



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA Y ENFERMEDADES
METABÓLICAS
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

**EFFECTO DEL USO DE METFORMINA EN LOS VALORES DE GLP – 1 Y HOMA –
IR EN PACIENTES CON INSULINO RESISTENCIA Y SÍNDROME DE OVARIOS
POLIQUÍSTICOS.**

**Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista
en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas**

Laura Rosa Zavala Colmenarez

Tutor: María Cristina de Blanco

Caracas, enero 2.015



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **LAURA ROSA ZAVALA COLMENAREZ**, Cédula de identidad N° 16.153.248, bajo el título **"EFECTO DEL USO DE METFORMINA EN LOS VALORES DE GLP - 1 Y HOMA - IR EN PACIENTES CON INSULINO RESISTENCIA Y SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS"**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA Y ENFERMEDADES METABÓLICAS - HUC**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 21 de enero de 2015 a las 8:00 AM., para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que esta hizo en el Salón de Seminarios / Servicio de Endocrinología / Hospital Universitario de Caracas, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **APROBARLO**, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado fue innovador al estudiar nuevos parámetros metabólicos antes no evaluados, en un grupo de pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos, patología que se considera una de las principales causas de consulta en el área de Endocrinología. Por estos motivos cumplió con todos los requisitos que solicitan tanto el comité académico del postgrado de Endocrinología como el Jurado designado para su evaluación. Por lo cual recomendamos **Mención Publicación**.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de **EXCELENTE** al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad, ya que describe nuevos hallazgos de esta patología en nuestra población antes no descritos.

En fe de los cual se levanta la presente **ACTA** a los 21 días del mes de enero del año 2015, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del jurado la Profesora María Cristina de Blanco.

Prof. Rita Pizzi/ C.I. 5.541.707
Hospital Universitario de Caracas

Prof. Liliána Fung / C.I.12.321.951
Hospital Universitario de Caracas

Prof. María Cristina de Blanco / C.I.959.366
Hospital Universitario de Caracas
Tutor

gm/21-01-2015



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

VICERRECTORADO ACADÉMICO

SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA (SICHT)

FECHA: 21 DE ENERO DE 2015

**AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRÓNICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA,
TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.**

Yo, Laura Rosa Zavala Colmenarez, autora del trabajo, **EFFECTO DEL USO DE METFORMINA EN LOS VALORES DE GLP-1 Y HOMA – IR EN PACIENTES CON INSULINO RESISTENCIA Y SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS.**

Presentado para optar: por el título de Especialista en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas.

Autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre el Derecho de Autor. Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

	<i>Si autorizo</i>
<input checked="" type="checkbox"/>	<i>Autorizo después de 1 año</i>
	<i>No autorizo</i>
	<i>Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo</i>
<i>Indique:</i>	

Firma(s) de autor(es):

C. I. N° _____
e-mail _____

C. I. N° _____
e-mail: _____

En Caracas, a los 02 días del mes de diciembre de 2014

Nota: En caso de no autorizarse la escuela o la Comisión de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (Índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es sesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.



Dra. María Cristina de Blanco

Médico Endocrinólogo

Tutor



Dra. Liliana Fung

Médico Endocrinólogo

Directora de Postgrado de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del HUC



Dra. Alfonsina Carrasco

Médico Endocrinólogo

Coordinador de Postgrado de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del HUC

DEDICATORIA

A Dios Todopoderoso, el alfa y el omega.

A la Santísima Virgen por amarme tanto.

A mis padres, Adolfo y Rosa por su amor y formación de valores. Pilares fundamentales en mi formación personal y profesional.

A mi hermano Adolfo, amigo y compañero incondicional.

A mi novio Jhon, por su paciencia, comprensión, palabras de aliento y de motivación para la realización de este trabajo de investigación.

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
MÉTODOS	17
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	22
AGRADECIMIENTOS	26
REFERENCIAS	27
ANEXOS	38

Efecto del uso de metformina en los valores de GLP-1 y HOMA - IR en pacientes con insulino resistencia y síndrome de ovarios poliquísticos.

Laura R, Zavala C. C.I: 16.153.248. Sexo: Femenino, E – mail: laurazavalacolmenarez@gmail.com. Telf: 0412 – 8548282. Dirección: El Cafetal, Caracas. Curso de Especialización en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas.

Tutor: **María Cristina de Blanco**, C.I: 959.366. Sexo: Femenino, E- mail: blanco.josefina@gmail.com. Telf: 0212 - 9796587. Dirección: Av G, Los Campitos. Especialista en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto del uso de metformina en los valores de GLP – 1 y HOMA – IR, en pacientes con insulino resistencia y síndrome de ovarios poliquísticos. **Métodos:** Fue un estudio prospectivo, no aleatorizado, en 30 pacientes, se determinó GLP – 1 y prueba de Tolerancia a Glucosa, y se inició tratamiento con metformina 1000 mg/día por 2 meses. **Resultados:** El HOMA-IR, en la muestra general presentó una disminución, Pre - tratamiento: 3,48 (2,74-4,79) vs. Postratamiento: 2,10 (1,67-5,00)[$p=0,014$]. GLP – 1, en la muestra total, presentó un comportamiento similar tanto pre-tratamiento como post-tratamiento [0,30 (0-0,90) pmol/L vs. 0,30 (0,20-0,40) pmol/L respectivamente; $p=0,205$], el grupo de 30 años o más tuvo disminución en los valores de GLP-1 en el post-tratamiento [1,20 (0,55-1,65) pmol/L vs. 0,35 (0,30-0,45) pmol/L]. **Conclusiones:** En este estudio, la metformina no tuvo efectos en los valores séricos del GLP -1, con mejoría en la insulino resistencia.

Palabras Clave: Síndrome de Ovarios Poliquísticos, Insulino Resistencia, Metformina, HOMA – IR, Incretinas, GLP – 1

ABSTRACT

Effect of metformin on GLP-1 values and HOMA - IR in patients with insulin resistance and polycystic ovary syndrome.

Objective: To evaluate the effect of metformin on the values of GLP - 1 and HOMA - IR in patients with insulin resistance and polycystic ovary syndrome. **Methods:** This was a prospective, nonrandomized, in 30 patients, was determined GLP - 1 and Glucose Tolerance Test, and treatment was initiated with metformin 1000 mg / day for 2 months. **Results:** HOMA -IR, in the overall sample showed a decrease, Pre - treatment: 3.48 (2.74 to 4.79) vs . Post-treatment: 2.10 (1.67 to 5.00) [$p = 0.014$] . GLP - 1, the total sample presented a similar behavior both pre- treatment and post-treatment [0.30 (0 to 0.90) pmol / L vs . 0.30 (0.20-0.40) pmol / L respectively ; $p = 0.205$] , the group of 30 years or more had decreased values of GLP -1 in the post-treatment [1.20 (0.55 to 1.65) pmol / L vs. 0.35 (0.30 to 0.45) pmol / L]. **Conclusions:** In this study, metformin had no effect on serum levels of GLP -1, with improvement in insulin resistance.

Keywords: polycystic ovary syndrome, Insulin Resistance, Metformin, HOMA – IR, Incretins, GLP – 1.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es la endocrinopatía más frecuente en la edad reproductiva de la mujer. La anovulación y exceso de andrógenos han sido considerados criterios claves en el diagnóstico de esta entidad. Sin embargo en los últimos 15 años se ha identificado a la insulino resistencia como un factor importante en la patogénesis del síndrome, con aumento del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, cursando con disfunción de las células betas pancreáticas y niveles séricos bajos de incretinas, en especial GLP – 1. Es así, que se ha planteado la posibilidad de que la metformina, fármaco de primera línea para el tratamiento de diabetes tipo 2, aumente los valores de las hormonas incretinas, mejorando la insulino resistencia con la cual cursan las pacientes con SOP, sin embargo este mecanismo, aún esto no está claro. Debido a lo expuesto, es importante y necesario conocer el posible efecto que tiene este fármaco en los niveles de GLP -1, en este grupo de mujeres, con la finalidad de implementar herramientas terapéuticas más eficaces y efectivas en este síndrome multifactorial.

Planteamiento y Delimitación del problema

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es el trastorno endocrino más común en la mujer en edad reproductiva, con una prevalencia entre 6 – 10% de la población ⁽¹⁾. Se encuentra en más del 30% de las mujeres con amenorrea secundaria, 75% con oligomenorrea y 90% de las mujeres con hirsutismo ⁽²⁾.

La expresión clínica es variable, pero generalmente incluye oligo-ovulación o anovulación, hiperandrogenismo, bien sea clínico o bioquímico, y la presencia de ovarios poliquísticos. Aunque la etiología del SOP es desconocida, han sido propuestas tres teorías: 1) Alteraciones en el eje hipotálamo – hipófisis, causando secreción anormal de Hormona Liberadora de Gonadotropina y Hormona Luteinizante, resultando en un incremento de producción de andrógenos; 2) Defectos en enzimas de la esteroidogénesis ovárica favoreciendo la producción de andrógenos y 3) Resistencia a insulina que conlleva a alteraciones metabólicas y menstruales en el SOP ⁽³⁾.

El síndrome de insulino resistencia fue identificado por primera vez en mujeres con síndrome de ovario poliquístico diagnosticado por los criterios del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH, National Institute of Health). Es común esta entidad, pero no se presenta en todos los fenotipos de SOP ⁽⁴⁾. En efecto, fue reconocido que las mujeres con otros fenotipos de hiperandrogenismo y/o ovarios poliquísticos, así como mujeres con ovulación, no presentaban resistencia a insulina ^(5,6). Este hallazgo se ha confirmado en numerosos estudios posteriores estratificando mujeres afectadas según los criterios diagnósticos de Rotterdam: las mujeres con anormalidades más marcadas en el metabolismo de carbohidratos, son aquellas con hiperandrogenismo y anovulación crónica, independiente de ovarios poliquísticos ^(7,8-11).

