

11204



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**



**DIRECCION DE ENSEÑANZA**  
**"MODIFICACIÓN DE LA GRASA CORPORAL TOTAL EN PACIENTES CON**  
**SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS, RESISTENCIA A LA INSULINA Y OBESAS,**  
**TRATADAS CON PIOGLITAZONA O METFORMINA"**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN**  
**BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN**  
**P R E S E N T A :**  
**DR. JOSÉ ARIAS HERNÁNDEZ**



**PROFESOR TITULAR:**  
**DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO**  
**T U T O R :**  
**DR. ADALBERTO PARRA COVARRUBIAS**

MÉXICO, D.F.

2003-2005 **4**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD  
EN BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION  
PRESENTA  
DR. JOSE ARIAS HERNÁNDEZ**



---

**DR. JOSÉ ARIAS HERNÁNDEZ**  
**RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE BIOLOGIA DE LA**  
**REPRODUCCION**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**

---

**DR. ADALBERTO PARRA COVARRUBIAS**  
**JEFE DE ENDOCRINOLOGIA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**

---

**DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO**  
**DIRECTOR DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

## INDICE

## Páginas

1. DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS.....	1-2
2. RESUMEN.....	3-5
3. MARCO TEORICO.....	6-10
4. JUSTIFICACION.....	11
5. HIPOTESIS.....	11
6. MATERIAL Y METODOS	
• Estudio de población.....	12
• Diseño del estudio.....	13
• Programa de valoración.....	13-14
• Métodos	
○ Antropometría y cálculo de la grasa corporal.....	14-16
○ Información.....	16
○ Metodología de las pruebas.....	17-18
• Papel de las compañías farmacéuticas.....	18
• Análisis estadístico.....	18
7. RESULTADOS	
• Antropometría y grasa corporal total.....	19-20
• Concentraciones séricas de leptina.....	21
• Información dietética.....	21
• Concentraciones séricas de glucosa e insulina.....	22-23
• Concentraciones séricas de lípidos.....	23
8. DISCUSION.....	24-27
9. REFERENCIAS.....	28-34
10. TABLAS Y FIGURAS.....	35-45

## **DEDICATORIAS**

A Daniela Isabel la razón de mis logros y lo mejor que me ha pasado.

A Isabel que me dio el mejor regalo de la vida, a mi hija.

A mis padres Zoila y Pedro por ayudarme a llegar a esta meta.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Adalberto Parra Covarrubias por su valioso tiempo, incondicional apoyo y dedicación en la dirección de este trabajo, pero sobre todo por el privilegio de ser su alumno y permitirme ser su amigo. Sus enseñanzas dejan una huella imborrable en mi vida y una gratitud infinita hacia su persona. Gracias Doctor por tenderme la mano en el camino de mi formación.

Al Dr. Carlos Ortega González por permitirme participar en el proyecto de pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos y por su ayuda incondicional.

A la QFB Rocío Hidalgo por su indispensable e importante colaboración para el procesamiento de las muestras necesarias para que este trabajo se realizara.

Al Dr. Felipe Vadillo, a la Maestra en Nutrición Otilia Perichat y a la Licenciada en Nutrición Marcela Serrano, por su invaluable participación en los aspectos de nutrición en el estudio de las pacientes.

A las Pacientes del Instituto Nacional de Perinatología que sin ellas nuestro trabajo no tendría sentido.

## RESUMEN

**Introducción** El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es la patología endocrina más frecuente en mujeres en la edad reproductiva (4% al 7%). Desde 1980, el SOP se asoció con la resistencia a la insulina (RI) e hiperinsulinemia. Esta ha sido considerada el factor clave responsable del hiperandrogenismo característico del síndrome. Debido a lo anterior, los medicamentos que aumentan la sensibilidad a la insulina son utilizados para su tratamiento, principalmente la metformina. Otro grupo de medicamentos que incrementan la sensibilidad a la insulina, las tiazolidinedionas (TZDs), recientemente una nueva TZD –pioglitazona- ha sido utilizado en pacientes con SOP. Se ha documentado que el uso de TZDs en pacientes con DM2 para incrementar el control glicémico, se asocia frecuentemente con un aumento en el peso corporal y en la grasa corporal total, pero con un intercambio benéfico de la grasa visceral hacia la grasa subcutánea. Hasta la fecha no existen reportes similares en mujeres con SOP.

**Objetivo** El objetivo del presente estudio fue comparar los efectos del uso prolongado de pioglitazona y metformina en la grasa corporal total y su distribución regional, así como la posible correlación con los cambios en la resistencia a la insulina en un grupo de mujeres obesas con SOP y RI, sin exposición anterior a tratamientos para reducir la resistencia a la insulina.

**Material y Métodos** Se incluyeron un total de 14 pacientes seleccionadas de la consulta externa de las Clínicas de Endocrinología y Esterilidad, con diagnóstico de SOP de acuerdo a los criterios de Rotterdam en 2003, con edades entre 23 y 35 años, las cuales no habían recibido ningún tratamiento específico previo. Las pacientes fueron divididas al azar en dos grupos: El

grupo 1 (n=11) con edad promedio de  $29.3 \pm 3.9$  años recibió metformina 850 mg, tres veces al día, vía oral, durante 24 semanas. El grupo 2 (n=10) con edad promedio de  $30.3 \pm 3.0$  años recibió pioglitazona 30 mg/día, única dosis, vía oral, durante 24 semanas. No se modificó la ingesta calórica diaria o la actividad física de las pacientes. Se les realizaron evaluaciones clínicas, antropométricas, dietéticas y determinación de las concentraciones séricas de insulina, glucosa, leptina, colesterol total (CT), triglicéridos (TG), lipoproteínas de alta densidad (LAD), lipoproteínas de baja densidad (LBD), pruebas de función hepática y curva de tolerancia oral a la glucosa de dos horas (CTOG 2 h) (75 gr de glucosa oral) en tres ocasiones: al inicio (T0), y a los tres y seis meses (T3 y T6) de iniciado el tratamiento. Se calculó el Índice glucosa-insulina en ayuno (G/I), el índice de sensibilidad a la insulina (QUICKI), homeostasis para la resistencia a la insulina (HOMA-IR), el área bajo la curva de glucosa (ABC-glucosa) y el área bajo la curva de insulina (ABC-insulina) durante la CTOG 2h.

**Resultados** El grupo 1 (metformina) fue de 8 pacientes y en el grupo 2 (pioglitazona) de 6 pacientes. En el grupo 1 el peso corporal permaneció constante; en el grupo 2 se presentó un notable incremento en el peso corporal (promedio 5.1 kg) en T6 ( $p=0.05$ ). Un patrón similar se observó en el IMC ( $p=0.05$ ). El índice de Ferriman-Gallwey en T0 fue francamente anormal en ambos grupos y ligeramente mayor en el grupo 1 ( $p=0.03$ ) y se observó una disminución significativa y similar en ambos grupos, posterior al tratamiento ( $p < 0.05$ ). Se observó un incremento significativo, aunque transitorio, en los pliegues cutáneos subescapular y supraíliaco solamente en el grupo 2 en el 3er mes de tratamiento (ANOVA  $p=0.024$  y  $p=0.002$ , respectivamente). El grupo 2

presentó un incremento en la grasa corporal total (GCT) (6.1 kg), después de 6 meses de tratamiento (ANOVA,  $p=0.036$ ) y el porcentaje de grasa corporal cambió de 41.6% en T0, a 44.3% en T6 (ANOVA,  $p=0.02$ ). El grupo 1 no presentó cambios significativos. Las concentraciones de leptina en T0 ( $66.0 \pm 12.9$  ng/mL) permanecieron constantes, hasta T6 ( $73.2 \pm 15.9$  ng/mL) en el grupo 1; en el grupo 2, las concentraciones en T0 ( $56.3 \pm 13.7$  ng/mL) se incrementaron en un 30% hacia T6 ( $73.0 \pm 14.0$  ng/mL). El consumo calórico y la composición de la comida permanecieron constantes en ambos grupos durante los 6 meses del estudio. Se observó una marcada disminución en los valores de insulina sérica de ayuno, similar en ambos grupos, en T3 ( $P=0.02$ ), la cual se mantuvo igual hasta T6. Durante la CTOG 2h inicial, el ABC de glucosa y el ABC de insulina fueron similares en ambos grupos en T0 y se observó una disminución significativa en T6, mayor en el grupo 2 que en el grupo 1. El HOMA-IR disminuyó 3 veces el valor de T0 a T3 permaneciendo sin cambios hasta T6. El QUICKI y G/I mostraron un incremento rápido y significativo de los valores T0 a T3, sin cambios posteriores ni diferencias significativas entre grupos. En los lípidos se presentó disminución en los niveles séricos de triglicéridos en T6 ( $116.7 \pm 15.4$  mg/dL) solo en el grupo 1 ( $p=0.04$ ).

**Conclusión** La administración a largo plazo de pioglitazona y no de metformina, en un grupo pequeño de pacientes con SOP, obesas, no diabéticas y con resistencia a la insulina, se asoció con un notable incremento en el peso corporal y en la grasa corporal total después de 6 meses de tratamiento, observándose de manera paralela un incremento del 30 % en el valor basal de la leptina sérica.

