

Entre hormonas y fertilidad: hablemos del rol de la insulina

Between hormones and fertility: let's talk about the role of insulin

Mayra García Mondragón¹, Ana Gabriela Campos Arroyo²

¹ Instituto de Capacitaciones en Nutrición Clínico Deportivo, IINED.

² Facultad de Químico-Farmacobiología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Mich., México.
Contacto: ana.campos@umich.mx

Resumen. Uno de los principales motivos de consulta son los problemas de fertilidad. Dentro de las causas y patologías más comunes para que una mujer logre quedar embarazada se encuentran: la obesidad, diabetes mellitus tipo II (DM2), la resistencia a la insulina (RI), la incapacidad para ovular, problemas estructurales del sistema reproductivo, infecciones, incapacidad del óvulo para madurar correctamente, falla en la implantación y trastornos autoinmunes. Es necesario identificar dichos factores y establecer estrategias para su atención e incluso la prevención. Actualmente existe evidencia científica de la relación existente entre la resistencia a la insulina y la infertilidad. La resistencia a la insulina se considera una de las principales causas de los problemas de infertilidad.

Palabras clave: fertilidad, infertilidad, resistencia a la insulina.

Abstract. One of the main reasons for consultation is fertility problems. Among the most common causes and pathologies for a woman to get pregnant are: obesity, type II diabetes mellitus (DM2), insulin resistance (IR), inability to ovulate, structural problems of the reproductive system, infections, inability of the egg to mature correctly, implantation failure and autoimmune disorders. It is necessary to identify these factors and establish strategies for their attention and even prevention. There is currently scientific evidence of the relationship between insulin resistance and infertility. Insulin resistance is considered one of the main causes of infertility problems.

Key words: fertility, infertility, insulin resistance.

Introducción

La resistencia a la insulina se puede definir como una respuesta biológica alterada donde los órganos y tejidos principales como el hígado, los músculos y el tejido adiposo no responden a la estimulación de la

hormona insulina. Esta respuesta alterada provoca que el cuerpo no pueda absorber glucosa de manera correcta, generando a largo plazo un proceso denominado como hiperinsulinemia compensatoria (niveles elevados de insulina en sangre, insulina sérica >15 mU/mL). Además, la RI constituye principalmente una condición

adquirida relacionada con el exceso de grasa corporal, aunque su etiología también puede ser hereditaria o mixta (Diagrama 1). Asimismo, contribuye al desarrollo de condiciones como la DM2, síndrome metabólico (SM), hipertensión arterial, dislipidemia, disfunción endotelial, alteraciones en la ovulación, entre otras (OPS, 2018; Yaribeygi *et al.*, 2019).

Por otro lado, se ha observado que, en la mujer, la RI provoca disfunción ovulatoria y alteración en la calidad de los óvulos, aumentando la producción de testosterona y la incapacidad del endometrio para adherir con éxito al embrión y lograr el embarazo, por lo que es una causa cada vez más habitual de infertilidad, en donde una de cada seis mujeres adultas (17.5%) la presentan (IGIN, 2021; OMS, 2023a).

Infertilidad femenina

La infertilidad es la incapacidad de una pareja de conseguir o completar un embarazo de forma espontánea después de un año de mantener relaciones sexuales sin medidas anticonceptivas o seis meses después si la mujer tiene más de 35 años. Aproximadamente un 12 % de las mujeres se convierten en infértiles después de un aborto, casi un 25 % después de dos y casi un 50 % después de tres. Lo que conlleva a repercusiones psicológicas, físicas, mentales, espirituales, económicas y médicas (NIH, 2020; González *et al.*, 2018; OMS, 2023b).

Walker y Tobler (2022) mencionan algunos factores que se pueden identificar para la infertilidad femenina como: presentar hiperprolactinemia (7%), adherencias pélvicas (12%), el boqueo de trompas de falopio (11%), obstrucción tubárica (11%), presentar endometriosis (15%) y los trastornos de ovulación (25%), entre ellos la oligoovulación (ovulación irregular) o anovulación (ausencia de ovulación). Así mismo se han clasificado a los trastornos ovulatorios en 4 clases: amenorrea o ausencia de menstruación de afección hipotalámica, por causa de síndrome de ovario poliquístico (SOP), por una insuficiencia ovárica prematura y por la presencia de adenoma hipofisario.

