes de variación entreensayo (CVe) entre 4,8 y 6,2%; SHBG por quimioluminiscencia en autoanalizador Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics SA), sensibilidad analítica 0,2 nmol/L, CVi entre 4,1 y 7,7%, CVe entre 5,8 a 13% para todo el rango de concentraciones estudiado en todos los casos; glucosa y triglicéridos (TG) por método enzimático colorimétrico (Roche Diagnostic Corporation, Indianapolis, USA) en Cobas 6000, Módulo 501. Se midieron los niveles de adiponectina por ELISA (DIA Source ImmunoAssays SA), sensibilidad analítica 0,6 ng/ml, CV intraensayo entre 2,3 y 4,7%, CV entreensayo entre 5,7 y 6,7%, para todo el rango de concentraciones analizado. La insulina se determinó por ensayo inmunoradiométrico (DIA Source ImmunoAssays SA), sensibilidad analítica 1 uUI/ml, CV% menor del 6,5%. Se evaluó insulinoresistencia a través del índice HOMA: $\text{insulina mUI/L} \times \text{glucosa mmol/L} / 22,5$. La proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) se midió por inmunoturbidimetría en un autoanalizador Cobas 6000 (Roche Diagnostic Corporation, Indianapolis, USA), sensibilidad analítica 0,3 mg/L, CV% menor del 8,4%. Se calculó del índice de andrógenos libres (FAI, por su sigla en inglés): $\text{To}/\text{SHBG} \times 100$ y el producto de acumulación lipídica (índice LAP) fue determinado mediante la fórmula: $[\text{cintura (cm)} - 58] \times \text{triglicéridos (mmol/L)}$, como fue previamente reportado¹⁵.

Análisis estadístico

Para evaluar las diferencias entre grupos se utilizaron métodos paramétricos (test t de Student) o no-paramétricos (test de Mann-Whitney) según la distribución de los datos. Se analizaron correlaciones entre parámetros mediante test de Spearman y se implementó regresión logística binaria para evaluar la probabilidad de que un evento (hiperandrogenismo) ocurra en asociación con otros factores luego de realizar las correcciones pertinentes. Valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Se utilizaron los programas SPSS, versión 19 y GraphPad Prism 3.0.

RESULTADOS

Las mujeres hiperandrogénicas mostraron mayores valores de IMC, CC, Tot, FAI, insulina, HOMA, PCR-us e índice LAP. Considerando este último parámetro, el valor de la mediana en el grupo de estudio fue mayor de 34,5, el valor de corte establecido por Wiltgen et al.¹⁶ para identificar pacientes insulinoresistentes. Por el contrario, los niveles de SHBG y adiponectina fueron menores que en el grupo control (Tabla 1).