Es por tanto, que se ha evidenciado, que en la cuantificación de insulina, la relación glucosa/insulina en ayunas, el área bajo la curva de la insulina y la glucosa durante la prueba de tolerancia de glucosa vía oral, la prueba rápida de tolerancia a glucosa endovenosa con el uso del modelo mínimo de Bergman y el clamp euglucémico hiperinsulinémico de De Fronzo, existe una disminución significativa de la sensibilidad a la insulina periférica de la mayoría de estas mujeres, principalmente con el fenotipo anteriormente descrito ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Esta disminución es de la magnitud observada en los pacientes con diabetes tipo 2 ⁽⁴⁾, por lo que se considera a las mujeres con este síndrome un grupo de riesgo, para el desarrollo de diabetes tipo 2 y de enfermedad cardiovascular ^(11,15). Estudios clínicos en este tipo de población, indican que entre el 10% y el 45% tienen intolerancia a carbohidratos o diabetes tipo 2 ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Y los estudios epidemiológicos demuestran una relación de probabilidades (odds ratio) para el desarrollo de diabetes alrededor de 2,0 después de ajuste para el Índice Masa Corporal (IMC), pero entre 2,8 y 3,8 si el IMC es incluido ⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Estas pacientes pueden mostrar un deterioro de la primera fase de la secreción de insulina durante la prueba de tolerancia glucosada, la cual se relaciona con el grado de resistencia a esta hormona ⁽²²⁾. Muchas de las condiciones, donde está implicado el deterioro de la tolerancia a la glucosa, ha sido asociada con

alteración del efecto incretina ^(23, 24). Este efecto, describe el fenómeno caracterizado por un aumento en la secreción de insulina posterior a ingesta de glucosa vía oral, en comparación con la observada posterior a administración de glucosa endovenosa. Es explicado principalmente por dos incretinas: el Polipéptido Insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) y el Péptido similar a glucagón -1 (GLP - 1), sintetizados y secretados por células K y L, del duodeno, yeyuno e íleo, respectivamente, aumentando la secreción de insulina, dependiente de glucosa por unión a sus receptores específicos en las células β del páncreas ⁽²⁵⁻²⁷⁾. Sus efectos parecen ser aditivos, y estimulan la secreción de insulina tanto en ayuno como postprandial ⁽²⁸⁾.

Estudios realizados recientemente se centran en la posible relación entre la secreción de incretinas y la función de las células betas pancreáticas, en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos. Vrbikova et al, demostró altos niveles de GIP en mujeres con SOP, la respuesta de GLP - 1 fue igual en mujeres con y sin esta entidad en la fase temprana de la prueba de tolerancia a glucosa, pero se encontró menores niveles en la fase tardía de la prueba ⁽²⁹⁾. Por otra parte, se ha demostrado que la secreción de incretina esta disminuida en mujeres obesas con SOP en comparación con mujeres delgadas con esta patología ⁽³⁰⁾.

Basados en lo descrito, se ha reportado que la metformina, incrementa significativamente los niveles plasmáticos de GLP -1 activo. Malloy et al ⁽³¹⁾ fueron los primeros en demostrar la relación entre la terapia con metformina y el aumento de inmunorreactividad plasmática de GLP - 1 en individuos sanos. Por otra parte Mannucci et al ^(32,33) reportaron que la metformina incrementa las concentraciones de GLP - 1 activo en obesos no diabéticos, así como también en obesos diabéticos. Aunque estos estudios proveen argumentos del rol de metformina como secretagogo de GLP - 1, el mecanismo mediante el cual se produce este proceso es aún controversial.

Ante estas observaciones, cabe preguntarse ¿en el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), una condición de riesgo para desarrollar insulino resistencia, los niveles séricos de GLP -1 están alterados? Dicho de otra manera, ¿existe una

disfunción en el efecto incretina en este grupo de pacientes?, ¿podría tener algún efecto el tratamiento con metformina, en los valores de GLP -1, en pacientes con SOP e insulino resistencia?

Por tanto, la presente investigación tiene como fundamento conocer el efecto del tratamiento con metformina, sobre los valores de GLP – 1 y HOMA - IR, en pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos, pertenecientes al Servicio de Endocrinología y Ginecología del Hospital Universitario de Caracas, desde el mes de julio 2013 hasta octubre 2013, con el fin de establecer protocolo de estudio para su identificación, e implementar tratamiento adecuado en este grupo de pacientes.

Justificación e importancia

Es indudable que el Síndrome de Ovarios Poliquísticos es la endocrinopatía más frecuente en la edad reproductiva de la mujer, conllevando a trastornos de fertilidad, donde está implicado como uno de los mecanismos fisiopatológicos la insulino resistencia e hiperinsulinismo asociado, y con un riesgo mayor de desarrollar otras patologías como diabetes tipo 2, hipertensión arterial (HTA), enfermedades cardiovasculares, entre otros ⁽²⁾.

Se han realizado trabajos en otros países del mundo planteando la posibilidad de que metformina aumenta niveles séricos de GLP – 1 y la sensibilidad de las células β pancreáticas a esta hormona, mejorando así la función de estas células; y disminuyendo el riesgo de desarrollar a futuro diabetes tipo 2 ^(23,24, 30-33).

Bajo esta premisa, se hace imperiosa la necesidad de establecer el posible efecto de metformina en los valores de GLP - 1, durante el tratamiento de Insulino Resistencia de pacientes con SOP, siendo este el primer trabajo realizado, en este ámbito, en el territorio venezolano; ya que no existen hasta la fecha, trabajos realizados en Venezuela, siendo pocos los reportados en Latinoamérica; esto con el fin de adquirir y aportar conocimientos, acerca del efecto de este fármaco en nuestra población femenina con SOP, y por tanto, implementar medidas terapéuticas más adecuadas y eficaces en este grupo de pacientes con alto riesgo de desarrollo de Diabetes tipo 2 . Los aportes para la Universidad Central de Venezuela, se origina en

la línea de investigación de esta casa de estudio, desarrollada en el programa de postgrado de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas con el propósito principal de crear, promover y contribuir con el intercambio de información y construcción de conocimientos entre investigadores y universidades dentro y fuera del país. Además, de contribuir mediante la investigación científica al desarrollo de la ciencia, especialmente en el campo de la Medicina como Ciencia Transcompleja, que llevará a conocer una nueva realidad Epistémica, en pro de la sociedad nacional e internacional.

Antecedentes

El Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es la causa de anovulación más frecuente, afectando al 6 -10% de la mujer en edad reproductiva ⁽¹⁾, y está asociado a hiperinsulinemia, intolerancia a glucosa, valores anormales de lípidos y sobrepeso/obesidad, siendo la resistencia a la insulina la causa fisiopatológica de todos estas anormalidades. Basados en estos datos, Dokras et al. publicaron un estudio, cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de Síndrome metabólico en mujeres con SOP, evaluando 129 mujeres con esta patología y 177 mujeres control, concluyendo que el SOP se asocia 11 veces a mayor riesgo de Síndrome Metabólico (SM) en comparación con los controles ⁽³⁴⁾.

Varios estudios han informado diferentes tasas de prevalencias de insulino resistencia en mujeres con SOP. Mientras que algunos investigadores han sugerido que la resistencia a la insulina es universal en estas mujeres ⁽³⁵⁾, otros son de la opinión de que está presente en no más de 40% a 70% de los casos ^(36, 37). Aunque la resistencia a la insulina se puede encontrar tanto en pacientes obesas y delgadas con SOP ⁽³⁸⁾, la obesidad es un factor de riesgo bien descrito para resistencia a la insulina ⁽³⁹⁾. En el mismo orden de ideas, un estudio realizado por El-Mazny et al, quienes estudiaron insulino resistencia, dislipidemia y síndrome metabólico en mujeres con SOP, encontraron que 29 de los 50 participantes, presentaban Insulino Resistencia (IR), para una prevalencia de 58%, con medias de IMC para obesidad, significativamente mayores para el grupo con IR, conllevando a un círculo vicioso para esta entidad ⁽⁴⁰⁾.

Hay varios mecanismos que están implicados, los cuales generan IR e hiperinsulinemia en mujeres con SOP. Uno de los mecanismos planteados es la disfunción Beta pancreática de estas pacientes. De hecho, un estudio realizado en el Departamento de Medicina, de la Universidad de Pennsylvania, realizado en 28 mujeres con SOP (15 obesas y 13 no obesas) vs mujeres sanas, sometidas, ambos grupos, a una prueba endovenosa de tolerancia a glucosa, determinando así, la Respuesta Aguda de Insulina a la Glucosa (AIRg); demostró que las pacientes con SOP presentan disminución significativa a la sensibilidad a insulina en comparación con mujeres normales ($p < 0,001$); asimismo el Índice de Sensibilidad a Insulina por AIRg, fue significativamente bajo en las mujeres con SOP, concluyendo en este trabajo que las mujeres obesas y no obesas con SOP tienen disfunción de las células beta pancreática, así como insulino resistencia, sin embargo no está asociado a intolerancia a glucosa en la mayoría de los casos ⁽⁴¹⁾.

De igual forma, Mahabeer et al, estudiaron el comportamiento de la secreción de Insulina y Péptido C en pacientes no obesas con SOP, determinaron respuesta de glucosa, insulina inmunorreactiva y péptido C, durante una prueba de tolerancia a glucosa; todos los sujetos mostraron una tolerancia normal a la glucosa, sin embargo, las pacientes con SOP, tenían niveles de glucosa en plasma significativamente más altas en 30, 60, 90 y 120 min. Además las pacientes con ovarios poliquísticos presentaron una mayor Insulina Inmunorreactiva basal así como niveles de péptido C; sugiriendo que las pacientes no obesas con SOP tienen incrementada la secreción pancreática de insulina inmunorreactiva, así como disminución en el Clearance hepático de la hormona ⁽⁴²⁾.

Se ha relacionado el síndrome de ovario poliquístico, con un alto riesgo de diabetes tipo 2. Las alteraciones, en la secreción de las hormonas incretinas, como el Polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y Péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) se han observado en estados con regulación deteriorada de la glucosa. Estudios recientes han investigado el papel de GLP -1 en la insulino resistencia asociada a SOP. Vrbikova et al, describieron altos valores de péptido C ($p < 0,05$) y tendieron a tener niveles más altos de insulina, los niveles de GLP-1

activo mostraron un patrón diferente en SOP ($p < 0.002$), las concentraciones fueron similares en pacientes con y sin SOP en la fase temprana de la prueba de tolerancia a glucosa (PTG), pero bajos al final de la prueba, por lo que plantea sean estos los primeros indicadores de un estado de prediabetes ⁽²⁹⁾.

Para saber el impacto de las hormonas incretinas en la función Beta pancreática en sujetos con alteración a glucosa (IGT) y pacientes normales, Muscelli et al, en el año 2006, seleccionaron 21 sujetos, sin cambios en peso y alimentación en los últimos 3 meses y sin tratamiento; sometiendo a estos sujetos a administración endovenosa isoglucémica y PTG. Demostrando que el GLP – 1 estuvo disminuido en pacientes con IGT, concluyeron que en circunstancias fisiológicas, el estímulo mediado por incretinas en la secreción de insulina resulta en un aumento de los aspectos dinámicos de la célula β pancreática, particularmente sensibilidad de la células a la glucosa; en situación de IGT existe una alteración en la función β del páncreas, mientras que el efecto incretina se encuentra parcialmente afectada ⁽⁴³⁾.