## **MARCO TEORICO**

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es la patología endocrina más frecuente en mujeres en la edad reproductiva, con una frecuencia estimada que va del 4% al 7% (1). Desde que fue descrita inicialmente esta patología en 1935 por Stein y Leventhal, se asociaron cambios histológicos, ultrasonográficos, bioquímicos y clínicos que definen la enfermedad. En 1990 el "National Institute of Child Health and Development" (NIH) declaró que no existía un consenso para el diagnóstico, por lo que se describieron las características clínicas y endocrinológicas que deberían caracterizar al SOP (Tabla 1) (2).

En la actualidad, se acepta que una paciente tiene SOP cuando presenta por lo menos dos de las tres anomalías siguientes: a) oligo y/o anovulación; b) signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo, y c) ovarios poliquísticos por ultrasonido en ausencia de otras patologías endocrinológicas, de acuerdo al consenso de especialistas reunidos en Rotterdam en 2003 (3).

La etiología del SOP permanece aun sin resolverse. Sin embargo, se han demostrado diferentes alteraciones endocrinológicas que pueden explicar las manifestaciones clínicas y bioquímicas de este padecimiento. Una de ellas es la alteración en la dinámica de la pulsatilidad de la Hormona Liberadora de Gonadotrofinas (GnRH), la cual se encuentra incrementada 2 a 3 veces tanto en amplitud como en frecuencia, lo que se refleja en un aumento, proporcionalmente hablando, en los niveles de LH en pacientes con SOP. Este

incremento cuantitativo (así como en su actividad biológica) de LH explica en parte el hiperandrogenismo secundario por la estimulación constante

de esta hormona sobre las células de la teca del ovario. Sin embargo, se ha demostrado en mujeres con ausencia selectiva de FSH, que a pesar de las concentraciones altas de LH no desarrollan SOP, por lo que deben existir otros factores involucrados (4,5).

También se ha demostrado que la producción de estrógenos, por parte de las células de la granulosa, logra iniciar el desarrollo folicular y promover la retroalimentación negativa de la FSH; sin embargo, dichos estrógenos no alcanzan niveles adecuados para estimular el alza máxima de LH. Esto origina un desarrollo folicular inadecuado y la ausencia de ovulación. La existencia de una menor producción endógena de FSH se demuestra, de manera indirecta, cuando se estimulan pacientes con SOP ya sea con FSH exógena o con citrato de clomifeno, y se logra que ellas ovulen (2).

Desde 1980, el SOP se asoció estrechamente con la presencia de resistencia a la insulina (RI) (6,7) y la hiperinsulinemia secundaria, principalmente, pero no de manera exclusiva en las mujeres obesas. La hiperinsulinemia ha sido considerada el factor clave responsable del hiperandrogenismo característico del síndrome (7) debido a que aumenta la estimulación de la actividad de la enzima P450c17 $\alpha$  del ovario (8,9).

Las mujeres con SOP y RI presentan un mayor riesgo para desarrollar intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus tipo 2 (DM) (10,11) entre otras alteraciones metabólicas (12,13).

Debido a que la RI es una alteración clave en el SOP, los medicamentos que aumentan la sensibilidad a la insulina son ampliamente usados para su tratamiento, principalmente la metformina (14). Los principales mecanismos por los cuales la metformina actúa, es reduciendo la producción hepática de glucosa mediante una disminución de la gluconeogénesis, una menor glucogenolisis y un aumento en la captación de glucosa mediada por insulina en el tejido muscular estriado y adiposo(15).

Parece ser que estos efectos son secundarios principalmente a la acción de la metformina sobre la mitocondria del hepatocito, bloqueando la oxidación respiratoria de las cadenas de los substratos del complejo I. (FIGURA 1) Por otro lado, la metformina disminuye la absorción intestinal de glucosa y mejora de manera indirecta la respuesta de las células B del páncreas, disminuyendo la toxicidad por hiperglicemia y reduciendo los niveles de ácidos grasos libres (FIGURA 2) (15). El incremento en la sensibilidad a la insulina, condiciona una disminución en sus niveles circulantes y como consecuencia también en la producción de andrógenos ováricos principalmente testosterona, aumenta la respuesta ovárica a la FSH, la producción de estrógenos e incrementa la frecuencia de ovulación en pacientes con SOP. La dosis habitualmente utilizada es de 1500 a 2550 mg al día y en dosis menores de 1000 mg, no se han reportado efectos clínicos satisfactorios. Otro efecto importante de la

metformina es la reducción del peso corporal, demostrado en estudios en pacientes obesas (BMI > 27 Kg/m<sup>2</sup> superficie corporal) con y sin DM2. Parece ser que el efecto de la metformina sobre la reducción de peso, se debe a la disminución de la RI, del apetito y de la lipogénesis, ya que la pérdida de peso se debe fundamentalmente a una disminución del tejido adiposo subcutáneo (15,16).

Otro grupo de medicamentos que incrementan la sensibilidad a la insulina son las tiazolidinedionas (TZDs), y la primera que se usó clínicamente – troglitazona- fue eliminada por sus efectos hepatotóxicos. Recientemente una nueva TZD –

pioglitazona- ha sido utilizada en pacientes con SOP que no respondieron a metformina (17) o en aquellas sin tratamientos previos, para aumentar la sensibilidad a la insulina (18).

El mecanismo por el cual estos medicamentos aumentan la sensibilidad a la insulina está relacionado con la activación de los receptores activadores y de proliferación de los peroxisomas  $\gamma$  (PPAR-  $\gamma$ ), que pertenecen a la familia de receptores nucleares (19). Al ser estimulados, aumenta la sensibilidad a la insulina en el tejido muscular y hepático disminuyendo con ello la gluconeogénesis. También se ha observado una disminución de los ácidos grasos libres, un incremento en las lipoproteínas de baja densidad (LDL), un aumento de peso corporal y un aumento de la grasa corporal en pacientes con DM 2. Este último cambio en particular puede estar ligado al efecto de los PPAR en la diferenciación de los adipocitos y su distribución en los diferentes depósitos corporales (20).

En los últimos cinco años, diferentes grupos de investigadores han documentado que el uso de TZDs en pacientes con DM2 para incrementar el control glicémico, gracias a la disminución en la RI, se asocia frecuentemente con un incremento en peso corporal y de la grasa corporal total, pero con un intercambio benéfico de la grasa visceral hacia la grasa subcutánea (21,22). Hasta la fecha no existen reportes similares en mujeres con SOP.

El objetivo del presente estudio fue comparar los efectos del uso prolongado de pioglitazona y metformina en la grasa corporal total y regional, así como la posible correlación con los cambios en la resistencia a la insulina en un grupo de mujeres obesas con SOP y RI, sin exposición anterior a tratamientos para reducir la resistencia a la insulina.

## **JUSTIFICACION**

El SOP es la patología endocrinológica mas frecuente en la mujer de edad reproductiva. La asociación de esta patología con la resistencia a la insulina es evidente y frecuente. Los medicamentos que disminuyen la resistencia a la insulina, como la metformina y actualmente las tiazolidinedionas, son utilizados ampliamente. Se han demostrado diferentes cambios en el peso corporal y en la composición corporal de pacientes con DM tipo 2 (delgados y obesos) con la utilización de estos hipoglucemiantes, principalmente en la distribución de la grasa corporal total, al parecer por un efecto secundario sobre receptores que participan en la lipogénesis. No hay estudios que evalúen si estos cambios se producen en pacientes con SOP, por lo que decidimos realizar éste trabajo.

## **HIPOTESIS**

La Pioglitazona, pero no la Metformina, administrada a largo plazo en pacientes obesas con SOP y resistencia a la insulina, induce un aumento de peso y de la grasa corporal total.

## **MATERIAL y METODOS**

El protocolo de estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y de Ética del Instituto Nacional de Perinatología y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de las pacientes voluntarias. El estudio se llevó a cabo de acuerdo la Declaración de Helsinki (Corregida en Octubre 2000).

### **Estudio de población**

Se incluyeron un total de 21 pacientes seleccionadas de la consulta externa de las Clínicas de Endocrinología y Esterilidad, con edades entre 23 y 35 años, las cuales no habían recibido ningún tratamiento específico previo. Los motivos principales por los que acudieron a consulta fueron hirsutismo (Ferriman-Gallwey [F-G] > 8) y/o esterilidad. Se diagnosticó SOP en aquellas pacientes que presentaron dos de las tres anomalías siguientes: oligomenorrea/amenorrea, concentraciones séricas elevadas de androstenediona ( $\geq 2.9$  ng/dL) y/o testosterona libre (TI) ( $\geq 3.0$  pg/mL) y ovarios poliquísticos por ultrasonido (3). Además, todas las pacientes tuvieron un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup>, acantosis nigricans, hiperinsulinemia de ayuno ( $\geq 16$   $\mu$ U/mL) y una relación glucosa/insulina en ayuno (G/I) <4.5 (23). La presencia de las siguientes patologías fue descartada por exámenes de laboratorio específicos: DM2, hiperprolactinemia, alteraciones tiroideas, hiperplasia suprarrenal congénita de origen tardío y síndrome de Cushing. Ninguna de las pacientes había recibido en los seis meses previos tratamiento con citrato de clomifeno, anticonceptivos orales, antiandrógenos, o drogas para disminuir el apetito. Se descartó la presencia de embarazo en todas las

participantes antes de ingresar al estudio. Los criterios de exclusión durante el estudio fueron: a) diagnóstico de embarazo, b) pérdidas del seguimiento, c) intolerancia a alguno de los medicamentos y d) aumento en los niveles séricos de transaminasas.