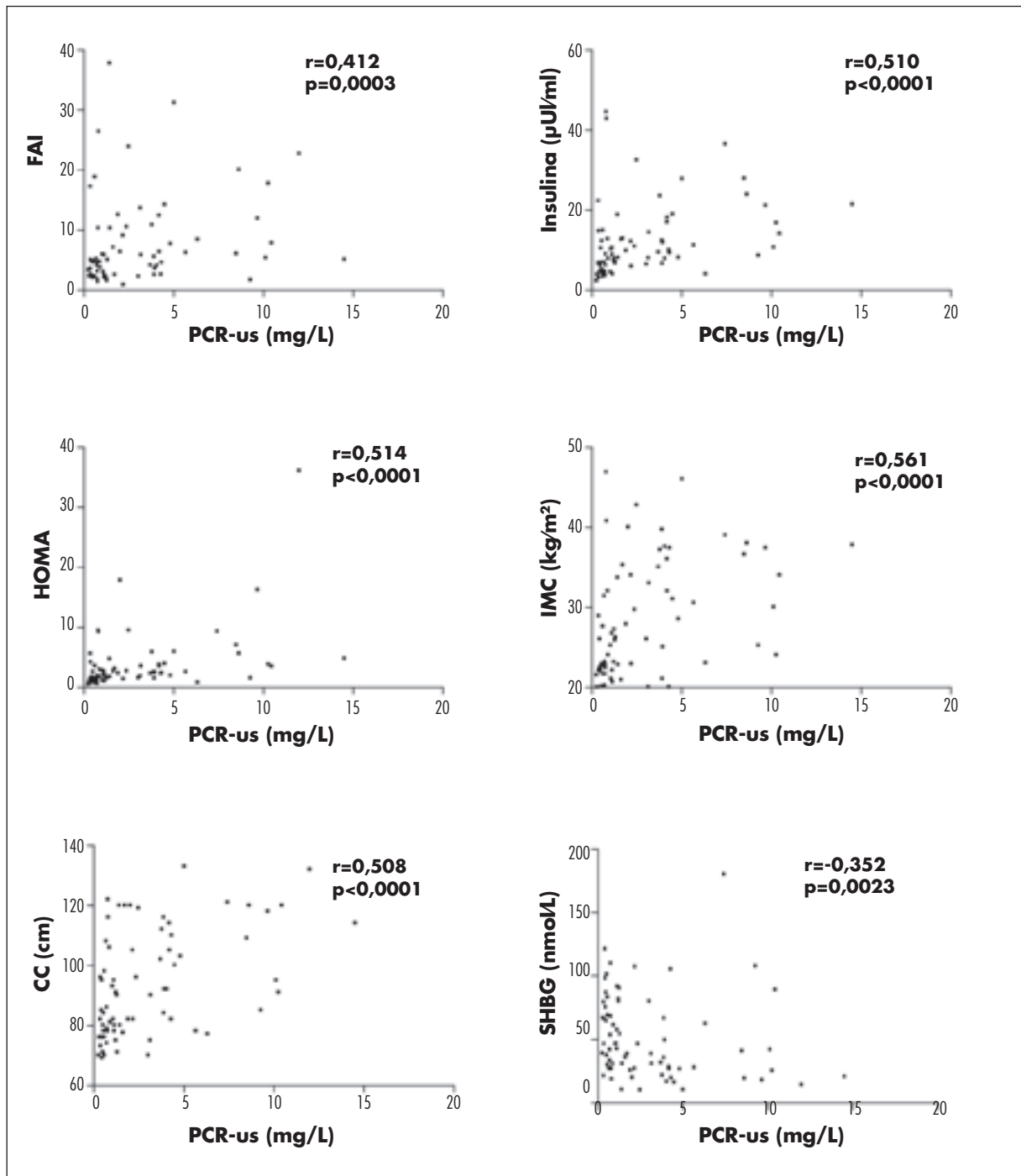
Para evaluar la influencia del IMC y la CC en los niveles de adiponectina y PCR en ambos grupos, se realizó un análisis de regresión logística binaria y se encontró que la diferencia en los niveles de adiponectina permanecía significativa al ajustar por estos parámetros ($p=0,014$; $RR=0,781$; $IC95\% [0,600-0,946]$). Sin embargo, se perdió significación en los niveles de PCR luego de realizar esta corrección ($p=0,303$; $RR=1,131$; $IC95\% [0,895-1,428]$).

La PRC-us correlacionó positivamente con FAI, insulina, HOMA, IMC y CC y negativamente con SHBG (Figura 1), mientras que el índice LAP correlacionó positivamente con insulina, HOMA y PCR-us y negativamente con adiponectina (Figura 2).