Infertilidad y resistencia a la insulina

Particularmente la RI reduce la función de las mitocondrias, generando un ambiente de alto estrés oxidativo,

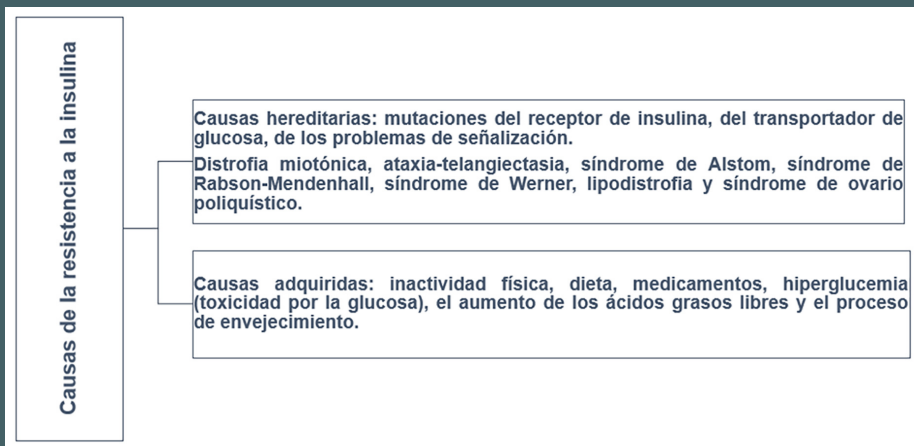


Diagrama 1. *Etiología de la resistencia a la insulina*
Adaptado de Freeman *et al.* (2023) y Olátunbosun (2020).

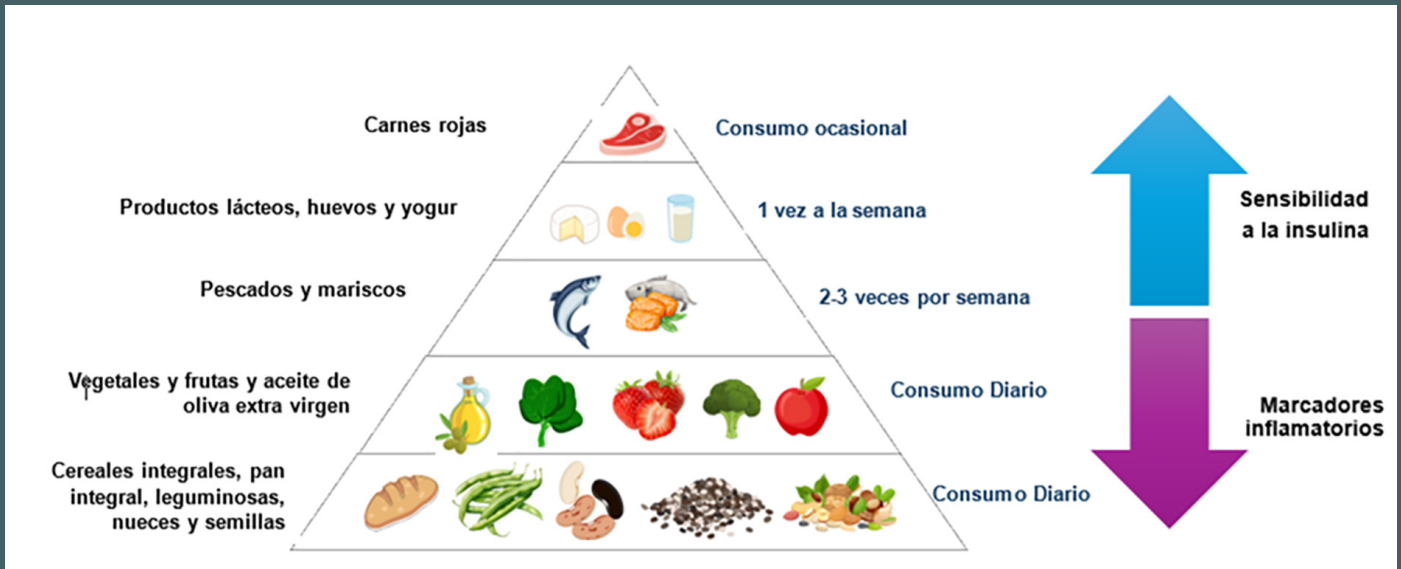


Diagrama 2. Patrón alimentario mediterráneo para RI y la fertilidad femenina
Adaptado de Merra *et al.* (2021) y Sood *et al.* (2022).

además de un proceso de inflamación, en donde se induce la liberación de factores inflamatorios. Entre los más conocidos se encuentran el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 β (IL-1 β) y la interleucina 16 (IL-6). Las cuales son sustancias pro inflamatorias responsables de alterar la función de las células β del páncreas y por consiguiente la secreción de insulina (Zhu *et al.*, 2016; Yarbeyg *et al.*, 2019).

Los niveles elevados de insulina (hiperinsulinemia) altera el microambiente intrafolicular durante la foliculogénesis (proceso de crecimiento y maduración del folículo ovárico) y reduce así el potencial de desarrollo embrionario durante los ciclos de estimulación natural y ovárica (Wang *et al.*, 2021). El deterioro de la calidad de los ovocitos es una de las principales causas del deterioro reproductivo en la mujer y es dependiente de la edad y además de la vía señalización de insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina 1, esta vía si se ve alterada como sucede con el RI disminuye la calidad de los óvulos siendo causante de acelerar el envejecimiento de los mismos (Templeman *et al.*, 2018).