### **Diseño del estudio**

*Tratamiento.* Las pacientes fueron divididas al azar en dos grupos: El grupo 1 (n=11) con edad promedio de  $29.3 \pm 3.9$  años recibió metformina (Ficonax™, Pisa Farmacéutica de México, S.A. de C.V., México) 850 mg, tres veces al día, vía oral, durante 24 semanas. El grupo 2 (n=10) con edad promedio de  $30.3 \pm 3.0$  años recibió pioglitazona (Zactos™, Eli Lilly de México, S.A. de C.V., México) 30 mg/día, única dosis, vía oral, durante 24 semanas. Ninguna de las pacientes durante el estudio recibió indicaciones para modificar su ingesta calórica diaria o su actividad física. Se utilizaron tabletas numeradas que se distribuyeron al azar. El número de código del tratamiento de cada paciente lo guardó hasta el final del estudio una tercera persona que no participó en el estudio directamente. Tanto la pioglitazona como la metformina fueron iniciadas dos semanas después que se obtuvo el consentimiento informado y los resultados de los estudios basales (bioquímicos y hormonales) estuvieron disponibles.

### **Programa de valoración**

Se les realizaron a todas las pacientes evaluaciones clínicas, antropométricas, dietéticas y hormonales en tres ocasiones: al inicio (T0), y a los tres y seis meses (T3 y T6, respectivamente) de iniciado el tratamiento. En el T0, posterior

a 12 horas de ayuno nocturno, se obtuvo una muestra de sangre venosa no heparinizada entre la 0800 h–0830 h para medir concentraciones circulantes de insulina, glucosa, colesterol total (CT), triglicéridos (TG), lipoproteínas de alta densidad (LAD), lipoproteínas de baja densidad (LBD) y pruebas de función hepática, incluidas alanina de aminotransferasa (ALT), aspartato de aminotransferasa (AST) y fosfatasa alcalina (FA). Inmediatamente después de obtener la muestra sanguínea basal, se realizó una curva de tolerancia oral a la glucosa de dos horas (CTOG 2 h) (75 gr de glucosa oral) obteniéndose muestras de sangre venosa no heparinizada a los 30, 60, 90 y 120 minutos, para la determinación de las concentraciones séricas de glucosa e insulina. Al final de T3 y T6 se realizaron las mismas evaluaciones clínicas, antropométricas y la CTOG 2 h. La concentración sérica de leptina también fue medida en cada periodo de estudio.

## **Métodos**

### *Antropometría y Cálculo de la Grasa Corporal*

Durante las 3 visitas del estudio se midieron el peso corporal, la talla, la circunferencia media del brazo, así como las circunferencias de la cadera, la cintura y del abdomen. El peso corporal se midió con una báscula digital calibrada (TANITA, Tokio, Japón) con una variación de  $\pm 0.1$  kg, mientras la paciente vestía ropa ligera y sin zapatos. La talla fue medida con un estadímetro digital (SECA, Alemania) con una variación de  $\pm 0.1$  cm. Todas las circunferencias corporales se midieron con una cinta de fibra de vidrio (Gulick, Tailandia) con una exactitud de  $\pm 0.1$  cm, manteniendo la cinta en posición horizontal, sin comprimir los tejidos circundantes. La circunferencia abdominal

fue medida justo por encima del borde lateral de la cresta iliaca a nivel de la línea media axilar, de acuerdo a la técnica descrita por los NIH (24), mientras que las otras circunferencias fueron medidas de acuerdo a las técnicas estandarizadas y aceptadas (25). Los indicadores nutricionales incluyeron IMC (para identificar el grado de obesidad), la relación cintura-cadera (como índice para calcular la distribución de las áreas del tejido graso) y el área muscular del brazo corregida para el hueso (cAMA) (26) como un marcador indirecto de la masa muscular. Los valores de corte del IMC fueron los aceptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (27). Las categorías de riesgo para la circunferencia abdominal fueron aquellas descritas por los NIH para calcular el riesgo en paciente obesos (24).

La grasa corporal total (GCT) se calculó mediante la impedancia bioeléctrica (IBE), pierna a pierna, usando el analizador de grasa corporal TANITA (modelo TBF 310; Tanita Corporation of America, Inc, Arlington Heights, IL, USA). Este método ha sido validado previamente en mujeres obesas (28) y con absorciometría de energía dual de rayos X (DEXA).

Debido al posible efecto de la redistribución de grasa corporal con el tratamiento con pioglitazona, decidimos valorar la grasa subcutánea regional con cuatro medidas comunes del pliegue cutáneo. Las medidas se realizaron por duplicado, con un compás de calibre (Lange, Cambridge, Maryland, USA) ejerciendo una presión constante de 10 g/mm<sup>2</sup>. La grasa subcutánea periférica se calculó con las mediciones de los pliegues tricipital y bicipital, y la grasa

subcutánea del tronco con las mediciones de los pliegues subescapulares y supraílicos.

Decidimos utilizar la IBE para calcular la grasa corporal total, en lugar de calcular la densidad corporal de la suma de los cuatro pliegues cutáneos, debido al alto grado de obesidad en nuestro grupo de estudio y la falta de valores de referencia en las mujeres mexicanas. Por lo tanto, las medidas de los pliegues cutáneos se reservaron únicamente para observar posibles cambios en áreas específicas de acumulación de grasa subcutánea. Todas las mediciones fueron realizadas por nutriólogas previamente entrenadas, aplicando las técnicas estandarizadas y aceptadas, previamente indicadas (25), excepto para la circunferencia abdominal, en la cual se utilizó la técnica de los NIH (24).

#### *Información dietética*

A las pacientes no se les dio ningún tratamiento o indicación dietética específica. Se realizó un seguimiento dietético en cada visita para obtener el consumo diario energético y de macronutrientes, utilizando la técnica de recordatorio en 24 horas de múltiples pasos, la cual es un instrumento dietético que mide el ingreso diario. Este método ha sido validado en personas obesas y parece reducir las omisiones o subreportes (29,30). Se utilizó el software "Procesador de alimentos y análisis de nutrientes" (ESHA, 2001), versión 7.71 para analizar los datos de la dieta.

### *Metodología de las pruebas*

Los niveles de insulina se determinaron por duplicado utilizando un kit comercial de radioinmunoanálisis (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) y el coeficiente de variación intra e inter análisis fue  $\leq 6\%$  y  $\leq 7.8\%$ , respectivamente. La glucosa plasmática se midió mediante el método de glucosa oxidasa (GOD-PAP, Diagnostica Merck, México, México) utilizando un autoanalizador enzimático automático (Vitalab Scientific, Dieren, Holanda). El coeficiente de variación intra e inter análisis fue  $\leq 2.5\%$  y  $\leq 3.9\%$ , respectivamente. Las concentraciones séricas de leptina se midieron mediante ELISA utilizando un kit comercial (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, Texas, USA) y el coeficiente de variación intra e inter análisis fue 4.9% y 6.6%, respectivamente.

Basados en las concentraciones de glucosa e insulina séricas en ayuno y durante la CTOG-2 h se calcularon los siguientes parámetros:

- a) Valoración de un modelo de homeostasis para la resistencia a la insulina (HOMA-IR) (31) =  $\text{insulina sérica de ayuno } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucosa sérica de ayuno (mmol/L)} / 22.5$ .
- b) Índice de sensibilidad de la insulina (QUICKI) (32) =  $1 / [\log(I_0) + \log(G_0)]$ , en donde  $I_0$  = concentración de insulina sérica de ayuno ( $\mu\text{U/mL}$ ) y  $G_0$  = concentración de glucosa sérica de ayuno (mg/dL).
- c) Índice glucosa-insulina en ayuno (G/I) (23) =  $\text{concentración de glucosa sérica en ayuno (mg/dL)} / \text{concentración sérica de insulina en ayuno } (\mu\text{U/mL})$ .
- d) Área bajo la curva de glucosa (ABC-glucosa) y área bajo la curva de insulina (ABC-insulina) utilizando un método trapezoidal (33).

Se midieron las concentraciones plasmáticas de CT, TG, LAD, LBD, ALT, AST y FA utilizando un espectrofotómetro automatizado (Hitachi-912 Roche México, México). El coeficiente de variación ínter análisis fue  $\leq 3.9\%$ .

**Papel de las Compañías Farmacéuticas que proporcionaron los medicamentos para el estudio.**

No participaron en el diseño ni en la metodología del estudio, en la recolección de datos, en el análisis de datos, en la interpretación o redacción de los resultados. No se recibió ningún tipo de fondo o donativo por ninguno de los participantes, para realizar el estudio o con cualquier otra finalidad.