	Hiperandrogénicas	Controles	P
IMC (kg/m ²)	29,8 (23,0-37,3)	22,9 (21,6-26,0)	0,0007
CC (cm)	97,5 (79,0-116,0)	82,0 (77,0-90,0)	0,0013
Tot (ng/ml)	0,72 (0,58-1,00)	0,49 (0,39-0,52)	<0,0001
SHBG (nmol/L)	30,8 (21,2-53,7)	64,4 (38,0-88,6)	0,0004
FAI	6,3 (5,0-13,1)	2,4 (2,1-3,8)	<0,0001
Insulina (μUI/ml)	12,7 (7,8-21,2)	6,8 (4,6-9,1)	<0,0001
HOMA	3,46 (1,63-5,74)	1,51 (1,02-2,11)	<0,0001
PCR-us (mg/L)	2,1 (0,79-4,94)	1,08 (0,58-3,11)	0,024
Adiponectina (μg/ml)	9,9±4,7	16,0± 5,1	0,0003
LAP (cm.mmol/L)	44,0 (20,1-73,4)	18,2 (13,1-24,4)	0,0005

IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; Tot: testosterona total; SHBG: proteína transportadora de hormonas sexuales; FAI: índice de andrógenos libres; PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible; LAP: producto de acumulación lipídica.

Tabla 1: Parámetros antropométricos, perfil androgénico y metabólico, adiponectina y PCR en las mujeres estudiadas. Resultados expresados como media ± desvío estándar o mediana (rango) según la distribución de los datos.



FAI: índice de andrógenos libres; IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; SHBG: proteína transportadora de hormonas sexuales.

Figura 1: Correlaciones entre PCR-us (proteína C reactiva ultrasensible) y diferentes parámetros.