Es así, que la biguanida, metformina, ha sido utilizada como tratamiento para Diabetes tipo 2 por más de 50 años y en los últimos años se ha convertido en el tratamiento de primera línea para esta patología y también para síndrome de insulino resistencia. Esto lo realiza por varios mecanismos; interesantemente, además de actuar como un sensibilizador de insulina, también se le ha adjudicado la función de incrementar niveles plasmáticos de GLP -1. De ahí, que se realizó un estudio en el 2002, cuyo objetivo principal fue evaluar los efectos de metformina en los niveles circulantes de leptina y GLP – 1 (7-36) en pacientes no obesos bajo unas condiciones isoinsulinicas e isoglucémicas, y el efecto de metfomina en la degradación plasmática de GLP – 1 (7-36); los resultados de este estudio demostraron, que metformina determina un aumento de niveles séricos de GLP – 1 amida (7-36)/(7-37), el cual no es dependiente de los valores de insulina y glucosa circulante en plasma, sugiriendo que el incremento de esta hormona por metformina haya sido gracias, en parte, por una reducción o inactivación probable de Dipeptidilpeptidasa IV (DPP – IV) ⁽³²⁾. Posteriormente, en ese mismo año, se publica

otra investigación donde trataron de explicar el mecanismo de incremento de niveles plasmáticos de GLP -1 por metformina, usando ratas y cerdos DPP – IV negativas como DPP – IV positivas, demostrando que metformina incrementa de manera significativa los niveles de GLP – 1 activo dosis dependiente, sin embargo este mecanismo no es por medio de la inhibición en la actividad de DPP – IV en estos animales ⁽⁴⁴⁾.

Para el 2011, se reporta un estudio que tenía la finalidad de determinar los mecanismos de metformina en la secreción de GLP – 1 de las células L intestinales, tanto en células cultivadas en laboratorio de intestino de ratas, cerdos y humanos, así como en animales de experimentación (ratas Wistar masculinos), los resultados de este estudio indican que metformina estimula la liberación de GLP – 1 a través de mecanismos que envuelven tanto vías muscarínicas (M_3) y vías a través del Receptor del Péptido Liberador de Gastrina (receptor GPR), siendo este mecanismo de acción independiente de efectos directos sobre DPP – IV y células L intestinales. Dato interesante de este trabajo, fue que hubo un incremento de niveles de GLP – 1 en la muestra de ratas que le administraron AICAR (Ribonucleótido Carboxamida Amino – imidazol) un activador de la vía AMPK, sugiriendo que esta vía intracelular tenga un rol importante en la señalización para secreción de GLP – 1. Sin embargo la relación entre AICAR y los receptores M_3 y GPR, con el uso de metformina, permanece aún por ser determinado ⁽⁴⁵⁾.

De manera que, la metformina ha sido estudiada desde 1994, cuando por primera vez se publica un estudio en mujeres con SOP y el uso de metformina como sensibilizador de insulina, cuyo objetivo original fue estudiar los parámetros endocrinos y metabólicos en estas pacientes, pero los autores notaron que algunas mujeres (12%), quienes estaban tomando metformina, se embarazaban espontáneamente ⁽⁴⁶⁾. A partir de ese instante, muchos estudios se han realizado con sensibilizadores de insulina, principalmente metformina en este grupo de mujeres.

Cabe destacar, un estudio aleatorio, doble ciego, controlado, del año 2006, cuyo objetivo fue establecer si la metformina tiene efecto significativo en la reducción visceral y mejoría de los parámetros metabólicos en 44 mujeres con SOP, recibiendo

500 mg de metformina, tres veces por día, por 3 meses. Observaron que las mujeres en tratamiento con metformina tenían valores menores en colesterol total plasmático y Lipoproteína de baja densidad (LDL – c), sin impacto significativo en niveles de andrógenos, insulina, resistencia a insulina, triacilglicéridos, ovulación y tasa de embarazos; bajo estos resultados los autores recomiendan el uso de metformina como tratamiento adyuvante, junto a cambios del estilo de vida en mujeres con SOP⁽⁴⁷⁾.

Con respecto a Latinoamérica, se realizó en México, un estudio sobre los efectos clínicos de la metformina en pacientes con SOP, se trató de un estudio prospectivo, longitudinal y experimental realizado a un grupo de 10 mujeres con SOP las cuales recibieron 500 mg de metformina cada 12 horas durante 3 meses. Concluyen que la metformina no regula los ciclos menstruales, pero restaura los casos que cursan con amenorrea, reduce significativamente las concentraciones basales de insulina, la resistencia a insulina y el hirsutismo en las pacientes con SOP⁽⁴⁸⁾.

Por último, la investigación comparativo - longitudinal, realizada en 66 pacientes mujeres, 40 con SOP y 26 controles, midió los valores de incretinas y evaluó los efectos del tratamiento de 8 meses con metformina, destacando que no hay un efecto independiente del SOP en la respuesta a incretina, sin embargo la secreción de incretinas es menor en mujeres obesas con SOP en comparación con mujeres con SOP y delgadas. El tratamiento con Metformina en este trabajo citado, no tuvo efectos en la sensibilidad a insulina, sin embargo observaron un incremento significativo de los niveles en ambas incretinas GIP y GLP – 1⁽³⁰⁾.

Marco Teórico

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es un desorden que afecta 6 – 8 % de las mujeres en edad reproductiva, y está caracterizada por hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico), oligo – anovulación y morfología poliquística ovárica. Este desorden está asociado a infertilidad, hirsutismo, acné y obesidad, adicionalmente

con un riesgo elevado de síndrome metabólico, síndrome de insulina resistencia (30 a 60%), intolerancia a la glucosa (45%) y diabetes tipo 2 (10%)^(49, 17).

El consenso internacional para la definición de criterios diagnósticos en Síndrome de Ovario Poliquístico realizado en la ciudad de Rotterdam en el año 2003 define a este cuadro como un síndrome de disfunción ovárica, asociado a las características cardinales de hiperandrogenismo y ovarios de morfología poliquística, sin que exista otra causa etiológica que lo explique⁽⁵⁰⁾.

El diagnóstico de SOP se basa, principalmente, en la historia clínica. En 1990, el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH, National Institute of Health), realiza el primer consenso nacional sobre los criterios diagnósticos de esta enfermedad, y establece los siguientes: Anovulación crónica, Hiperandrogenismo clínico o bioquímico, y se excluyen otras causas de hiperandrogenismo. Ambos criterios deben estar presentes para hacer el diagnóstico⁽²⁾.

En Europa, con el uso generalizado de las técnicas de reproducción asistida, se hizo evidente que las mujeres con SOP, incluso aquellas que eran reproductivamente normal, eran hipersensibles a la estimulación de gonadotropina exógena, y por lo tanto con riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica. Una conferencia sobre los criterios diagnósticos, se celebró en Rotterdam en el año 2003; el resultado de la conferencia fue que la morfología de ovarios poliquísticos en la ecografía se añadió a los criterios diagnósticos del NIH. En los criterios de Rotterdam, para el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico se requiere la presencia de dos de las indicadas a continuación, después de la exclusión de trastornos de hipófisis, ovarios, glándulas suprarrenales, entre otros, que podrían presentar clínica similar al SOP: 1) hiperandrogenismo (clínica o bioquímica); 2) anovulación crónica; y 3) Ovarios poliquísticos por ecosonografía. Estos criterios han ampliado el diagnóstico para incluir dos nuevos grupos de mujeres afectadas: 1) SOP e hiperandrogenismo sin anovulación crónica; y 2) SOP y anovulación crónica sin hiperandrogenismo^(50,51).

Desde la primera descripción de esta entidad, realizada por Stein y Leventhal en 1935 ⁽⁵²⁾, múltiples publicaciones han ampliado el espectro fisiopatológico de este síndrome, sin lograr esclarecer el evento inicial que lo genera, por lo que su etiología aún se desconoce ⁽⁵³⁾. Se ha descrito una tendencia familiar, es mucho más frecuente en familiares de pacientes con SOP que en la población en general. Los hermanos de las pacientes han mostrado una tendencia a la calvicie y niveles elevados de Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEA – S) ⁽⁵⁴⁾. La insulino resistencia es también una condición familiar, 69% de los hermanos con SOP tienen hiperinsulinemia ⁽⁵⁵⁾.

La transmisión hereditaria más común parece deberse a un patrón genético regulatorio dominante con penetración incompleta. De igual forma, se han identificado diferentes genes que pudieran influir en las diferentes expresiones del SOP ⁽⁵⁶⁾. Estos genes están implicados en: 1) Biosíntesis y acción de esteroides (gen CYP11A, regulación post traducción de CYP17, disminución en actividad de P450arom, disminución en tripletas CAG del exón 1 del gen que codifica para el receptor de andrógenos; asimismo un potencial candidato es el gen que codifica Globulina de unión a hormonas sexuales <SHBG>); 2) acción de gonadotropinas (gen codificante de subunidad β de la Hormona Luteinizante, sobreexpresión de gen que codifica Folistatina), 3) regulación del metabolismo energético y del peso, 4) Polimorfismo en los genes implicados en la acción de la insulina ^(52,57).

Alteraciones neuroendocrinas, se han reportado, incluyendo incremento de frecuencia de pulso de Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH) y aumento en la pulsatilidad de Hormona Luteinizante (LH), con una relativa disminución o déficit de Hormona Folículo Estimulante (FSH); siendo estos los hallazgos universales que contribuyen en la patogénesis de SOP ⁽⁵⁸⁾.

Esta amplia heterogeneidad fenotípica observada en mujeres con SOP, se debe a que éste es un síndrome metabólico complejo, multifactorial, producido por la interacción de variantes genómicas predisponentes y protectoras, las cuales son influidas y expresadas por factores ambientales.

A pesar de que la hiperinsulinemia refleja algún grado de resistencia periférica a la insulina, y esto fue bien reconocido en el SOP a mediados de 1980, la tolerancia a la glucosa no fue investigado sistemáticamente hasta 1987 ⁽⁵⁹⁾. Este estudio informó que las mujeres obesas con SOP tenían significativamente aumento de los niveles de glucosa durante una sobrecarga oral de glucosa prueba en comparación con mujeres control. La tasa de prevalencia de intolerancia a la glucosa en pacientes con SOP es aproximadamente, 3 veces más alta que la tasa de prevalencia en la población de mujeres de la misma edad, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición II (NHANES II, National Health and Nutrition Survey II) ⁽⁶⁰⁾.

Es así que, la Resistencia a Insulina ha sido tradicionalmente definida como una disminución de la habilidad de la insulina de mediar la utilización metabólica de la glucosa, producción de glucosa y/o lipólisis, resultando en un incremento de los requerimientos de la cantidad de insulina para que estas acciones metabólicas sean realizadas. Por tanto, esta entidad está caracterizada por incremento de nivel circulante de insulina, basal y posterior a una carga de glucosa, con función normal de la célula beta pancreática ⁽⁶¹⁾.