**Análisis estadístico**

El análisis se realizó utilizando el software SPSS, versión 11.0. Se aplicaron todas las mediciones de estadística descriptiva y de frecuencia. Se aplicó la prueba t de Students para variables independientes y verificar una correcta aleatorización. Las diferencias en las variables, dentro y entre los grupos fueron analizadas utilizando ANOVA para mediciones repetidas. Un valor de  $P \leq 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

Se excluyeron 3 pacientes del grupo 1 (metformina): 2 debido a efectos adversos gastrointestinales severos (4ª y 5ª semana) y 1 por pérdida del seguimiento (10ª semana). En el grupo 2 (pioglitazona) cuatro pacientes fueron eliminados: en 2 se perdió el seguimiento (6ª y 14ª semana), 1 por embarazo (16ª semana) y 1 por diagnóstico de DM2 (6ª semana). Solo las mujeres que completaron las 24 semanas de tratamiento fueron incluidas. Por lo tanto, el número final de pacientes en el grupo 1 fue de 8 y en el grupo 2 de 6 mujeres.

### *Antropometría y grasa corporal total (Tabla 2)*

En el grupo 1 el peso corporal permaneció constante a través del estudio; sin embargo en el grupo 2 se presentó un notable incremento en el peso corporal (promedio 5.1 kg) entre el inicio y al final de los 6 meses del estudio ( $p=0.05$ ) (Figura 3). Un patrón similar se observó en el IMC ( $p=0.05$ ) (Figura 4). El índice de Ferriman-Gallwey en T0 fue francamente anormal en ambos grupos y ligeramente mayor en el grupo 1 ( $p=0.03$ ); sin embargo, se observó una disminución significativa y similar entre ambos grupos posterior al tratamiento ( $p < 0.05$ ), sin diferencias estadísticas subsecuentes entre los grupos (Figura 5).

Los pliegues bicipital y tricípital en T0 fueron similares en ambos grupos y no presentaron cambios significativos durante el periodo de estudio. Sin embargo, se observó un incremento significativo, aunque transitorio, en los pliegues subescapular y suprailiaco solamente en el grupo 2 en el 3er mes de tratamiento (ANOVA  $p=0.024$  y  $p=0.002$ , respectivamente) (Figura 6).

Las circunferencias de cintura, cadera y abdominal en T0 fueron claramente mayores que los valores establecidos para la población femenina de peso corporal normal. Todas las mujeres de ambos grupos tuvieron un índice cintura cadera  $> 0.8$  y solo una paciente tuvo una circunferencia abdominal  $< 88$  cm. No se observaron diferencias significativas intra o entre ambos grupos durante el estudio. No se detectaron diferencias significativas en la masa muscular intra o entre los grupos, cuando se calculó mediante cAMA, basados en la circunferencia de brazo.

En la primera visita la GCT, expresada como kg o como porcentaje del peso corporal total, se encontró claramente por encima de los valores para la población femenina con peso normal (todas las pacientes tuvieron un GCT  $>35\%$  del peso corporal), siendo similar para ambos grupos. Ninguna paciente del grupo 1 mostró un cambio significativo en la GCT durante el estudio; sin embargo, en las pacientes del grupo 2 todas presentaron un incremento variable en la GCT con un promedio total de 6.1 kg de grasa corporal, después de recibir pioglitazona durante 6 meses (ANOVA, diferencia entre grupos,  $p=0.036$ ) (Figura 7), que representa un incremento de 17.5% sobre el valor al inicio del tratamiento. En el grupo 2, el porcentaje de grasa corporal cambió de 41.6% al inicio del estudio, a 44.3% al final del tratamiento (ANOVA, diferencia entre grupos,  $p=0.02$ ).

### *Concentraciones séricas de Leptina (Tabla 2)*

Al inicio del estudio, las concentraciones de leptina estuvieron francamente elevadas en ambos grupos, sin diferencias estadísticas. Posteriormente, no se presentaron en ningún momento diferencias significativas en los valores absolutos entre los grupos. Sin embargo en el grupo 1, las concentraciones séricas antes de iniciar el tratamiento ( $66.0 \pm 12.9$  ng/mL) permanecieron constantes, hasta el final del estudio ( $73.2 \pm 15.9$  ng/mL), mientras que en el grupo 2 las concentraciones iniciales ( $56.3 \pm 13.7$  ng/mL) se incrementaron significativamente en un 30% hacia el final del estudio ( $73.0 \pm 14.0$  ng/mL) (Figura 8).

### *Información dietética*

El consumo calórico diario, en el grupo 1 en el periodo pre-tratamiento fue de  $2216 \pm 342$  kcal/día (proteínas  $15.8 \pm 1.9\%$ , grasas  $33.2 \pm 5.3\%$ , carbohidratos  $50.7 \pm 6.2\%$ ) y en el grupo 2 de  $2266 \pm 258$  kcal/días (proteínas  $15.5 \pm 1.5\%$ , grasas  $33.3 \pm 4.5\%$ , carbohidratos  $51.1 \pm 4.6\%$ ) (P=NS). Tres meses después de iniciado el tratamiento, el consumo calórico diario en el grupo 1 y 2 fue  $2147 \pm 164$  y  $2185 \pm 256$  kcal/día, respectivamente (P=NS), sin cambios significativos en la composición de la dieta. Al final del estudio, el consumo calórico en el grupo 1 presentó una ligera disminución siendo de  $1806 \pm 294$  kcal/día (probablemente como consecuencia de los moderados, pero tolerables efectos secundarios gastrointestinales de la metformina), mientras que en el grupo 2 no se presentaron cambios y fue de  $2139 \pm 469$  kcal/día. La composición de la dieta fue similar para ambos grupos en el periodo pre-tratamiento y durante el estudio.

### *Concentraciones séricas de glucosa e insulina (Tabla 3)*

Inicialmente, la concentración de glucosa sérica en ayuno se encontró dentro de rangos normales en ambos grupos y permaneció así durante el estudio, sin diferencias significativas entre ambos grupos. En T0, la concentración sérica de insulina de ayuno en el grupo 1 fue de  $32.0 \pm 2.8 \mu\text{U/mL}$  y en el grupo 2 de  $32.5 \pm 1.9 \mu\text{U/mL}$ . Se observó una marcada disminución en los valores de insulina sérica de ayuno, similar en ambos grupos, posterior a 3 meses de tratamiento ( $P=0.02$ ), la cual se mantuvo después de 6 meses de tratamiento.

Durante la CTOG 2h inicial, el ABC de glucosa y el ABC de insulina fueron similares en ambos grupos. Posterior a esto, se presentó una disminución moderada y comparable del ABC de glucosa en ambos grupos al final del estudio. Hubo una disminución moderada del ABC de insulina en ambos grupos hasta el tercer mes de tratamiento, más evidente en el grupo 2, aunque con amplias variaciones individuales. Al final de los 6 meses de tratamiento, el ABC de insulina en el grupo 1, disminuyó un 18 % del valor inicial, mientras que en el grupo 2 disminuyó un 37 %.

El índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) en el periodo pre-tratamiento fue muy similar para ambos grupos e igualmente disminuyó 3 veces el valor inicial al final del tercer mes de tratamiento (grupo1  $p=0.001$ ; grupo 2  $p=0.003$ ) permaneciendo sin cambios hasta el final. De manera opuesta, los índices de sensibilidad a la insulina (QUICKI y G/I ratio) mostraron un incremento rápido y significativo de los valores basales hacia el tercer mes de tratamiento ( $p=0.001$

y  $p=0.003$ , respectivamente). sin cambios posteriores significativos. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos durante el estudio.

#### *Concentración sérica de lípidos*

En el periodo pre-tratamiento, los grupos 1 y 2 tuvieron valores séricos similares de las concentraciones de colesterol total ( $186.3 \pm 11.0$  mg/dL and  $170.6 \pm 6.6$  mg/dL, respectivamente), triglicéridos ( $152.3 \pm 18.7$  mg/dL y  $133.3 \pm 20.6$  mg/dL, respectivamente), LAD ( $34.3 \pm 2.3$  mg/dL y  $39.6 \pm 2.6$  mg/dL, respectivamente) y LBD ( $116.1 \pm 7.7$  mg/dL y  $105.6 \pm 6.4$  mg/dL, respectivamente). Durante el estudio, el único cambio significativo fue una disminución en los niveles séricos de triglicéridos después de 6 meses de tratamiento ( $116.7 \pm 15.4$  mg/dL) solo en el grupo 1 ( $p=0.04$ ).

## DISCUSION

El presente estudio describe que la administración a largo plazo de pioglitazona y no de metformina, en un grupo pequeño de pacientes con SOP, obesas, no diabéticas y con resistencia a la insulina, se asoció con un notable incremento en el peso corporal, en el IMC y en la grasa corporal total después de 6 meses de tratamiento, observándose de manera paralela un incremento del 30 % en el valor basal de la leptina sérica.

Estos cambios se acompañaron de una evidente mejoría clínica del hiperandrogenismo (puntuación F-G), no se observaron cambios en ninguna de las variables antropométricas analizadas, ni en el consumo calórico y la composición de la dieta se mantuvo constante durante el estudio, y el perfil de lípidos permaneció sin modificaciones significativas, clínicamente, de los resultados basales hasta el final del estudio en ambos grupos. Como era de esperarse la hiperinsulinemia disminuyó de manera importante, tanto en ayuno como posterior a la CTOG 2h, al final del estudio en ambos grupos, siendo esta disminución mas importante en el grupo 2 (pioglitazona). El índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) disminuyó, mientras que los índices de sensibilidad a la insulina (QUICKI y G/I ratio) aumentaron claramente.