Por otro lado, estudios como los de Al-Jefout *et al.* (2017) han observado que el aumento de peso se correlaciona con RI. Así mismo, se ha reportado que las mujeres con índice de masa corporal (IMC) por arriba de 25 kg/m² presentan anovulación significativamente mayor en comparación con las mujeres con un IMC normal, siendo parte de la causa de

mayor frecuencia de trastornos menstruales, infertilidad, diabetes gestacional y otras secuelas importantes.

Otro aspecto importante, es que una vez que se inicia la RI, esta provoca una hiperinsulinemia, alterando el equilibrio entre dos hormonas que participan en el desarrollo de los óvulos, la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH). Esta alteración induce una respuesta temprana que afecta la maduración correcta de los folículos ováricos que son de donde emergen los óvulos, de esta forma la hiperinsulinemia provoca anovulación, también este exceso de insulina provoca valores elevados de andrógenos (hiperandrogenemia) (Karnatak *et al.*, 2022).

Estrategias de tratamiento para la resistencia a la insulina

Existen tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para el manejo de la resistencia a la insulina. Dentro del tratamiento farmacológico se encuentra el uso de la metformina, la cual disminuye los niveles de glucosa e insulina en sangre, así como también puede regular la ovulación, particularmente en mujeres que padecen síndrome de ovario poliquístico (Attia *et al.*, 2023).

Dentro del tratamiento no farmacológico se encuentra el control de peso y la actividad física. Se ha observado que la reducción de peso mejora la función reproductiva en mujeres infértiles

con sobrepeso y obesidad, el perder del 5 al 10% del peso corporal puede mejorar los niveles de glucosa en sangre y la resistencia a la insulina y así mejorar el ciclo menstrual y la ovulación (Benítez *et al.*, 2019).

En términos de dieta saludable, se debe alentar a los pacientes a reducir la ingesta de grasas saturadas y carbohidratos refinados y aumentar la ingesta de alimentos ricos en proteínas, lo que puede aumentar la saciedad de los pacientes y mejorar la sensibilidad a la insulina. (Papadakis *et al.*, 2020). Por su parte, una mayor ingesta de fibra dietética, ácidos grasos omega-3, proteínas de origen vegetal, vitaminas y minerales favorecen una mejor tolerancia a la glucosa y también tiene un impacto positivo en la fertilidad femenina (Skoracka *et al.*, 2021).

Actualmente, en la práctica clínica uno de los patrones alimentarios que se ha relacionado a mejorar la resistencia a la insulina y mejorar la fertilidad y calidad de lo ovocitos, es la "Dieta mediterránea", un patrón basado en plantas, donde se deben consumir en una proporción adecuada ciertos alimentos (Diagrama 2). Sus nutrientes claves, favorecen la sensibilidad a la insulina y mejoran la fertilidad, algunos de estos nutrientes lo son el omega 3 que genera un ambiente uterino antiinflamatorio, el resveratrol que funciona como un potente antioxidante además de reducir o equilibrar la síntesis de andrógenos y su alto contenido de polifenoles que

retardan la progresión del estado inflamatorio y mejorar tanto la sensibilidad a la insulina como la hiperinsulinemia compensatoria (Che *et al.*, 2021).

Conclusión

La infertilidad es un problema cada vez mayor que afecta a las parejas que intentan quedar embarazadas. La resistencia a la insulina es una causa relativamente común de infertilidad femenina, particularmente entre personas con sobrepeso influyendo en la calidad de los ovocitos y el éxito de la implantación del feto, generando un ambiente de inflamación y estrés oxidativo alrededor de los probables óvulos que pudiera tener la mujer, por lo que en este es importante tratar la RI en mujeres para que tengan más probabilidades de un embarazo.

Es de suma importancia el tratamiento multidisciplinario en mujeres con RI. Este incluye el uso de fármacos como la metformina y modificaciones en el estilo de vida. Una alimentación saludable, el control de peso y la actividad física pueden contribuir al manejo y control de la RI.