El “gold standard” para la evaluación de Insulino Resistencia, es el clamp de glucosa hiperinsulinémico euglucémico ⁽¹⁴⁾. Asimismo se ha utilizado la prueba de Tolerancia a la Glucosa Intravenoso para estudiar la sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo en sujetos no diabéticos. Debido a la complejidad y el costo de ambos estudios, se ha utilizado parámetros de homeostasis de glucosa en ayuno. Estas medidas incluyen: relación glucosa en ayunas/ insulina en ayuno, el índice de sensibilidad a la insulina (QUICKI) y HOMA – IR (Homestasis Model of Assesment of Insulin Resistance), el cual consta en el producto de Glucosa plasmática (mmol/L) e insulina en ayuno (uUI/ml), dividido por una constante: 22,5; es decir, insulina en ayuno x glucemia en ayuno/ 22,5. Cuyo resultado normal es < 2,5; ofreciendo esencialmente la misma información ⁽⁶²⁾.

Se ha relacionado el SOP con un defecto en la secreción de insulina estimulada por glucosa, independientemente de la obesidad ⁽⁶³⁾. Por ende, es importante destacar las hormonas incretinas, las cuales son péptidos intestinales que

son secretadas en respuesta a la ingesta de nutrientes. En los humanos, las más importantes incretinas son el Péptido Similar a Glucagon 1 (GLP – 1) y el Polipéptido Insulinotrópo dependiente de Glucosa (GIP), juntos desarrollan el efecto incretina. Este efecto es definido como un fenómeno por el cual la glucosa ingerida por vía oral provoca una respuesta mucho mayor a la secreción de insulina que obtenido cuando la glucosa se administra por vía intravenosa, en concentraciones idénticos de glucosa (la llamada infusión de glucosa isoglicémica). El efecto incretina puede explicar alrededor del 70% de la secreción de insulina inducida por glucosa en seres humanos sanos ^(64,65). Es interesante, señalar que un efecto similar ha sido recientemente reportado para los lípidos; una ingesta oral se relacionó con un incremento de secreción de insulina (y de hormonas incretinas) en comparación con la administración intravenosa de lípidos ⁽⁶⁶⁾.

GIP es producido por las células K, localizadas predominantemente en la porción proximal del intestino delgado, con alta densidad en duodeno. Por el contrario GLP – 1, es producido distalmente, en las células L, principalmente en íleon y también en colon ⁽⁶⁷⁾. La liberación de estas hormonas están íntimamente relacionadas con la ingesta de alimentos. Las concentraciones plasmáticas, se elevan rápidamente, minutos después de la ingesta de nutrientes provenientes de la dieta y se mantienen por encima de los niveles basales, por varias horas ⁽⁶⁸⁾.

La liberación de GLP – 1 está relacionada con la tasa de vaciamiento gástrico y la permanencia de los alimentos en el lumen intestinal, siendo los carbohidratos los macronutrientes más potentes en su liberación, sin embargo el mecanismo es aún desconocido, pero se cree que la interacción directa de los nutrientes y las células L pueden ser el mecanismo principal. En estudios in vitro, ha sido demostrado cambios en el potencial de membrana y movilización de calcio intracelular estimulado por la glucosa. Múltiples vías mediadas por sensores de glucosa han sido descritas, incluyendo el Co-transportador de Sodio – Glucosa (SGLT – 1) y cierre de canales de potasio dependientes de ATP. Más recientemente se ha descrito la activación de “Sweet Taste - Receptor y Gustducin”; sin embargo todos estos mecanismos descritos siguen estando sin aclarar en los seres humanos ^(68 - 74).

Una serie de estudios, sugieren que las hormonas incretinas pueden ser influenciadas por el sistema nervioso autonómico, indicando que la vía colinérgica y muscarínicas están implicadas ⁽⁷⁵⁾. Múltiples formas de GLP – 1 son secretados in vivo, incluyendo GLP – 1 (1-37) y GLP – 1 (1 – 36) amida los cuales se cree son biológicamente inactivos, y GLP – 1 (7-37) y GLP – 1 (7 -36) amida, los cuales son activos. En los humanos, GLP – 1 (7 – 36) amida es el más predominante ⁽⁷⁶⁾.

La vida media de GLP – 1 intacta es menor a 2 minutos, siendo sometida a la actividad catalítica de Dipeptidil peptidasa IV (DPP – 4), la cual fragmenta los dos aminoácidos del segmento amino terminal de la cadena, generando metabolitos inactivos, GLP – 1 (9 – 37) o GLP – 1 (9 – 36) amida ⁽⁷⁷⁾.

El receptor de GLP – 1 (GLP – 1R) pertenece a la familia de los receptores acoplados a proteína G. se encuentran en varios órganos del sistema, incluyen: islotes pancreáticos, pulmón, corazón, riñón, estómago, intestino, hipófisis, piel, neuronas del ganglio nodoso del nervio vago y en varias regiones del sistema nervioso central (hipotálamo, amígdala, entre otras) ^(77 – 80). De ahí las múltiples acciones que tiene esta hormona en el organismo: 1) en páncreas: estimula la liberación de insulina dependiente de glucosa, aumenta la expresión génica de síntesis de insulina, aumenta la expresión de otros genes (ejemplo: glucocinasa, GLUT – 2), aumenta la proliferación y sobrevivencia de la célula beta pancreática, disminuye la secreción de glucagón; 2) en estomago: disminuye el vaciamiento gástrico, 3) sistema nervioso periférico y central: reduce el apetito e ingesta de alimentos, en roedores se ha observado neuroprotección y mejoría de la memoria y aprendizaje, 4) sistema cardiovascular: cardiprotección, mejoría de la función miocárdica, y mejora de disfunción endotelial y 5) en hueso se han descrito efectos anabólicos ⁽⁸¹⁾.

Objetivo General

Evaluar el efecto del uso de metformina en los valores de GLP – 1 y HOMA – IR en pacientes con insulino resistencia y síndrome de ovarios poliquísticos.

Objetivos Específicos

1. Comparar valores de GLP – 1 previo y posterior a tratamiento con metformina en mujeres con Síndrome de Insulino Resistencia y Síndrome de Ovarios Poliquísticos.
2. Comparar resultados de HOMA – IR previo y posterior a tratamiento con metformina en mujeres con Síndrome de Insulino Resistencia y Síndrome de Ovario Poliquístico

Hipótesis

El tratamiento con metformina está directamente relacionado con mejoría de los parámetros de insulino resistencia, aumentando los valores de GLP – 1 y disminuyendo HOMA – IR en las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos.

Aspectos Éticos

El presente estudio, tiene como finalidad brindar a las pacientes incluidas en él, información acerca de las alteraciones metabólicas asociadas a síndrome de ovarios poliquísticos que atentan contra su bienestar, respetando los cuatro principios bioéticos fundamentales: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia. Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado (Anexo 3) que brindó información sobre los procedimientos a realizados, con libre autonomía y protección hacia su persona, con el fin de ofrecer respeto a la autodeterminación. De igual forma, estuvo bajo la supervisión del Departamento de Ética del Hospital Universitario de Caracas, quienes se encargaron de la vigilancia de dichos procedimientos.

MÉTODOS

Tipo de Estudio

Se trata de un estudio experimental, no aleatorizado, pre – post tratamiento. Participaron pacientes femeninas de la consulta de Endocrinología y Ginecología Endocrinológica del Hospital Universitario de Caracas.

Población y Muestra

La población estuvo constituida por pacientes femeninas que asistieron a la consulta de Endocrinología y Ginecología Endocrinológica del Hospital Universitario de Caracas. La muestra estuvo representada por 30 pacientes, de ellas 26 concluyeron el estudio. Este grupo de pacientes cumplía con los siguientes Criterios de Inclusión: pacientes del sexo femenino mayores de 18 años, diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos según criterios de Rotterdam y síndrome de insulino resistencia sin tratamiento. Se excluyeron las pacientes del sexo femenino menor de 18 años, con Trastornos menstruales: Oligomenorrea y/o amenorrea, secundario a otras causas: Embarazo, Enfermedad Tiroidea, Hiperprolactinemia, Hiperplasia adrenal congénita no clásica, síndrome de Cushing, Tumores adrenales productores de andrógenos; y pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos e insulino resistencia en tratamiento.

Procedimientos

Una vez verificados los criterios de inclusión y exclusión se procedió a la obtención del consentimiento informado (Anexo 2 y 3). Posterior a ello, las pacientes fueron sometidas a una historia clínica (Anexo 1) que consistió en interrogar antecedentes personales y familiares, hábitos psicobiológicos, antecedentes gineco – obstétricos. De igual manera, se realizó examen físico completo, con énfasis en Presión arterial, Índice de masa corporal, Circunferencia abdominal, la presencia de

acné, seborrea, hirsutismo, el cual fue evaluado por la Escala de Ferriman – Galkwey y acantosis nigricans. La morfología poliquística de ovario fue determinada por ultrasonografía transvaginal y categorizada de acuerdo a los criterios de Rotterdam. Seguido a esto, luego de un ayuno de 8 a 10 horas, se obtuvo dos muestras de sangre venosa de las pacientes y se almacenaron en tubos con EDTA, con posterior centrifugación y obtención de plasma. Se determinó concentración plasmática de TSH y T4L mediante técnica de ELISA manual, 17-OH progesterona, testosterona libre y prolactina mediante un kit comercial (DRG internacional. Inc. USA. New Jersey), así como GLP – 1 por medio de método de ELISA, el cual está diseñado, desarrollado y producido para la medición cuantitativa de GLP-1 en muestras de plasma. Este ensayo utiliza la técnica de “Sandwich”, dos sitios con dos anticuerpos seleccionados contra GLP-1, para medir GLP-1 total, cuyos valores de Referencia son: 0,3 – 18,5 pmol/L (Anexo 4).

Luego de la primera toma en ayuno, las pacientes fueron sometidas a Prueba de Tolerancia a Glucosa (PTG), con determinación de insulina y glucemia en ayuno, a los 60 min y 120 min posterior a una carga de 75 gramos de glucosa anhidra. La determinación de PTG e insulina fue por medio de técnica de ELISA manual.

Posteriormente se inició tratamiento con metformina 1000 mg, una vez al día, por 2 meses. Al culminar este periodo de tiempo, las pacientes fueron nuevamente evaluadas, y sometidas a nueva determinación, post – tratamiento, bajo las mismas condiciones descritas, de insulina basal, glucemia basal y GLP – 1. HOMA – IR fue calculado, mediante la fórmula: $\text{insulina en ayuno (uUI/ml)} \times \text{glucemia en ayuno (mmol/L)} / 22,5$ (Valor normal: < 2,5), (Anexo 4).