Basados en las medidas antropométricas, y tomando en consideración el grupo pequeño de la muestra, no se observaron cambios *permanentes* en la distribución regional de la grasa subcutánea, considerando que los pliegues subcutáneos bicipital y tricipital (grasa periférica) y los pliegues subescapular y supraíliaco (grasa troncal) fueron similares en ambos grupos y a lo largo de

todo el periodo de estudio. De igual manera sucedió para las circunferencias y la relación cintura cadera. Por lo tanto, hay que aumentar el tamaño de la muestra y usar otros métodos más directos, específicos y sensibles (como la tomografía computarizada o la resonancia magnética nuclear), para la determinación cuantitativa de la grasa corporal y su distribución subcutánea o visceral.

Hallazgos similares se han reportado con el uso de TZD en pacientes no obesas o con obesidad moderada, con DM 2 (mujeres y hombres) y resistencia a la insulina, con y sin restricción dietética (21,22). Efectivamente, el uso de TZD ha sido asociado con grados variables de aumento en el peso corporal o grasa corporal total, pero con un intercambio benéfico de la grasa abdominal hacia la grasa subcutánea, y una mejoría en la sensibilidad a la insulina. (20,21,22). Debido a que las TZD son los ligandos de los PPAR $\gamma$ 2, se ha responsabilizado de este efecto a la expresión incrementada de receptores PPAR $\gamma$ 2 en el tejido graso subcutáneo, no así en el tejido graso abdominal.(15,16,18). Más aún, se ha demostrado recientemente en el humano que la pérdida de la función de los PPAR $\gamma$ 2 se asocia con resistencia a la insulina en los humanos (34).

Del grupo inicial, en nuestro estudio de 21 mujeres jóvenes con PCOS, solo 14 (8 en el grupo de metformina y 6 en el grupo de pioglitazona) completaron los 6 meses de seguimiento, debido a diferentes razones. Esto redujo considerablemente el tratamiento inicial de la muestra; sin embargo, estas 14 mujeres fueron muy homogéneas, a pesar de los diferentes parámetros

clínicos, antropométricos (incluyendo obesidad abdominal) y mediciones hormonales, incluyendo el grado y severidad de resistencia a la insulina. Estos puntos hacen nuestros resultados preliminares interesantes. Aunque hay un estudio previo sobre el efecto de la administración de metformina, más dieta hipocalórica, a largo plazo, sobre la composición corporal en mujeres con SOP (35), nuestro reporte preliminar es el primero en documentar un posible efecto de la TZD, pioglitazona, sobre el tejido graso en mujeres con SOP.

Aunque la DM 2 y el SOP tienen en común la existencia de resistencia a la insulina, existen diferencias cruciales: el hiperandrogenismo de grado variable esta presenta en el segundo, mas no en el primero (3). En este sentido, debemos subrayar la supuesta activación mediada por ligando (troglitazona) sobre los PPAR $\gamma$ 2 que inhibe la producción de andrógenos y estimula la biosíntesis de la progesterona, en cultivos primarios de células porcinas de la teca (36), al bloquear la expresión del gen del citocromo P450-17 $\alpha$ -hidroxilasa/C<sub>17-20</sub> liasa (CYP17) y la fosforilación proteica del CYP17. Aún más, este efecto disminuye la producción de andrógenos en la célula de la teca mediada por LH e insulina (37). Este mecanismo explica, al menos parcialmente, la mejoría del hiperandrogenismo mediado por TZD en la mujer con SOP, como se observó en nuestro estudio.

Es interesante ver que en las pacientes del grupo que utilizó pioglitazona, a pesar de que aumentaron el peso y la grasa corporal total, la RI no solo no aumentó, si no que disminuyó. Por lo tanto, es posible que la pioglitazona en el SOP también (al igual que en la DM 2) induzca una redistribución de la grasa

visceral hacia la grasa periférica y por lo tanto sea éste el mecanismo por el cual mejoré la sensibilidad a la insulina vía PPAR $\gamma$ 2.

De manera interesante, en cultivos primarios de pre-adipocitos de rata, expuestas crónicamente a hormonas sexuales, los andrógenos (testosterona y dihidrotestosterona), inducen un efecto anti-adipogénico, mientras que los estrógenos (17 $\beta$ -estradiol) tienen un efecto pro-adipogénico con una clara evidencia en la especificidad de sexo y sitios anatómicos (38). Este efecto modulador antagónico entre andrógenos y estrógenos sobre la diferenciación de los pre-adipocitos, está mediado por sus propios receptores induciendo "down-regulation" y "up-regulation", respectivamente, de la expresión de los receptores del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y del PPAR $\gamma$ 2. Respecto a lo anterior, debemos recordar que, las mujeres con SOP no tratadas tienen niveles bajos de progesterona, concentraciones constantemente bajas de estrógenos, y un incremento en las concentraciones séricas de andrógenos.

Tomando en cuenta estos hallazgos en animales, es importante considerar la necesidad de desarrollar estudios sobre el metabolismo de las grasas en mujeres con SOP y resistencia a la insulina, tratadas con TZD, ya que el efecto benéfico de promover el intercambio del tejido graso abdominal al subcutáneo, supera el efecto adverso del incremento en la grasa corporal total que dichos fármacos ocasionan.

## REFERENCIAS

1. Lobo RA. What are the key features of importance in polycystic ovary syndrome?. *Fertil Steril* 2003;80:259–61.
2. Guzick DS. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2004;103:81-193.
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
4. Kairo BN, Loucks TL, Berga SL. Neuromodulation in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28:35–62.
5. Erickson GF, Magoffin DA, Dyer CA, Hofeditz C. The ovarian androgen producing cells: a review of structure/ function relationships. *Endocr Rev* 1985; 6:371–99.
6. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinemia in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113–6.

7. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774–800.
8. Nester JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2001–5.
9. Azziz R. Androgen excess is the key element in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;80:252-4.
10. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A et al. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:2421–26.
11. Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:451–58.
12. Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001;111:607–13.

13. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: A premature association? *Endocr Rev* 2003; 24: 302–12.
14. Baillargeon JP, Luomo MJ, Nestler JE. Comparison of metformin and thiazolidinediones in the management of polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:303–11.
15. Kirpichnikov D, Samy I, McFarlane, Sowers JR. Metformin: An Update. *Ann Intern Med* 2002;137:25-33.
16. Barbieri RL. Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2003; 101:785-93.
17. Glueck CJ, Moreira A, Goldenber N, Sieve L, Wang P. Pioglitazone and metformin in obese women with polycystic ovary syndrome not optimally responsive to metformin. *Hum Reprod* 2003;18:1618-25.
18. Romualdi D, Guido M, Ciampelli M et al. Selective effects of pioglitazone on insulin and androgen abnormalities in normo- and hyperinsulinaemic obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18:1210-18.
19. Gumell M, Savage DB, Chatterjee VK, O'rahilly SO. The metabolic syndrome: peroxisome proliferator  $\gamma$  and its therapeutic modulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2412-21.

20. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2784-91.
21. Kelly IE, Han TS, Walsh K, Lean MEJ. Effects of a thiazolidinedione compound on body fat distribution of patients with type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:288-93.
22. Fonseca V. Effect of thiazolidinediones on body weight in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 2003;115(Suppl 8A): 42S-8S.
23. Parra A, Ramirez A, Espinosa de los Monteros A. Fasting glucose/insulin ratio. An index to differentiate normo from hyperinsulinemic women with polycystic ovary syndrome. *Rev Invest Clin* 1994;46:363-8.
24. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical guidelines in the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults- the evidence report. *Obes Res* 1998; 6(Suppl 2):51S-209S
25. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Illinois, USA. Human Kinetics Books. 1991.

26. Heymsfield SB, McManus CB III, Seitz SB, et. al. Anthropometric assessment of adult protein-energy malnutrition. In: Wright RA, Heymsfield SB, eds. Nutritional Assessment. Boston, USA. Blackwell Scientific Publications, 1984; 27-82.
27. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. WHO Obesity Technical Report Series 894. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2000.
28. Utter AC, Nieman DC, Ward AN, Butterworth DE. Use of leg-to-leg bioelectrical impedance method in assessing body-composition change in obese women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:603-7.
29. Hise ME, Sullivan DK, Jacobsen DJ, Jonson SL, Donnelly JE. Validation of energy intake measurement determined from observer-recorder food records and recall methods compared with the doubly labelled water method in overweight and obese individuals. *Am J Clin Nutr* 2002;75:263-7.
30. Conway JM, Ingersen LA, Vinyard BT, Moshfegh AJ. Effectiveness of the US Department of Agriculture 5 steps multiple-pass method in assessing food intake in obese and nonobese women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1171-8.

31. Albareda M, Rodríguez-Espinosa J, Murugo M, de Leyva A, Corcoy R. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during and oral glucose tolerance test. *Diabetologia* 2000;43:1507-11.
32. Katz A, Nambi SS, Mather K et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-10.
33. Tai MM. A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves. *Diabetes Care* 1994;17:152-4.
34. Barreso I, Gurnell M, Crowley VEF et al. Dominant negative mutations in human PPAR-gamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature* 1999; 402:880-3.
35. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2767-74.