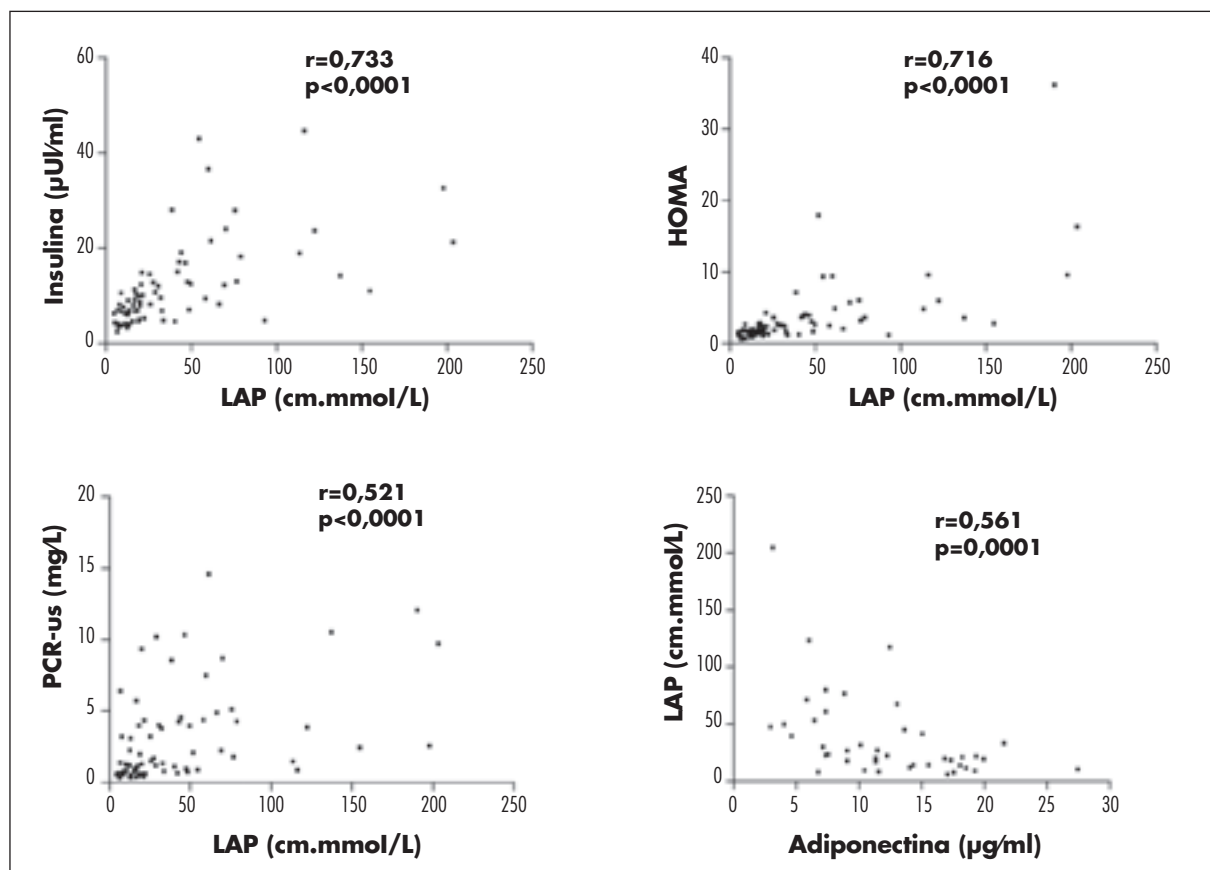


Figura 2: Correlaciones entre índice LAP (producto de acumulación lipídica) y diferentes parámetros. PCR-us (proteína C reactiva ultrasensible).

DISCUSIÓN

En este estudio nuestro propósito fue analizar las posibles asociaciones entre obesidad abdominal, insulinoresistencia y marcadores de inflamación en mujeres hiperandrogénicas.

Encontramos menores niveles de adiponectina en mujeres hiperandrogénicas en comparación con el grupo control, de acuerdo con otros autores^{7,10}. Como se mencionó en la introducción, hay discrepancias en la literatura en cuanto a la relación entre adiponectina y testosterona. Glinborg et al.¹⁷ encontraron una asociación positiva entre estos parámetros en pacientes con SOP independientemente del IMC, la circunferencia de cintura y la masa grasa total, sin embargo los niveles de adiponectina fueron menores en las pacientes hirsutas con SOP que en las controles pareadas por peso corporal. En contraste, otros autores hallaron una relación inversa¹⁸. De acuerdo con nuestros hallazgos, Wildman et al.¹⁹ detectaron que mayores niveles de testosterona y menores niveles de SHBG en mujeres de mediana edad se asocian con menores niveles de adiponectina de alto peso molecular,

independientemente de los valores de masa grasa y circunferencia de cintura. Se ha descrito la presencia de receptores de andrógenos tanto en adipocitos como pre-adipocitos, sugiriendo que podría haber un efecto regulatorio entre la testosterona y las hormonas del tejido adiposo²⁰. La densidad de los receptores de andrógenos en el tejido visceral es mayor que la del tejido adiposo subcutáneo. Dado que el tejido adiposo visceral secreta adipocitoquinas pro-inflamatorias en mayor cantidad y adiponectina en menor cantidad que el tejido adiposo subcutáneo²¹, la unión de la testosterona a los receptores del tejido adiposo visceral podría ocasionar alteraciones en el perfil de secreción de este tejido. Más aún, Xu et al.²² demostraron por primera vez que la testosterona reduce selectivamente los niveles circulantes de adiponectina de alto peso molecular inhibiendo su secreción por los adipocitos y este hecho podría explicar en parte por qué los hombres tienen mayor riesgo de insulinoresistencia y aterosclerosis que las mujeres.

Estudiando diferentes poblaciones, Yasar et al.²³ describieron que los niveles séricos de adiponecti-

na eran menores en adolescentes con SOP, siendo esta reducción independiente del IMC. Riestra et al.²⁴ obtuvieron una conclusión similar al hallar una correlación negativa entre la adiponectina y el índice de andrógenos libres, independientemente del IMC y la masa grasa en la misma población.