Tratamiento Estadístico Adecuado

Los datos fueron analizados a través del Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) v.20 para Windows (SPSS IBM Chicago, IL). Mientras que las variables cuantitativas con distribución normal determinada a través de la prueba

de Shapiro Wilk, fueron expresadas en medias aritméticas \pm desviación estándar, las variables con distribución no normal fueron expresadas en mediana (percentil 25 – percentil 75). Se utilizó prueba de Spearman para correlacionar variables de distribución normal con distribución no normal, considerando positiva la correlación cuando la $r \geq 0,250$. Para determinar diferencias entre medianas de más de dos grupos independientes se realizó la prueba de Kruskal Wallis, y por otra parte se realizó la prueba U de Mann Whitney para muestras relacionadas para realizar comparaciones entre medianas de grupos relacionados respectivamente. Se consideraron resultados estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características de la muestra estudiada

En la presente investigación, 26 pacientes femeninas, con Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP), completaron el estudio posterior a dos meses de tratamiento. De las 4 pacientes que no culminaron, 3 detuvieron el tratamiento por efectos adversos gastrointestinales del fármaco y 01 se mudó a otra ciudad del país. Presentaron una edad promedio de $27,2 \pm 4,7$ años, donde el grupo más predominante fue el de 25 a 29 años con un 46,2% ($n=12$), seguido por el grupo de 30 años o más ($n=8$; 30,8%) y el grupo de menos de 25 años ($n=6$; 23,1%). El Índice de masa corporal promedio fue de $28,25 \pm 6,37$ Kg/m², en donde un 34,6% fueron normopeso ($n=9$); asimismo un 34,6% presentó obesidad ($n=9$) y 30,8% ($n=8$) presentó sobrepeso. El comportamiento de las principales características antropométricas y metabólicas de la muestra general se encuentra representado en el Anexo 5 - Tabla 1.

Por su parte, el HOMA-IR promedio fue de 3,48 (2,74-4,79), según el grupo etario se evidenció una ligera tendencia al aumento, donde el grupo de 30 años o más presentó la mediana más elevada de HOMA-IR 4,60 (2,09-7,06), sin diferencias estadísticamente significativas. Asimismo, esta tendencia fue observada en las clasificación del IMC, donde el grupo de obesidad presentó el promedio de HOMA-IR más alto con 4,25 (3,46-5,62), sin diferencias estadísticamente significativas, (Anexo 5 - Tabla 2).

Al evaluar el comportamiento del GLP-1 se evidenció un valor promedio de 0,30 (0-0,90) pmol/L; según el grupo etario se encontró una tendencia al aumento según se incrementa el grupo etario con una diferencia significativa ($p=0,024$), específicamente al comparar la mediana del grupo de menos de 25 con el grupo de 30 años o más [0 (0-0,20) pmol/L vs. 1,20 (0,55-1,65) pm/L; $p=0,013$] respectivamente, mientras que no se encontró diferencia al compararlo con la categoría de 25 a 29 años 0,25 (0-0,80) pmol/L; $p=0,213$. Por otro lado no se

encontraron diferencias estadísticamente significativas en su comportamiento según las categorías de IMC, (Anexo 5 - Tabla 2).

Intervención con metformina

Con respecto al comportamiento del HOMA-IR según el tratamiento con Metformina para la muestra general, por grupo etario y clasificación del IMC, se evidencia una disminución estadísticamente significativa de los valores de HOMA-IR posterior al tratamiento con Metformina en la muestra general [Pre - tratamiento: 3,48 (2,74-4,79) vs. Postratamiento: 2,10 (1,67-5,00); $p=0,014$]. Asimismo se encontró una reducción de los valores de HOMA IR en el post-tratamiento según grupo etario e IMC, los cuales fueron estadísticamente significativos en el grupo etario de menos de 25 años [3,53 (3,32-5,17) vs. 3,06 (1,84-7,27); $p=0,028$], (Anexo 5 - Tabla 3 y Gráfico 1).

En cuanto al tratamiento con Metformina y GLP – 1, en la muestra total, se evidenció un comportamiento similar tanto pre-tratamiento como post-tratamiento [0,30 (0-0,90) pmol/L vs. 0,30 (0,20-0,40) pmol/L respectivamente; $p=0,205$]. De igual forma, no fueron encontradas diferencias estadísticamente significativas entre los valores de GLP-1 en el pre-tratamiento y post-tratamiento según las categorías de IMC; mientras que según el grupo etario se encontró que el grupo de 30 años o más mostró una disminución en los valores de GLP-1 en el post-tratamiento con una diferencia estadísticamente significativa [1,20 (0,55-1,65) pmol/L vs. 0,35 (0,30-0,45) pmol/L], (Anexo 5 - Tabla 4 y Gráfico 2).

DISCUSIÓN

La metformina, un sensibilizante periférico a la acción de la insulina, indicada ampliamente en el tratamiento de la insulino resistencia que caracteriza a la Diabetes tipo 2, a la obesidad y al SOP, tiene su función principal en el hígado, disminuyendo la producción hepática de la glucosa. El mediador por la cual regula la gluconeogénesis y lipogénesis, es mediante la estimulación de la Proteína quinasa 5'AMP activada ⁽⁸²⁾. De igual forma, se ha descrito que este fármaco inhibe levemente pero muy específicamente a la compleja cadena respiratoria mitocondrial I, constituyendo un factor crucial en la regulación de la producción de glucosa y a la mejora de la insulino resistencia ⁽⁸³⁾.

Bajo esta premisa, se pudo observar en el presente estudio, que el tratamiento con metformina resultó en un aumento estadísticamente significativo en la sensibilidad a la insulina, en el grupo general, si comparamos previo y posterior al tratamiento. Estos resultados, son parecidos a los reportados en algunos estudios, donde el tratamiento con metformina durante al menos 8 semanas redujo peso, glucosa en ayunas, triacilglicéridos y LDLc entre un 4.5% a 5.6%, la resistencia a la insulina en ayuno calculada por HOMA – IR en un 22%, y redujo el riesgo de aparición de diabetes tipo 2 en un 40% ^(84,85).

Es importante destacar, que en este estudio, a pesar de que hubo mejoría en la resistencia a la insulina, con una disminución del HOMA – IR en el grupo general de la muestra, si comparamos este parámetro según el peso, no hubo significancia. Es así, que existen estudios, los cuales reportan, que el tratamiento con metformina reduce la hiperinsulinemia e hiperandrogenemia independientemente de cambios en peso corporal ⁽⁸⁶⁾. Asimismo, se ha observado que la capacidad de la metformina en mejorar la insulino resistencia, en pacientes con sobrepeso es limitado; también se evidencia mejoría en la sensibilidad a la insulina sin variación en el peso corporal ⁽⁸⁷⁾.

Estas discrepancias de resultados, en estos estudios, con respecto a la insulino resistencia, puede ser por varias causas: a) diferentes métodos de

evaluación de la acción de la insulina, b) el tiempo de tratamiento con metformina en los estudios son diferentes y c) existen diferentes índices de masa corporal en la muestra estudiada.

De ahí, que desafortunadamente, no todas las mujeres con SOP mejoran la ovulación, niveles de andrógenos, y sensibilidad a la insulina, con el tratamiento de metformina; observándose que este último parámetro no es influenciado en la ausencia de pérdida de peso ⁽⁸⁸⁾. Es por eso, que es un desafío identificar cuáles son los subtipos de pacientes que se benefician con este fármaco.

Con respecto al GLP -1, se ha planteado en varios estudios, entre ellos, el realizado por Maida et al, que la metformina media sus efectos metabólicos beneficiosos, gracias a la modulación del eje incretina, aumentando los valores séricos de GLP – 1 e induciendo la expresión de genes que codifican para el receptor de GLP – 1, todo esto a través de mecanismo dependientes del receptor activado proliferador de peroxisoma alfa (PPAR α) ⁽⁸⁹⁾.

En efecto, bajos niveles de GLP – 1 parecen contribuir en la insulino resistencia; al abolir desde el punto de vista experimental el receptor de GLP – 1, se ha observado intolerancia a la glucosa y disminución a la sensibilidad a la insulina. De igual manera, se ha demostrado que la hormona GLP -1 normaliza tanto glucosa en ayuno como postprandial en pacientes con diabetes tipo 2, estimulando la secreción de la insulina dependiente de glucosa, así como proliferación y diferenciación de las células β - pancreáticas ⁽⁹⁰⁾.

Sin embargo, en la presente investigación, los valores séricos del GLP -1, no presentaron cambios estadísticamente significativos, posterior al tratamiento con metformina, a pesar de haber mejoría en la sensibilidad a la insulina. Resultado similar se obtuvo en la investigación realizada por Mannucci et al, quienes reportaron que la metformina no modificó valores basales de GLP -1, pero si posterior a la administración de glucosa en pacientes obesos no diabético, planteándose también,

que el peso corporal no parece tener influencia en la respuesta de esta hormona, demostrando que el efecto incretina es independiente del peso corporal ^(30,32).

Es por tanto, que los mecanismos de relación entre insulina y GLP – 1 en ayunas parecen ser diferentes a los observados en estado postprandial. El GLP – 1 estimula la secreción de insulina postprandial dependiente de glucosa, no así GLP – 1 en ayuno o basal, el cual no guarda relación con los niveles de glucosa. Más aun, se ha reportado que concentraciones de GLP – 1 postprandiales están alterados en la resistencia a la insulina, no así con GLP – 1 basal ⁽⁹¹⁾. Sin embargo, en esta investigación, se observó una disminución en los valores de GLP - 1 en ayuno posterior al tratamiento con metformina, el cual no fue estadísticamente significativo en el grupo general, pero si lo fue, con respecto al grupo etario de mayor a 30 años de edad. Esto probablemente se deba a que existen otros factores que influyen en la secreción de incretina, como la hormona leptina, la cual estimula la secreción de GLP – 1, por parte de las células L intestinales, y está relacionada con la regulación de GLP -1 en ayuno ⁽⁹²⁾. Igualmente, es importante tomar en cuenta, que este en estudio, no hubo intervención con respecto a cambios de hábitos en la alimentación y en la actividad física. Se ha observado que la alimentación, sobretudo los alimentos ricos en carbohidratos y la actividad física aumentan la secreción de GLP - 1 por parte de las células L ⁽⁹³⁾, planteándose al sedentarismo como un factor que pudo haber influido en los resultados de esta investigación, sin embargo todas estas variables no formaron parte de los objetivos planteados para la misma, por lo que se sugiere tomar en cuenta para futuros estudios.

Por último, se ha descrito que la metformina, incrementa significativamente los valores de GLP – 1 activo de manera dosis y tiempo dependiente ⁽⁴⁴⁾; es así, que la dosis utilizada en nuestro grupo de pacientes fue de 1000 mg al día, una dosis terapéutica, usada comúnmente en la práctica clínica como dosis inicial en el tratamiento de insulino resistencia y diabetes tipo 2. Sin embargo, el tiempo de duración del estudio podría ser una limitación del presente trabajo.

Conclusiones

A pesar del hecho que la metformina fue introducida hace casi 50 años en la práctica clínica para el tratamiento de la diabetes tipo 2, no ha sido hasta años recientes que se le adjudicó a esta droga la función de modificar los valores de $\text{GLP} - 1$ ^(31, 32).