36. Schoppee PD, Garmey JC, Veldhuis JD. Putative activation of the peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  impairs androgen and enhances progesterone biosynthesis in primary cultures of porcine theca cells. *Biol Reprod* 2002; 66:190-8.
37. Veldhuis JD, Zhang G, Garmey JC. Troglitazone, an insulin sensitizing thiazolidinedione, represses combined stimulation by LH and insulin of *de novo* androgen biosynthesis by theca cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1129-33.
38. Dieudonne MN, Pecquery R, Leneven MC, Giudicelli Y. Opposite effects of androgens and estrogens on adipogenesis in rat preadipocytes: Evidence for sex and site related specificities and possible involvement of insulin like growth factor 1 receptor and peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ 2. *Endocrinology* 2000; 141: 649-56.

**TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SOP (1990).** Instituto Nacional de Desarrollo Infantil, NIH, USA

<b>Definitivo o Probable</b>	<b>Posible</b>
Hiperandrogenemia de origen ovárico excluyendo otras etiologías	Resistencia a la insulina
Menstruación irregular/Anovulación	Inversión LH/FSH
Hiperandrogenismo clínico	Ovarios poliquístico por ultrasonido

LH=Hormona luteinizante; FSH=Hormona foliculo estimulante

**Tabla 2.** Mediciones clínicas y antropométricas, y concentraciones séricas de leptina, en mujeres con SOP, obesas, no diabéticas y con resistencia a la insulina, en tratamiento con metformina y pioglitazona durante 6 meses.

	PRETRATAMIENTO		3 MESES		6 MESES	
	metformina	pioglitazona	metformina	pioglitazona	metformina	pioglitazona
N	8	6	8	6	8	6
Peso corporal (kg)	81.6±5.7*	82.8±5.1	81.3 ± 5.5	87.1±5.0 **	81.6±5.5	87.6±4.8 **
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	33.4±2.8	33.7±2.5	33.3±2.8	35.7±2.6	33.3±2.8	36.0±2.5 **
Ferriman-Gallwey	17.1±1.1	14.6±0.6	14.2±1.3	12.8±0.5	11.6±0.9 **	10.6±0.07 **
Pliegues cutáneos (mm)						
Triceps	34.1±2.1	35.5±2.5	38.3±2.7	37.2±2.7	34.5±1.5	37.7±2.6
Biceps	25.5±3.2	28.0±3.4	25.8±2.6	27.5±3.9	23.7±2.8	29.5±3.6
Subescapular	33.9±2.5	38.1±3.5	31.5±2.2	43.4±3.2 **	30.8±2.2	39.5±3.4
Suprailíaco	49.3±2.2	56.1±1.4	45.3±1.9	59.0±2.5 **	49.3±2.6	54.4±2.4
Circunferencias (cm)						
Cintura	96.1±5.5	101.7±4.8	95.3±5.1	102.7±4.7	95.2±5.2	104.6±6.7
Cadera	112.1±5.4	115.1±4.6	112.7±5.6	117.2±4.2	111.4±5.3	112.6±3.4
Abdominal	105.8±7.1	110.1±4.0	104.7±7.1	112.0±3.9	105.7±5.6	109.2±4.1
Indices						
cAMA (cm <sup>2</sup> ) ±	33.7±4.37	36.1±4.21	30.1±4.0	36.5±3.8	35.6±5.2	35.0±4.1
WHR	0.85±0.01	0.88±0.02	0.84±0.01	0.87±0.02	0.85±0.01	0.86±0.02
Grasa corporal total-BIA (%)	40.0±1.6	41.6±1.6 **	39.6±1.6	44.0±1.8 **	40.6±1.7	44.6±1.6 **
Grasa corporal total-BIA (kg)	33.3±3.7	34.8±3.4 **	32.8±3.6	38.7±3.6 **	33.8±3.8	40.9±3.7 **
Leptina sérica (ng/ml)	66.0±12.9	56.3±13.7	70.4±11.5	71.2±12.8	73.1±15.9	73.0±14.0

\*Media ± SEM

\*\* p ≤ 0.05 en comparación con el periodo pretratamiento

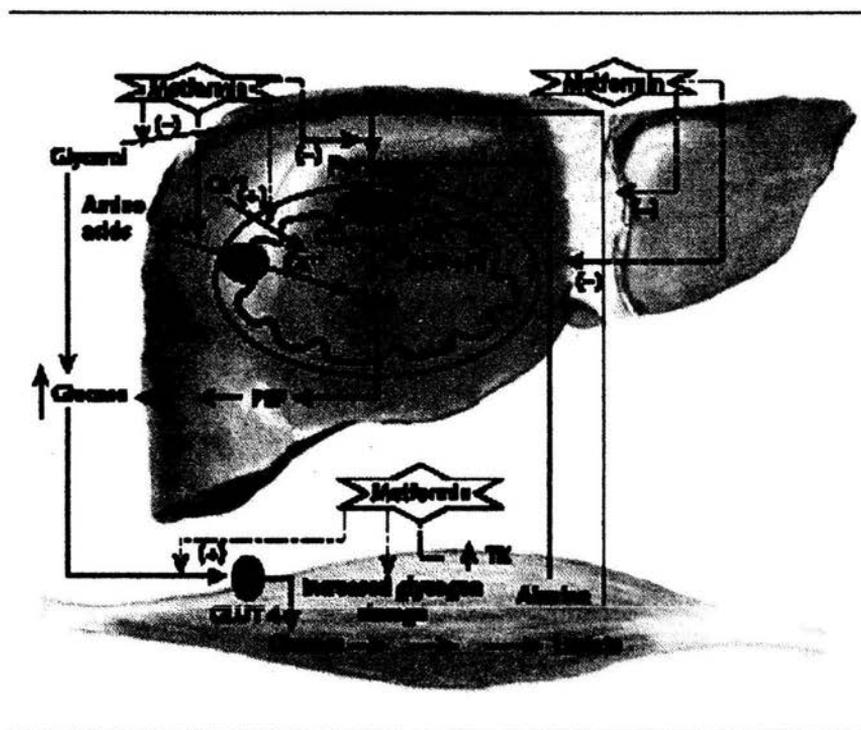
**Tabla 3.** Concentraciones séricas de glucosa e insulina durante la CTOG 2h, y mediciones de los índices de resistencia a la insulina (HOMA-IR) y sensibilidad a la insulina (QUICKI y relación G/I ) resultantes de las concentraciones séricas de glucosa e insulina en mujeres con SOP, obesas, con resistencia a la insulina, no diabéticas que recibieron tratamiento durante 6 meses con metformina y pioglitazona.

	PRETRATAMIENTO		3 MESES		6 MESES	
	Metformina	Pioglitazona	Metformina	Pioglitazona	Metformina	Pioglitazona
N	8	6	8	6	8	6
Glucosa en ayuno (mg/dL)	97.4±5.5*	92.0±4.6	86.1±3.7	84.5±4.8	89.5±3.6	93.0±2.7
Insulina en ayuno (µU/mL)	32.0±2.8	32.5±1.9	11.2±3.0	10.8±2.6	9.8±2.0	11.2±3.9
ABC-glucosa (mg/dL/120 min)	17182±1407	17142±1234	16655±1222	15525±1514	15975±1344	15482±1397
ABC-insulina (µU/mL/120 min)	16172±4091	13822±2519	15257±3751	7983±1962	13307±2168	8755±1755
HOMA-IR	7.7±1.0	7.3±0.5	2.5±0.7 **	2.3±0.6 **	2.2±0.5**	2.5±0.8**
QUICKI	0.287±0.004	0.288±0.003	0.351±0.014**	0.351±0.019**	0.348±0.011**	0.343±0.013**
Relación G/I	3.1±0.2	2.8±0.23	10.8±1.8	11.1±3.0	11.2±1.5	12.3±2.8