Con respecto a la PCR, algunos autores describen valores altos en pacientes con SOP, también relacionados a insulinoresistencia^{25,26}. Se ha demostrado que el tratamiento con metformina en estas mujeres disminuye los niveles de PCR¹¹. En nuestro estudio, al igual que en otros^{27,28}, las concentraciones de PCR fueron más altas en las pacientes que en las controles lo cual evidenció un mayor grado de inflamación. Además, los niveles de PCR mostraron una asociación negativa con SHBG y positiva con FAI. Sin embargo, luego de realizar una regresión logística binaria considerando el IMC y la circunferencia de cintura, la diferencia en las concentraciones de PCR entre controles y pacientes dejó de ser significativa. Este hecho sugiere que el sobrepeso y la obesidad abdominal serían los factores determinantes de las variaciones de PCR en mujeres con exceso de andrógenos. De acuerdo con los resultados de Lee et al.²⁹, en este trabajo también encontramos una correlación significativa positiva entre PCR y los índices HOMA y LAP.

Como se mencionó en la introducción, el índice LAP se describió como un indicador de insulinoresistencia y riesgo cardiovascular^{15,16} reflejando la sobreacumulación lipídica más que el exceso de peso como describe el IMC¹⁵. En nuestro estudio no sólo el índice LAP fue significativamente más alto en mujeres hiperandrogénicas que en las controles, sino que de acuerdo con estos autores, encontramos que el LAP correlacionó con la insulina y el índice HOMA. Además el índice LAP mostró una correlación negativa con adiponectina, la cual también está disminuida en estados de insulinoresistencia.

En conclusión, las correlaciones halladas entre el índice LAP y los parámetros de insulinoresistencia, como así también con adiponectina y PCR, confirmarían datos de la bibliografía que lo proponen como un buen indicador de complicaciones metabólicas y sería de utilidad en pacientes hiperandrogénicas.

El presente trabajo fue realizado con fondos otorgados por la Universidad de Buenos Aires (subsidió UBACYT-IC 20720120200028).

REFERENCIAS

1. Sutton-Tyrrell K, Wildman R, Matthews K, Chae C, Lasley B, Brockwell S, et al. Sex-hormone binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal women enrolled in the Study of Women Across the Nation (SWAN). *Circulation* 2005; 111: 1242-1249.
2. Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Genazzani AR. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome showing different phenotypes have a different metabolic profile associated with increasing androgen levels. *Fertil Steril*. 2009; 92: 626-634.
3. Kalish G, Barrett-Connor E, Laughlin G, Gulanski BI. Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1646-52.
4. Barber TM, Franks S. Adipocyte biology in polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 373: 68-76.
5. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med* 2003; 14:101-106.
6. Repaci A, Gambiner A, Pasquali R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335: 30-41.
7. Toulis KA, Goulis DG, Farmakiotis D, Georgopoulos NA, Katsikis I, Tarlatzis BC, et al. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 297-307.
8. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 453-62.
9. Lecke SB, Morsch DM, Spritzer PM. Association between adipose tissue expression and serum levels of leptin and adiponectin in women with polycystic ovary syndrome. *Genet Mol* 2013; Res 12: 4292-4296.
10. Li S, Huang X, Zhong H, Peng Q, Chen S, Xie Y, et al. Low circulating adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: an updated meta-analysis. *Tumour Biol* 2014; 35: 3961-3973.
11. Diamanti-Kandarakis E, Paterakis T, Alexandraki K, Piperi C, Aessopos A, Katsikis I, et al. Indices of low grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome and beneficial effect of metformin. *Hum Reprod* 2006; 21: 1426-1431.
12. Gannagé-Yared MH, Chedid R, Abs L. Relation between androgens and cardiovascular risk factors in a young population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 74:720-725.
13. Spritzer PM. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011; 58: 182-187.
14. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction* 2015; 149: R219-R227.
15. Kahn HS. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord* 2015; 5: 26.
16. Wiltgen D, Benedetto IG, Mastella LS, Spritzer PM. Lipid accumulation product index: a reliable marker of cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009; 24: 1726-1731.