Sin embargo, en este estudio, la metformina no tuvo efectos en los valores séricos del $\text{GLP} -1$, pero sí en la insulina resistencia; esta discordancia en los resultados obtenidos, se debe, posiblemente a que las muestras estudiadas en esta investigación y en otros trabajos realizados, es heterogénea.

Recomendaciones

Del análisis de los resultados se derivan las siguientes recomendaciones:

- Realizar estudios, evaluando hipótesis planteadas en este trabajo de investigación.
- Dar continuidad a este estudio, con mayor número de pacientes; prolongar el tiempo de tratamiento; plantear sub – grupos con diferentes dosis del fármaco y así evaluar el posible efecto en las incretinas, no solo en total, sino también en su forma activa.
- Mantener la línea de investigación en el Servicio de Endocrinología en Síndrome de ovarios poliquísticos, con la finalidad de realizar investigaciones en esta área tan interesante.

AGRADECIMIENTOS

La autora desea agradecer a todas aquellas personas e instituciones que colaboraron en la realización de esta investigación, honor merecen:

La Universidad Central de Venezuela y Hospital Universitario de Caracas, por permitirme estudiar en sus aulas y lograr este objetivo propuesto.

A mi tutora, Dra. María Cristina de Blanco, por sus conocimientos, experiencias, paciencia, dedicación, en la realización de esta investigación.

Al Dr. Climaco Cano por su sapiensa en la realización de este estudio.

Al personal del Centro de Investigaciones Endocrino – Metabólicas “Dr. Félix Gómez” (CIEM) de La Universidad del Zulia y Ambulatorio Docente del Hospital Universitario de Caracas por su valiosa ayuda en el proceso de la data.

A la Dra. Rita Pizzi, por su aporte en la Línea de Investigación, el cual formo parte importante de este estudio, así como su apoyo en la realización del mismo.

Al Servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Caracas, por la ayuda desinteresada en la recolección de la data.

A la Dra. Fung, quien siempre estuvo brindando conocimientos, cariño, apoyo desde el inicio del postgrado hasta su culminación.

Al Servicio de Endocrinología y profesores de postgrado, fuente inagotable de conocimientos, misticidad, fundamentales en el proceso de aprendizaje.

A mis compañeras de postgrado, especialmente, Gabriela. María Isabel (Maricha) y Raquel. Unidas Siempre.

REFERENCIAS

1. Bart C. J. M. Fauser, Basil C. Tarlatzis, Robert W. Rebar, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM – Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Sterility* 2012; 97(1):28-38.
2. Consenso Venezolano de Síndrome de Ovario Poliquístico 2007. Editorial ATEPROCA C.A. Caracas, Venezuela.
3. Tracy L. Setji, Ann J. Brown. Polycystic Ovary Syndrome: Diagnosis and Treatment. *The American Journal of Medicine* 2007; 120, 128-132
4. Dunaif A. Insulin Resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774 – 800.
5. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acantosis nigricans, impaired glucosa tolerance, and/hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 449 – 507
6. Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, Willis D, Niththyananthan R, Bush A, et al. The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 351 – 5
7. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta – analysis. *Hum Reprod Update* 2010, 16: 347 – 63
8. Goverde AJ, van Koert AJ, Eijkemans MJ, Knauff EA, Westerveld HE, Fauser BC, et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome disgnosed according the Rotterdam consensus criteria. *Hum Reprod* 2009; 24: 710 – 7.
9. Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 477 – 88

10. Legro RS, Chiu P, Kusanman AR, Bentley CM, Dodson WC, Dunaif A. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2571 – 9
11. Legro RS, Gnatuk CL, Kusanman AR, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3236 – 42.
12. Legro RS, Strauss JF. Molecular progress in infertility: Polycystic ovary syndrome. Evidence of dysregulation of 11 beta – hydroxysteroid dehydrogenase. *N Engl J Med*. 1994; 330: 460 – 5
13. Bergman RN, Prader N, Volund A, Olefski JM. Equivalent of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest*. 1997; 79: 790 – 800.
14. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979; 237: E214 – 223.
15. Peppard HR, Marfoni J, Iourni MJ, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 48 – 53.
16. Robinson S, Henderson AD, Gelding SV, Kiddy D, Niththyananthan R, Bush A, et al. Dyslipidemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 277 – 84.
17. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141 – 6
18. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165 – 9.

19. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich – Edwards J, Willett WC, hunter DJ, et al. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 2421 – 6.
20. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, MacKeigue P. Long – term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 years follow – up study. *Hum Fertil (Camb)* 2000; 3: 101 – 5
21. Wild S, Pierpoint T, MacKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long – term follow – up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 295 – 600.
22. Ciampelli M, Fulghesu AM, Cucinelli F, Pavone V, et al. Heterogeneity in beta cell activity, hepatic insulin clearance and peripheral insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1997; 12: 1897 – 1901.
23. Shou JH, Pilgaard K, Vilsboll T, et al. Normal secretion and action of the gut incretin hormone glucagon – like peptide – 1 and glucose – dependent insulinotropic polypeptide in young men with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4912 – 9
24. Nyholm B, Walker M, Gravholt CH, et al. Twenty – four – hour insulin secretion rates, circulating concentrations of fuel substrates and gut incretin hormones in healthy offspring of type II (non – insulin – dependent) diabetic parents: evidence of several aberrations. *Diabetologia* 1999; 42: 1314 – 23
25. Holst JJ. Glucagon – like peptide 1: a newly discovered gastrointestinal hormone. *Gastroenterology* 1994; 107: 1848 – 1855.
26. McDonald PE, Salapatek AMF, and Wheeler BM. Glucagon – like peptide – 1 receptor activation antagonizes voltage – dependent repolarizing K⁺ current β cell. A possible glucose - dependent insulinotropic mechanism. *Diabetes* 2002; 51, Suppl 3: S443 – 447.
27. Mari A, Camastra S, Tocchi E, Giancaterini A, et al. A model for glucose control of insulin secretion during 24 hours of free living. *Diabetes* 2001; 50, Suppl 1: S164 – S168.

28. Visboll T, Krarup J, Sonne S, Madsbad A, and Holts JJ. Both GLP – 1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effects of a meal in healthy subjects. *Regul Pept* 2003; 114: 115 – 121.
29. Vrbikova J, Hill M, Bendlova B, et al. Incretin levels in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 121 – 7.
30. Fog Svendsen P, Nilas L, Madsbad S, Holst JJ. Incretin hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome: role of obesity, insulin sensitivity, and treatment with metformin. *Metabolism Clinical Experimental* 2009; 58: 586 - 593.
31. Molloy AM, Ardill J, Tomkin GH. The effect of metformin treatment on gastric acid secretion and gastrointestinal hormone levels in normal subjects. *Diabetes Care* 1980; 19: 93 – 96.
32. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, Pierazzuoli E, Ciani S, et al. Effect of metformin on glucagón – like peptide – 1 (GLP – 1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2001; 24: 489 – 494.
33. Mannucci E, Tesi F, Bardini G, Ognibene A, Patracca MG, Ciani S, et al. Effects of metformin on glucagón – like peptide 1 levels in obese patients with and without type 2 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17:336 – 342.
34. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhins B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovarian syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 106 (1): 131 – 7
35. Nestler JE, Stovall D, Akhter N, Luorno MJ, Jakubowicz DJ. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77(2):209–15.
36. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002; 77(6):1095–105.
37. Mor E, Zograbyan A, Saadat P, Bayrak A, Tourgeman D, Zhang C, et al. The resistant subphenotype of polycystic ovary syndrome: clinical parameters and pathogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(6):1654–60

38. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38 (9):1165–74.
39. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest* 1997; 100 (5):1166–73.
40. Akmal El-Mazny, Nermeen Abou-Salem, Walid El-Sherbiny, Ahmed El-Mazny. Insulin resistance, dyslipidemia, and metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 109: 239 - 241.
41. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 81: 942-47
42. Mahabeer S, Jialal I, Norman RJ, Naidoo C, Reddi K, Joubert SM. Insulin and C peptide secretion in non-obese patients with polycystic ovarian disease. *Hormone and Metabolic Research* 1989; 21: 502-506
43. Muscelli E, Mari Andrea, Natali Andrea, Astiarraga Brenno D, et al. Impact of incretin hormones on β - cell function in subjects with normal or impaired glucose tolerance. *AJP – Endocrinol Metab* 2006; 291: E1144 – E1150.
44. Yasuda N, Inoue T, Nagakura T, Yamazaki K, Kira K, Saeki T, Tanaka I. Enhanced secretion of glucagon – like peptide – 1 by biguanides compounds. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 298: 779 – 784.
45. Mulherin A, Oh Amy H, Kim H, Grieco A, lauffer Lina M and Brubaker P. Mechanism Underlying Metformin – Induced Secretion of Glucagon – Like peptide – 1 from the Intestinal L Cell. *Endocrinology* 2011; 152 (12): 4610 – 4619.
46. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43: 647–654.

47. Lord J, Thomas R, Fox B, Acharya U, Wilkin T. The effect of metformin on fat distribution and the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome – a randomized, double – blind, placebo – controlled trial. *BJOG* 2006; 113: 817 – 824.
48. Galindo C, Hernández I, Ayala A. Efectos clínicos de la metformina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Ginecol Obstet Mex* 2007; 75: 181 – 6.
49. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1223–36.
50. The Rotterdam ESHRE/ASRM – sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term risks related to polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2004; 19: 41-47.
51. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-91.
52. Diamanti-Kandarakis Evanthia and Dunaif Andrea. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocrine Reviews*, December 2012; 33(6):0000–0000
53. Witchel SF. Puberty and polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2006:254–255. 146–53.
54. Legro RS, Kunesman AR, Demers L, Demers L, Wang SC, Bentley-Lewis R, et al. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2134-8.
55. Norman RJ, Masters S, Hague W. Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1996; 66: 942-7.
56. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20:193-205.

57. Prapas N, Karkanaki A, Prapas I, Kalogiannidis I, Katsikis I, Panidis D. Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *HIPOKRATIA* 2009, 13, 4: 216-223.
58. Christine M. Burt Solorzano, Jennifer P. Beller, Michelle Y. Abshire, Jessicah S. Collins, Christopher R. McCartney, and John C. Marshall. Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2012 March 10; 77(4): 332–337.
59. MacDonald PC, Rombaut RP, Siiteri PK. Plasma precursors of estrogen. I. Extent of conversion of plasma δ 4- androstenedione to estrone in normal males and nonpregnant normal, castrate and adrenalectomized females. *J Clin J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27:1103–1111.
60. Gambineri A, Pelusi C, Manicardi E, Vicennati V, Cacciari M, Morselli-Labate AM, Pagotto U, Pasquali R . Glucose intolerance in a large cohort of Mediterranean women with polycystic ovary syndrome: phenotype and associated factors. *Diabetes* 2004; 53:2353–2358.
61. Kahn CR. The molecular mechanism of insulin action. *Annu Rev Med* 1985; 36:429–451.
62. Hucking K, Watanabe RM, Stefanovski D, Bergman RN. OGTT-derived measures of insulin sensitivity are confounded by factors other than insulin sensitivity itself. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16:1938–1945.
63. Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and β cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:66–71.
64. Creutzfeldt W. The incretin concept today. *Diabetologia* 1979; 16:75-85.
65. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, Creutzfeldt W. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:492-498.