\*Media ± SEM

\*\* p ≤ 0.05 en comparación con el periodo pretratamiento

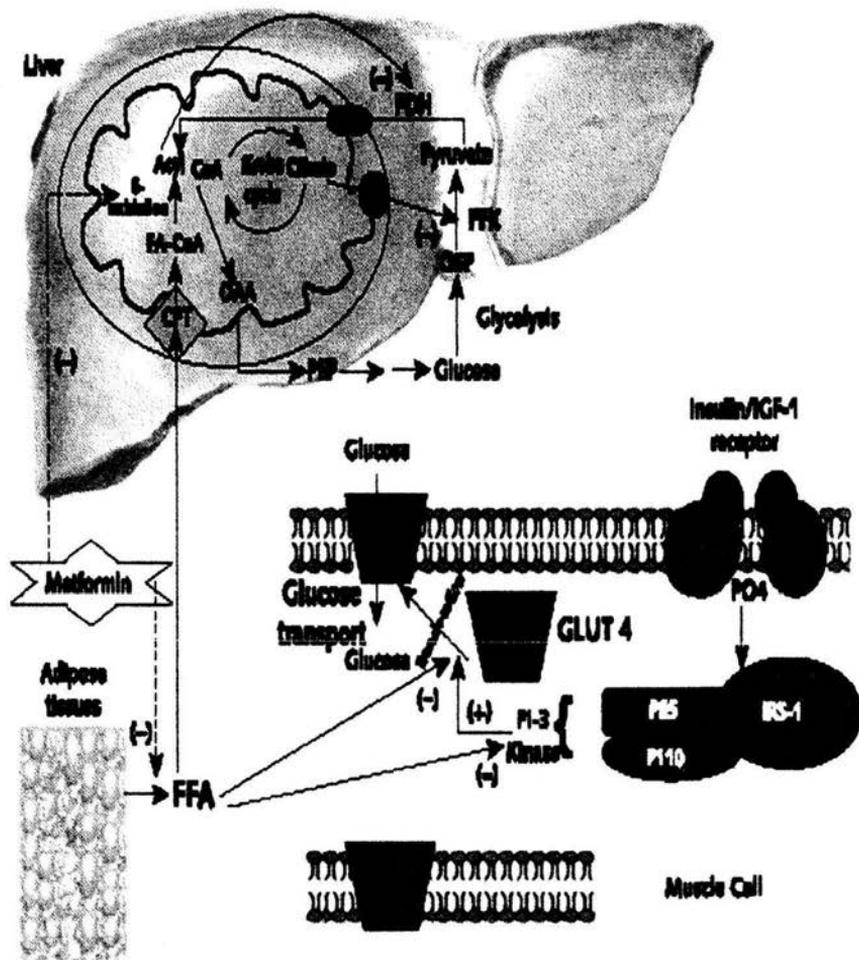
**FIGURA 1** Mecanismos de acción de la metformina sobre la producción hepática de glucosa y el consumo muscular de glucosa



La metformina disminuye la gluconeogénesis hepática al interferir con la oxidación respiratoria en las mitocondrias. Esto origina un bloqueo de sustratos como el lactato, piruvato, glicerol y aminoácidos. Además, la metformina incrementa los niveles de calcio ( $Ca^{++}$ ) intramitocondrial, un modulador de la respiración mitocondrial. En tejidos sensibles a la insulina (músculo estriado), la metformina facilita el transporte de glucosa al incrementar la actividad de la tirosina cinasa en los receptores de insulina y aumentando los transportadores de glucosa transmembranales. ADP=Adenosindifosfato ATP = Adenosintrifosfato,  $Ca^{++}$  = niveles de calcio intracelular, PEP = Fosfoenolpiruvato, Pi = Fosfatidilinositol, TK = Tirosina-cinasa

(Kirpichnikov D, Samy I, McFarlane, Sowers JR. Metformin: An Update. *Ann Intern Med* 2002;137:25-33)

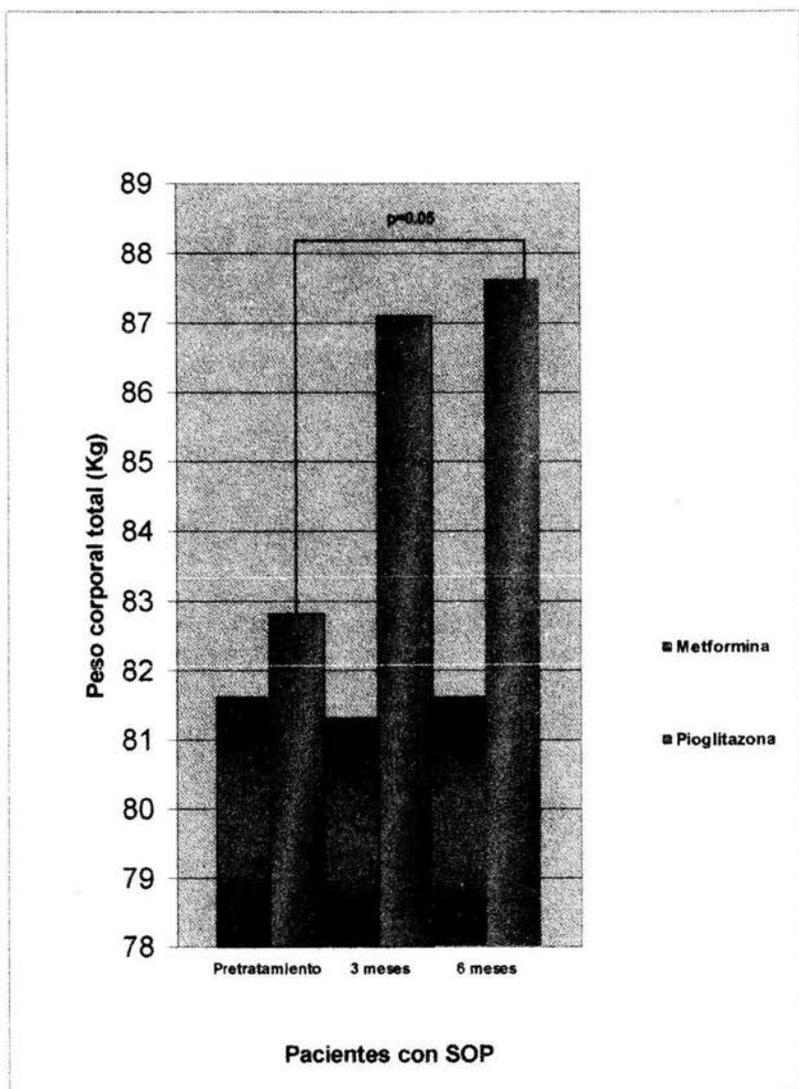
FIGURA 2 Metformina y ácidos grasos



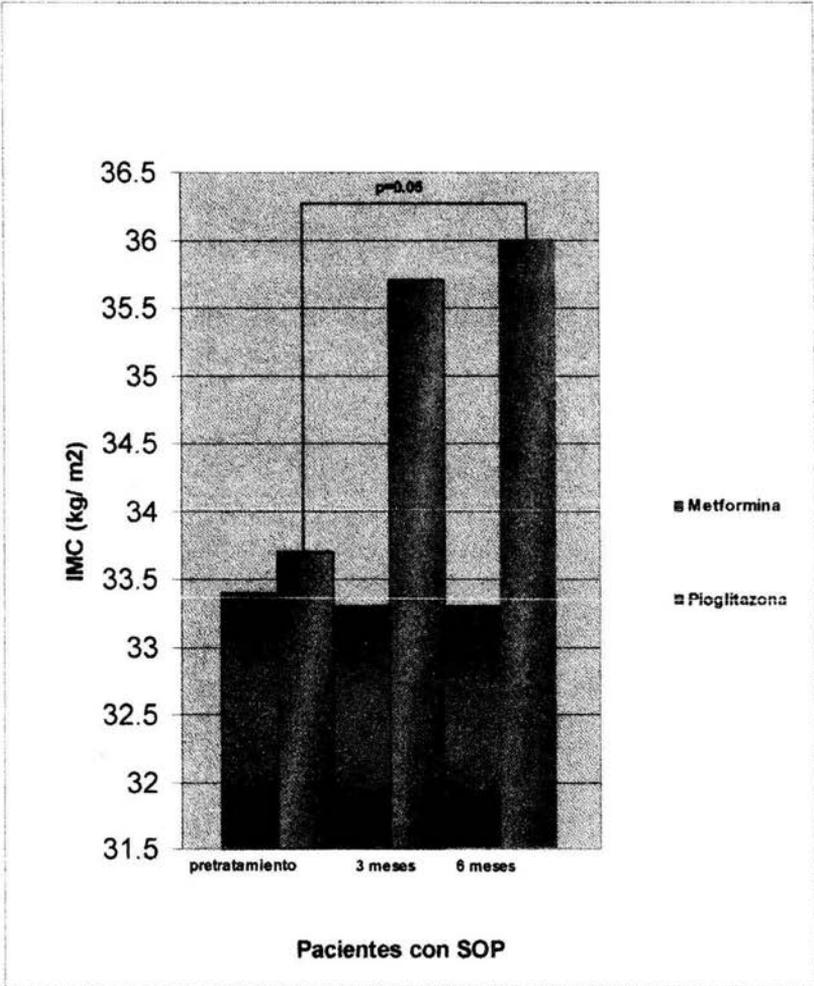
La metformina inhibe la producción y oxidación de ácidos grasos libres (FFA), por lo tanto disminuye la resistencia a la insulina mediada por ácidos grasos y la producción de glucosa hepática. CoA = acetil coenzima A. FFA= ácidos grasos libres: GLUT= transportadores de glucosa: IGF-1= factor de crecimiento similar a la insulina 1: IRS-1= receptor de insulina 1: PKA= fosfatidilcinaasa: PI-3= fosfatidilinositol

(Kirpichnikov D, Samy I, McFarlane, Sowers JR. Metformin: An Update. Ann Intern Med 2002;137:25-33)