Referencias

Al-Jefout, M., Alnawaiseh, N., y Al-Qtaitat, A. (2017). Insulin resistance and obesity among infertile women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Scientific reports*, 7(1), 5339. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05717-y>

Attia, G. M., Almouteri, M. M., y Alnakhli, F. T. (2023). Role of Metformin in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)-Related Infertility. *Cureus*, 15(8), e44493. <https://doi.org/10.7759/cureus.44493>

Benítez, Y., Campos, N., Albán, J. y Molina, R. (2019). Efectos de la obesidad en la reproducción humana femenina. *Revista científica de investigación actualización del mundo de las ciencias*. 3(3), 34-46. <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/265/525>

Che, X., Chen, Z., Liu, M., y Mo, Z. (2021). Dietary Interventions: A Promising Treatment for Polycystic Ovary Syndrome. *Annals of nutrition & metabolism*, 77(6), 313–323. <https://doi.org/10.1159/000519302>

Freemam, A.M., Acevedo, L.A. y Pennings, N. (2023). Insulin Resistance. In: StatPearls [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>

González-Rodríguez, L.G., López-Sobaler, A.M., Perea Sánchez, J.M. y Ortega R.M. (2018). Nutrición y fertilidad. *Nutr Hosp* 35(6):7-10. <http://dx.doi.org/10.20960/nh.2279>

IGIN. (2021). Resistencia a la insulina: impacto en la fertilidad y tratamiento. <https://www.institutoigin.com/es/elinstituto/noticias-es/245-resistencia-a-la-insulina-impacto-en-la-fertilidad-y-tratamiento>

Karnatak, R., Agarwal, A., Asnani, M., y Singh, R. (2022). The Effect of Insulin Resistance on Ovulation Induction With Clomiphene Citrate in Non-polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Women. *Cureus*, 14(7), e27433. <https://doi.org/10.7759/cureus.27433>

Merra, G., Noce, A., Marrone, G., Cintoni, M., Tarsitano, M.G., Capacci, A. y De Lorenzo, A. (2021). Influence of Mediterranean Diet on Human Gut Microbiota. *Nutrients*; 13(1):7. <https://doi.org/10.3390/nu13010007>

National Institutes of Health [NIH]. (2020). Infertilidad y fertilidad. <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/infertility>

Olatunbosun, S. (2020). Insulin Resistance. Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/122501-overview?form=fpf>

Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2023a). La OMS alerta de que una de cada seis personas padece infertilidad. <https://www.who.int/es/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>

OMS. (2023b). Fertilidad. https://www.who.int/es/health-topics/infertility#tab=tab_

Organización panamericana de la salud [OPS]. (2018). Deficiencia de acción insulina. <https://www3.paho.org/relacsis/index.php/es/foro-s-relacsis/foro-becker-fci-oms/61-foros/consultas-becker/902-deficiencia-de-accion-insulina/>

Papadakis, E., Sarigianni, M., Tziomalos, K., Mavromatidis, G. y Panidis, D. (2020). Los anticonceptivos orales aumentan los niveles de micropartículas plaquetarias en mujeres de peso normal con síndrome de ovario poliquístico. *Hormonas (Atenas)*, 19 :565–71. <https://link.springer.com/article/10.1007/s42000-020-00182-1>

Skoracka, K., Ratajczak, A. E., Rychter, A. M., Dobrowolska, A., y Krela-Kaźmierczak, I. (2021). Female Fertility and the Nutritional Approach: The Most Essential Aspects. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 12(6), 2372–2386. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab068>

Sood, S., Feehan, J., Itsiopoulos, C., Wilson, K., Plebanski, M., Scott, D., Hebert, J.R., Shivappa, N., Mousa, A., George, E.S. y Courten, B. (2022). Higher Adherence to a Mediterranean Diet Is Associated with Improved Insulin Sensitivity and Selected Markers of Inflammation in Individuals Who Are Overweight and Obese without Diabetes. *Nutrients*; 14(20):4437. <https://doi.org/10.3390/nu14204437>

Templeman, N. M., Luo, S., Kaletsky, R., Shi, C., Ashraf, J., Keyes, W., y Murphy, C. T. (2018). Insulin Signaling Regulates Oocyte Quality Maintenance with Age via Cathepsin B Activity. *Current biology: CB*, 28(5), 753–760.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.01.052>

Walker, M. H., y Tobler, K. J. (2022). Female Infertility. In StatPearls. StatPearls Publishing.

Wang, H., Zhang, Y., Fang, X., Kwak-Kim, J., y Wu, L. (2021). Insulin Resistance Adversely Affect IVF Outcomes in Lean Women Without PCOS. *Frontiers in endocrinology*, 12, 734638. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.734638>

Yaribeygi, H., Farrokhi, F. R., Butler, A. E., y Sahebkar, A. (2019). Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *Journal of cellular physiology*, 234(6), 8152–8161. <https://doi.org/10.1002/jcp.27603>

Zhu, Q., Zuo, R., He, Y., Wang, Y., Chen, Z. J., Sun, Y., y Sun, K. (2016). Local Regeneration of Cortisol by 11 β -HSD1 Contributes to Insulin Resistance of the Granulosa Cells in PCOS. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101(5), 2168–2177. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3899>