66. Lindgren O, Carr RD, Deacon CF, Holst JJ, Pacini G, Mari A, Ahren B. Incretin hormone and insulin responses to oral versus intravenous lipid administration in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2519-2524.
67. Eissele R, Goke R, Willemer S, Harthus HP, Vermeer H, Arnold R, Goke B. Glucagon – like peptide – 1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 283 – 291.
68. Carr RD, Larsen MO, Winzell MS, Jelic K, Lindgren O, Deacon CF, Ahren B. Incretin and islet hormonal responses to fat and protein ingestion in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: E779-E784.
69. Miholic J, Orskov C, Holst JJ, Kotzerke J, Meyer HJ. Emptying of the gastric substitute, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), and reactive hypoglycemia after total gastrectomy. *Dig Dis Sci* 1991; 36:1361-1370.
70. Reimann F, Gribble FM. Glucose-sensing in glucagon like peptide-1-secreting cells. *Diabetes* 2002; 51:2757– 2763.
71. Gribble FM, Williams L, Simpson AK, Reimann F. A novel glucosesensing mechanism contributing to glucagon like peptide-1 secretion from the GLUTag cell line. *Diabetes* 2003; 52:1147-1154.
72. Parker HE, Habib AM, Rogers GJ, Gribble FM, Reiman F. Nutrient-dependent secretion of glucose dependent insulintropic polypeptide from primary murine K cells. *Diabetologia* 2009; 52:289-298.
73. Wang SY, Chi MM, Li L, Moley KH, Wice BM. Studies with GIP/Ins cells indicate secretion by gut K cells is KATP channel independent. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284:E988-E1000.
74. Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim BJ, Zhou J, Kim HH, Xu X, Chan SL, Juhaszova M, Bernier M, Mosinger B, Margolskee RF, Egan JM. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007. 104:15069-15074.

75. Deacon CF. What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones? *Regul Pept* 2005; 128:117 - 124.
76. Orskov, C, Rabenhoj, L, Wettergren, A, Kofod, H, Holst, JJ. Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine- extended glucagon-like peptide I in humans. *Diabetes* 1994; 43:535-539.
77. Deacon, CF, Johnsen, AH, Holst, JJ. Degradation of glucagon- like peptide-1 by human plasma in vitro yields an Nterminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:952- 957.
78. Thorens, B. Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the gluco- incretin hormone glucagon likes peptide 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:8641-8645.
79. Drucker, DJ, Philippe, J, Mojsov, S, Chick, WL, Habener, JF. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84:3434-3438.
80. Montrose - Rafizadeh, C, Avdonin, P, Garant, MJ, Rodgers, BD, Kole, S, Yang, H, Levine, MA, Schwindinger, W, Bernier, M. Pancreatic glucagon-like peptide-1 receptor couples to multiple G proteins and activates mitogen activated protein kinase pathways in Chinese hamster ovary cells. *Endocrinology* 1999; 140:1132-1140.
81. Carolyn F. Deacon and Bo Ahrén. Physiology of incretins in Health and Disease. *The Review of Diabetic Studies* 2011; Vol 8, N° 3.
82. Diamanti-Kandarakis E, Christakou Charikleia D, Kandaraki Eleni and Economou Frangiskos N. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary síndrome. *European Journal of Endocrinology* 2010; 162 193–212.
83. Viollet Benoit, Guigas Bruno, Sanz Garcia Nieves, Leclerc Jocelyne, Foretz Marc and Andreelli Fabrizio. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical Science* 2012; 122, 253–270.

84. Ballargeon JP, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Nestler JE. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril*. 2004; 82:893–902.
85. Ortega-Gonzalez C, Luna S, Hernandez L, Crespo G, Aguayo P, Arteaga-Troncoso G, et al. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:1360–1365.
86. Paolo Moghetti, Roberto Castello, Carlo Negri, Flavia Tosi, Fabrizia Perrone, Marco Caputo, Elisabetta Zanolin, and Michele Muggeo. Metformin Effects on Clinical Features, Endocrine and Metabolic Profiles, and Insulin Sensitivity in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 6-Month Trial, followed by Open, Long-Term Clinical Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jan; 85(1):139-46.
87. Evanthia Diamanti-Kandarakis, Chryssa Kouli, Thomais Tsianateli and Angeliki Bergiel. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 1998; 138 269 – 274.
88. Pau Cindy T, Keefe Candace, Duran Jessica and Welt Corrine K. Metformin Improves Glucose Effectiveness, Not Insulin Sensitivity: Predicting Treatment Response in Women with Polycystic Ovary Syndrome in an Open-Label, Interventional Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 May; 99(5):1870-8.
89. Maida A, Lamont BJ, Cao X, Drucker DJ. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- α in mice. *Diabetologia*. 2011; 54 (2):339-49.
90. Scrocchi LA, Brown TJ, McClusky N, et al. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. *Nat Med* 1996; 2:1254–1258.
91. Thomas Reinehr, Gideon de Sousa, and yChristian L. Roth. Fasting Glucagon-like Peptide-1 and Its Relation to Insulin in Obese Children Before and After Weight Loss. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007; 44 (5). 608 – 612.

92. Anini Y, Brubaker PL. Role of leptin in the regulation of glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes* 2003; 52:252–259.
93. Adam TC, Westerterp-Plantenga MS. Activity-induced GLP-1 release in lean and obese subjects. *Physiol Behav* 2004; 83:459–466.

ANEXOS

ANEXO 1

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS PARA EVALUACIÓN DE PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS, MARZO A SEPTIEMBRE DE 2013

Fecha: _____
Número de Historia: _____ CI: _____
Nombres y Apellidos: _____ Edad: _____
Dirección: _____
Teléfono: _____

Antecedentes familiares:

HTA _____ DM _____
 Dislipidemias _____ EVC _____
 Infarto miocárdico _____ SOP _____
 Obesidad _____ Patología tiroidea _____

Antecedentes personales:

HTA _____ DM _____
 Dislipidemias _____ Resistencia a la insulina _____
 Obesidad _____ SOP _____
 Patología tiroidea _____ Diabetes gestacional _____
 Trastornos Hipertensivos del embarazo _____

Antecedentes Ginecoobstétricos:

Menarquia: _____ años.
Ciclos menstruales: < 21 días 21 - 35 días >35 días > 3 meses
Dismenorrea: Si No
Paridad: _____ -G, _____ -P, _____ -C, _____ -A, _____ -EE.
PMF: <3800gr >3800gr. Mortinatos: Si No
MAC: Hormonal: Si No. Tiempo: _____. Tipo: _____.

Infertilidad: Si No. Factor ovulatorio Tubárico Masculino Otros.

Usos de inductores de ovulación: Si No. Clomifeno Gonadotropinas Otros.

Examen Físico:

TA: _____ mmHg. Peso: _____ Kg. Talla: _____ mt. IMC: _____ kg/m².

CA: _____ cm. Escala de Ferriman: _____ ptos. Acné: Si No.

Acantosis: Si No. Alopecia: Si No. Seborrea: Si No.

Laboratorios:

Hb: _____ g/dL. HTO: _____ %. AST: _____ mg/dL. ALT: _____ mg/dL.

Perfil lipídico: Colesterol total: _____ mg/dL. HDL: _____ mg/dL. No HDL: _____ mg/dL.

Triglicéridos: _____ mg/dL.

Glicemia 0': _____ mg/dL. Glicemia 60'': _____ mg/dL. Glicemia 120': _____ mg/dL.

Insulina 0': _____ mg/dL. Insulina 60': _____ mg/dL. Insulina 120': _____ mg/dL.

HOMA-IR: _____. Testosterona total: _____ ng/mL. DHEA-S: _____ µg/mL.

SHBG: _____ nmol/L. 17-OH progesterona: _____ ng/mL. FSH: _____ mUI/mL.

LH: _____ mUI/mL. TSH: _____ mUI/mL. T4 libre: _____ ng/dL. Anti TPO: _____ UI/mL.

PRL: _____ ng/mL. HAM: _____ ng/mL. GLP-1 basal: _____ FGF-21 basal: _____ MDA basal: _____

Imagenología:

US TV: LE _____ mm. Vol OD: _____ cc. Vol OI: _____ cc.

Número de folículos OD: _____. Número de folículos OI: _____.

US Abdominal: Esteatosis hepática Si No

Tratamiento:

Metformina Vildagliptina

GLP-1: _____ FGF-21: _____ MDA: _____ HOMA-IR: _____

ANEXO 2
INFORMACION PARA EL PACIENTE

Nombre: _____ C.I. _____

Fecha _____ Lugar _____

Firma: _____

Usted ha sido seleccionado para formar parte del proyecto de investigación: EFECTO DEL USO DE METFORMINA EN LOS VALORES DE GLP – 1 Y HOMA – IR EN PACIENTES CON INSULINO RESISTENCIA Y SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

Usted tiene Síndrome de Ovario Poliquístico considerada una enfermedad metabólica, multifactorial, más frecuente en las mujeres, la cual puede traer las siguientes complicaciones: resistencia a la insulina, ausencia de menstruación, aumento de peso, disminución de la fertilidad.

Si no es tratada de forma oportuna puede causar graves problemas de salud tales como: Diabetes, Infertilidad, Hipertensión Arterial, Trastornos Lipídicos (Dislipidemias) y Enfermedades cardiovasculares.

Una opción del tratamiento es el uso de metformina, el cual le será indicado en la siguiente dosis 1 gr de metformina (Metfor LP) Diario por 2 meses, el objetivo es disminuir la Resistencia a la insulina, dicho tratamiento tiene efectos adversos ampliamente conocidos: puede provocar problemas gastrointestinales, tales como diarrea, náuseas, dolor abdominal, disminución del apetito y vómitos. Un porcentaje pequeño de personas experimentan una alteración del sentido del gusto que toma la forma de un molesto sabor metálico.

ANEXO 3

CONSENTIMIENTO VÁLIDO INFORMADO

Su firma en este consentimiento informado indica que comprende el contenido de la hoja de información al paciente que acompaña este formulario y que acepta su participación en la investigación bajo la modalidad que usted indica abajo.