**FIGURA 3** Modificaciones en el peso corporal total con metformina y pioglitazona en pacientes con SOP



**FIGURA 4** Modificaciones del índice de masa corporal total (IMC) con metformina y pioglitazona en pacientes con SOP



**FIGURA 5** Modificaciones del índice Ferriman-Gallwey (F/G) con metformina y pioglitazona en pacientes con SOP

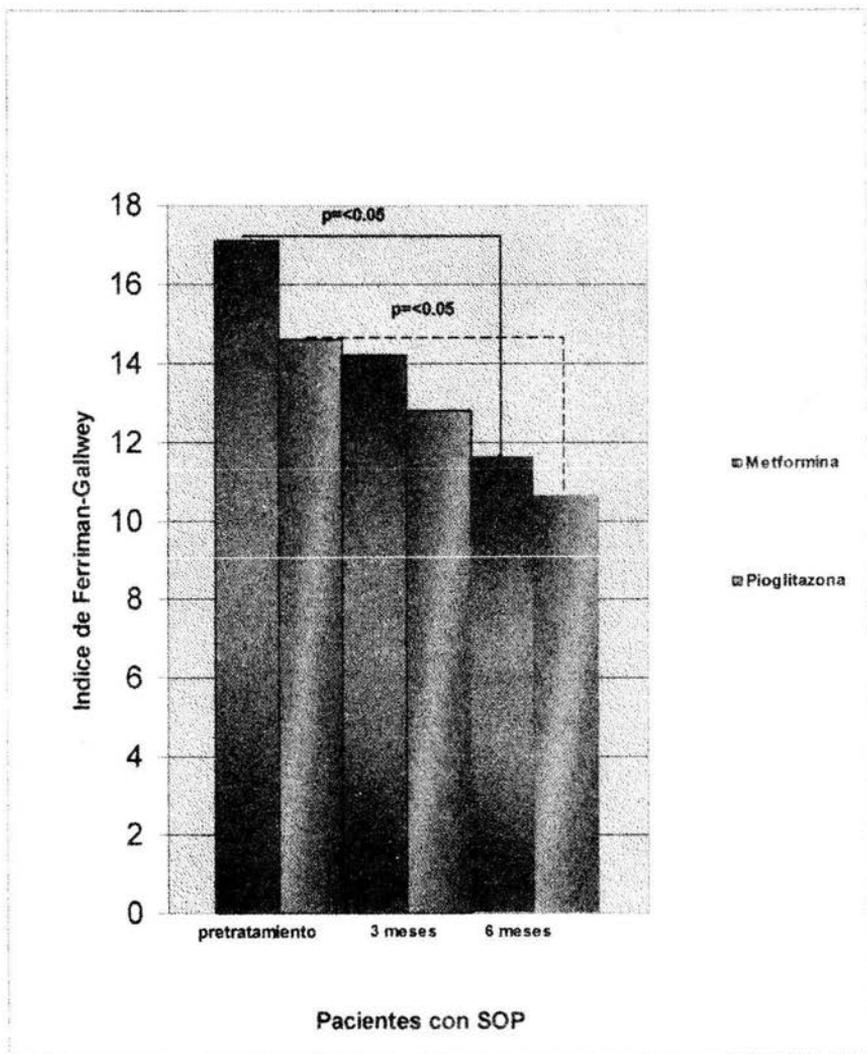


FIGURA 6

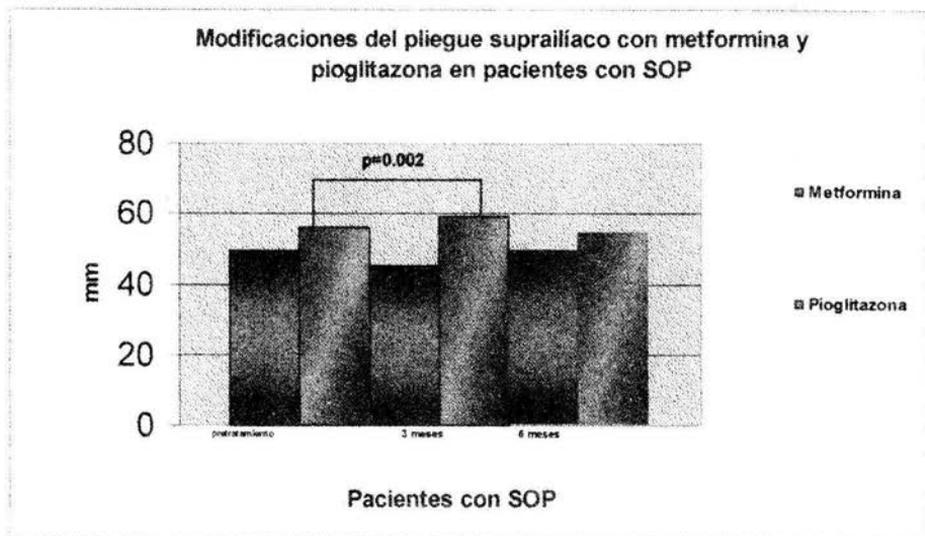
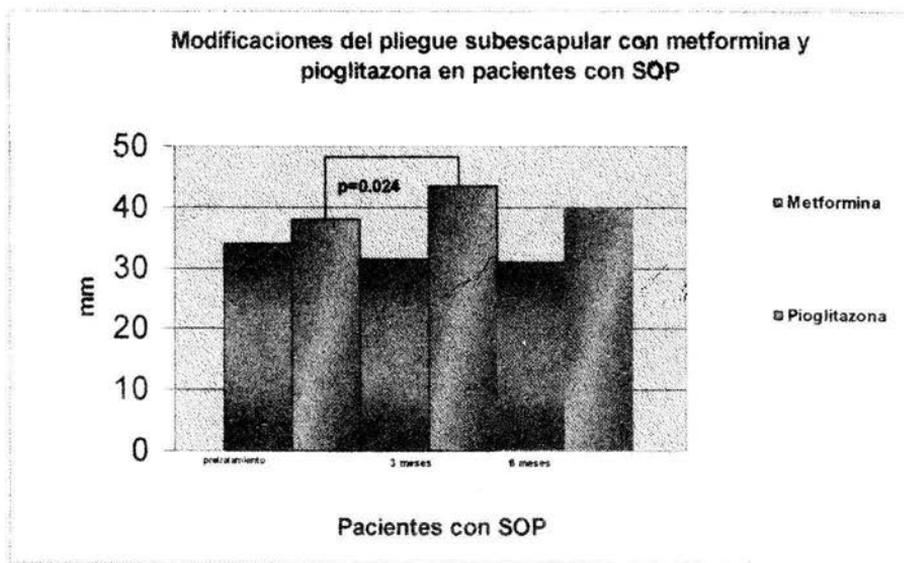
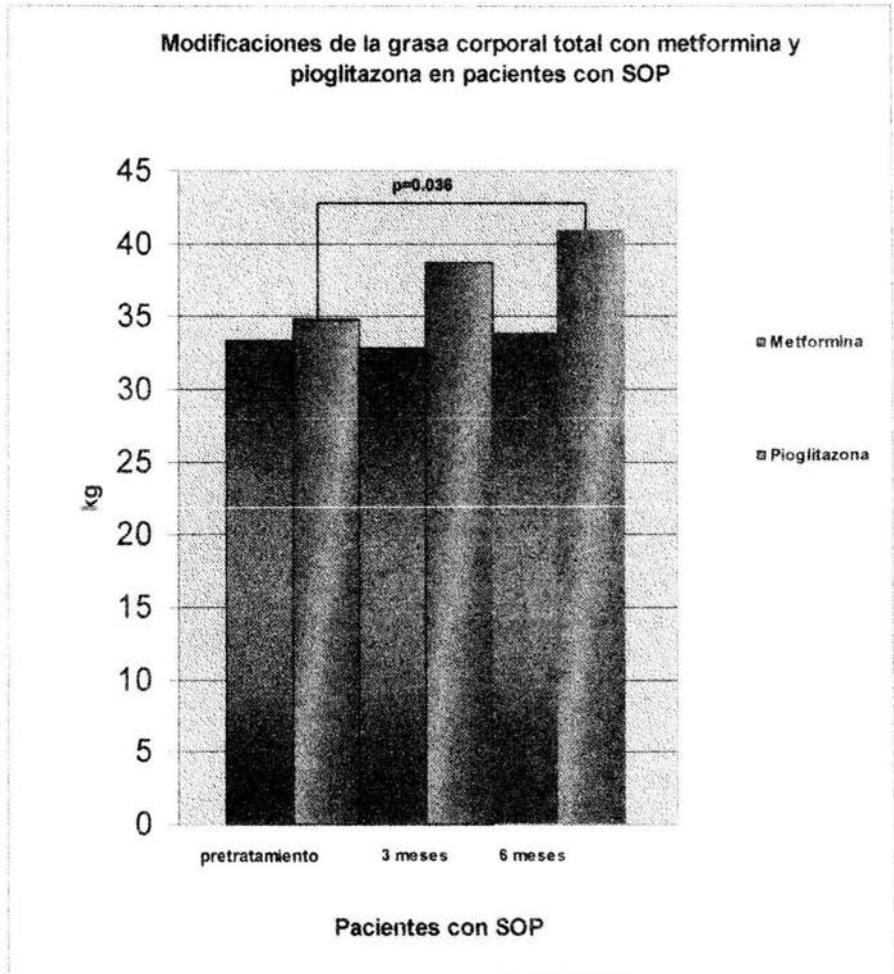


FIGURA 7



**FIGURA 8** Modificaciones en las concentraciones séricas de Leptina con metformina y pioglitazona en pacientes con SOP