Yo, _____ C.I. _____,

Nacionalidad _____ Edad: _____, he leído y comprendido el contenido de la hoja de información al participante del proyecto de investigación titulado " EFECTO DEL USO DE METFORMINA EN LOS VALORES DE GLP – 1 Y HOMA – IR EN PACIENTES CON INSULINO RESISTENCIA Y SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS", a realizarse en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Caracas, aclarando todas las dudas que he tenido al respecto, en forma satisfactoria.

En este sentido, luego de haber leído, comprendido y recibido las respuestas a mis preguntas con respecto a este formato de consentimiento:

Acepto las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez autorizo al equipo de investigadores a realizar las evaluaciones ya descritas. Me comprometo a colaborar con el cumplimiento de las indicaciones.

En mi calidad de voluntario, reconozco que no estoy obligado a firmar este consentimiento, y aun habiéndolo firmado, puedo retirarme en cualquier momento durante la ejecución de los procedimientos previamente aceptados por mi persona, sin prejuicios alguno.

Con firma certifico, que este consentimiento lo acepto de manera voluntaria sin presiones de ningún tipo, y que mi participación se realizara el día: _____.

Además afirmo conforme recibir al acto de esta firma, una copia del presente CONSENTIMIENTO y la hoja de información correspondiente

Nombre: _____ C.I. _____

Fecha _____ Lugar _____

Firma: _____

RESPONSABLE:

Dra. Laura R, Zavala C, Cl.: Firma: _____

ANEXO 4

Operacionalización de Variables

Variables	Dimensiones	Indicadores	Nivel de medición
Tratamiento con Metformina	Insulino Resistencia	HOMA – IR Valores de GLP - 1	< 2,5 > 2,5 pmol/L (VR: 0,3 – 18,5 pmol/L)

ANEXO 5

Tabla 1. Comportamiento de las variables antropométricas, metabólicas y de laboratorio en los individuos femeninos con Síndrome de Ovarios Poliquísticos, 2014.

Variables	Media	DE
Edad (años)	27,2	4,7
IMC (Kg/m ²)	28,25	6,37
Circunferencia Abdominal (cm)	92,65	14,36
Colesterol Total (mg/dl)	167,46	38,81
LDL- c (mg/dl)	102,37	34,03
HDL- c (mg/dl)	41,62	9,05
VLDL- c (mg/dl)	28,08	15,17
Triacilglicéridos (mg/dl)	135,62	77,67
AST (UI/L)	18,72	5,24
ALT (UI/L)	21,68	9,06
Testosterona Libre (pg/ml)	4,20	3,57
Prolactina (ng/ml)	14,91	14,12
TSH (vUI/ml)	2,27	1,15

IMC: Índice de Masa Corporal; LDL- c: Colesterol de Baja Densidad; HDL- c: Colesterol de Alta Densidad; VLDL: Colesterol de Muy Baja Densidad; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanino aminotransferasa. DE. Desviación Estándar

Tabla 2. Comportamiento del GLP-1 y HOMA-IR según grupo etario e Índice de Masa Corporal, previo a tratamiento con metformina, en los individuos femeninos con Síndrome de Ovarios Poliquísticos, 2014.

	GLP-1 (pmol/L)		HOMA-IR	
	Mediana (p25-p75)	<i>p</i> *	Mediana (p25-p75)	<i>p</i> *
Grupo Etario (años)		0,024 ^b		0,554
Menos de 25	0 (0-0,20)		3,53 (3,32-5,17)	
25 a 29	0,25 (0-0,80)		3,30 (2,83-4,04)	
30 o más	1,20 (0,55-1,65)		4,60 (2,09-7,06)	
IMC (OMS)		0,198		0,263
Normopeso	0,80 (0,20-1,60)		3,19 (2,74-4,45)	
Sobrepeso	0,50 (0,25-0,95)		3,44 (2,93-4,75)	
Obesidad	0 (0-0,80)		4,25 (3,46-5,62)	
Total	0,30 (0-0,90)		3,48 (2,74-4,79)	

IMC: Índice de Masa Corporal; OMS: Organización Mundial de la Salud
 * Prueba de Kruskal Wallis; b. Diferencia Estadísticamente significativa ($p < 0,05$); GLP-1: Péptido Similar a Glucagón 1; HOMA IR: Homeostasis Model os Assesment of Insulin Resistance

Tabla 3. Comportamiento del HOMA-IR, previo y posterior a tratamiento con Metformina, según el grupo etario e Índice de Masa Corporal, en los individuos femeninos con Síndrome de Ovarios Poliquísticos, 2014.

HOMA-IR	Pre-Tratamiento	Post-Tratamiento	<i>p</i> *
	Mediana (p25-p75)	Mediana (p25-p75)	
Grupo Etario (años)			
Menos de 25	3,53 (3,32-5,17)	3,06 (1,84-7,27)	0,028 ^b
25 a 29	3,30 (2,83-4,04)	2,07 (1,72-4,45)	0,208
30 o más	4,60 (2,09-7,06)	1,55 (1,17-5,00)	0,304
IMC (OMS)			
Normopeso	3,19 (2,74-4,45)	1,73 (1,35-2,10)	0,463
Sobrepeso	3,44 (2,93-4,75)	1,84 (1,52-5,00)	0,071
Obesidad	4,25 (3,46-5,62)	6,19 (2,79-7,47)	0,093
Total	3,48 (2,74-4,79)	2,10 (1,67-5,00)	0,014^b

IMC: Índice de Masa Corporal; * Prueba de U de Mann-Whitney para muestras relacionadas; b. Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

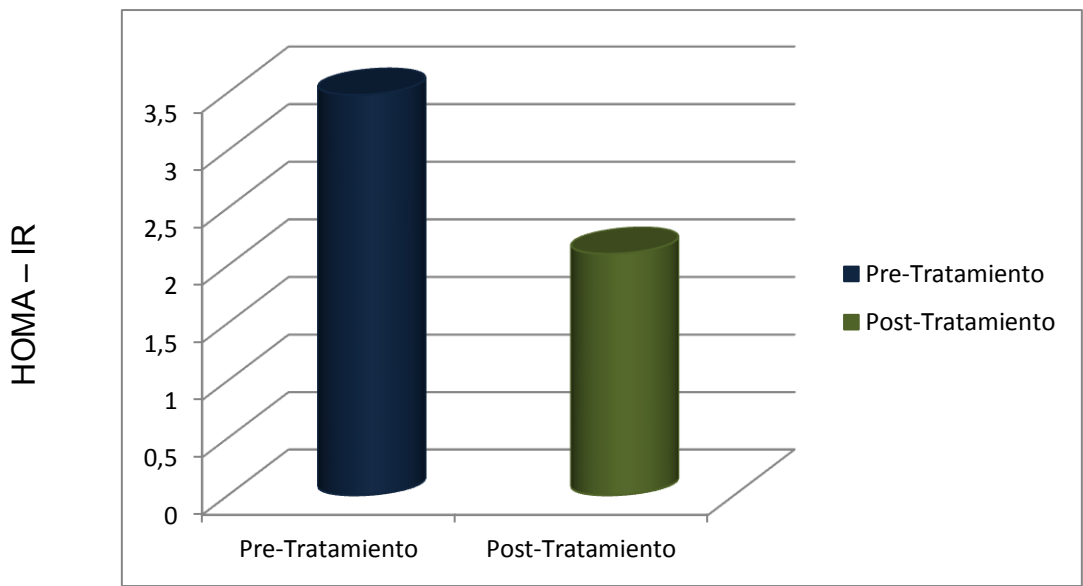


Gráfico 1. Comportamiento del HOMA – IR, previo y posterior al tratamiento con Metformina, en los individuos femeninos con Síndrome de Ovarios Poliquísticos, 2014.

Tabla 4. Comportamiento del GLP-1, previo y posterior al tratamiento con Metformina, según el grupo etario e Índice de Masa Corporal, en los individuos femeninos con Síndrome de Ovarios Poliquísticos, 2014.

GLP-1 (pmol/L)	Pre-Tratamiento	Post-Tratamiento	<i>p</i> *
	Mediana (p25-p75)	Mediana (p25-p75)	
Grupo Etario (años)			
Menos de 25	0 (0-0,20)	0,30 (0,20-0,40)	0,248
25 a 29	0,25 (0-0,80)	0,30 (0,20-0,40)	0,687
30 o más	1,20 (0,55-1,65)	0,35 (0,30-0,45)	0,030 ^b
IMC (OMS)			
Normopeso	0,80 (0,20-1,60)	0,30 (0,20-0,40)	0,108
Sobrepeso	0,50 (0,25-0,95)	0,35 (0,25-0,55)	0,306
Obesidad	0 (0-0,80)	0,30 (0,30-0,40)	0,766
Total	0,30 (0-0,90)	0,30 (0,20-0,40)	0,205

IMC: Índice de Masa Corporal; * Prueba de U de Mann-Whitney para muestras relacionadas; b. Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$); GLP-1: Péptido Similar a Glucagón 1.

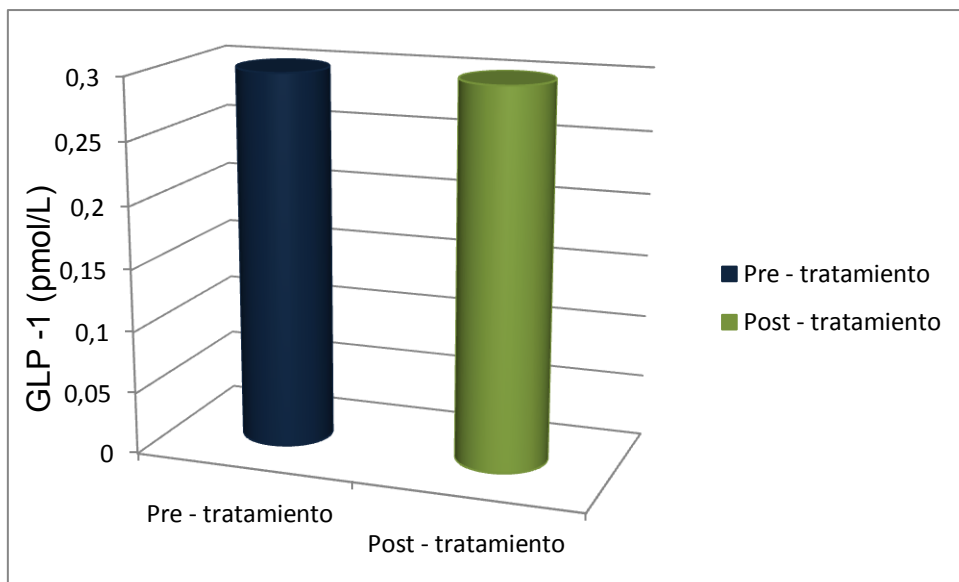


Gráfico 2. Comportamiento del GLP-1, previo y posterior al tratamiento con Metformina, en los individuos femeninos con Síndrome de Ovarios Poliquísticos, 2014.