



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL "DR. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ"

*Tratamiento comparativo entre Sitagliptina vs. Metformina,
solos o en combinación, en pacientes con Síndrome de Ovario
Poliquístico. Una entidad clínica con alto riesgo para
desarrollar diabetes mellitus y diabetes gestacional: un
estudio piloto*

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
que presenta

DRA. LAURA SILVIA IBÁÑEZ HERNÁNDEZ

DR. JUAN CARLOS PAREDES PALMA

Asesor

Ciudad de México, 2012



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.



HOSPITAL GENERAL “FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ”

Tratamiento comparativo entre Sitagliptina vs. Metformina, solos o en combinación, en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico. Una entidad clínica con alto riesgo para desarrollar diabetes mellitus y diabetes gestacional: un estudio piloto

DRA. LAURA SILVIA IBÁÑEZ HERNÁNDEZ
Investigador principal

DR. JUAN CARLOS PAREDES PALMA
Asesor de tesis

DR. VÍCTOR MANUEL GÓMEZ VILLALOBOS
Coordinador de Medicina Interna

DR. GERARDO CALLEJAS HERNÁNDEZ
Profesor Titular del curso de Medicina Interna

DR. LEONARDO HERNÁNDEZ MATAMOROS
Profesor Adjunto del curso de Medicina Interna

DR. GERARDO SAUCEDO CAMPOS
Coordinador de Enseñanza e Investigación

ÍNDICE

Antecedentes	1
Problema de investigación	19
Justificación del problema	19
Hipótesis	20
Diseño de estudio	20
Objetivos	21
Criterios de inclusión	21
Criterios de exclusión	22
Criterios de eliminación	22
Definición de variables	22
Operacionalización de variables	22
Cronograma de actividades	23
Descripción de la maniobra experimental	23
Análisis estadístico	25
Resultados	25
Discusión	34
Bibliografía	38

ANTECEDENTES

El Síndrome de Ovario Poliquístico es un síndrome de disfunción ovárica cuyas características principales son el hiperandrogenismo y la presencia de ovarios poliquísticos. Este síndrome afecta a un porcentaje de entre 5 a 10% de las mujeres en edad reproductiva (1); sin embargo, en mujeres mexicanas-americanas se ha reportado una prevalencia del 12.8%. En 2010, Moran y cols. realizaron un estudio prospectivo transversal en 150 mujeres mexicanas para determinar la prevalencia de SOP en esta población. Por criterios de Rotterdam, se encontró una prevalencia de 6.6% (95% CI: 2.3-10.9%) (2).

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

El síndrome de ovario poliquístico es probablemente el trastorno que afecta más frecuentemente a las mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia estimada del 5 al 10%. Su etiología sigue siendo desconocida y es la causa más común de infertilidad en países desarrollados (1).

El Síndrome de Ovario Poliquístico está asociado con importantes alteraciones metabólicas. La prevalencia de Diabetes Mellitus 2 en los Estados Unidos es 10 veces más alta en mujeres con SOP que entre las mujeres sin esta entidad. Una alteración en la tolerancia a la glucosa, o bien el desarrollo de Diabetes Mellitus 2 se encuentra en 30 a 50% de las mujeres mayores de 30 años de edad obesas con SOP, por lo que el *screening* para intolerancia a la glucosa ha sido recomendado en mujeres con SOP (3). La prevalencia de síndrome metabólico es 2 a 3 veces mayor entre mujeres con SOP que entre mujeres sin esta entidad y 20% de las mujeres con SOP menores de 20 años tienen síndrome metabólico (1).

Para el diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico es necesaria la presencia de dos o más de los criterios de Rotterdam, entre los cuales se incluyen los siguientes:

1. Oligo o anovulación.
2. Signos clínicos (hirsutismo, acné, alopecia, escala de Ferriman Galway >6) o bioquímicos de hiperandrogenismo (aumento anormal de las concentraciones de andrógenos).
3. Ovarios poliquísticos (presencia de 2 o más folículos en cada ovario que midan de 2-9 mm de diámetro, y/o volumen ovárico mayor de 10 mL).

Para el diagnóstico de SOP es necesario la exclusión de otras etiologías que cursen con hiperandrogenismo (hiperplasia adrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, Síndrome de Cushing) (4). La sola medición de prolactina sérica y 17-hidroxiprogesterona son usualmente suficientes para descartar hiperprolactinemia e hiperplasia adrenal congénita no clásica. La presencia de ovarios poliquísticos no es necesario para el diagnóstico de SOP y su sola presencia no hace el diagnóstico.

Un número importante de pacientes con SOP tienen sobrepeso y muchas cursan con obesidad; sin embargo, la obesidad no es considerada por sí sola como un evento inicial para el desarrollo de este síndrome.

Los síntomas de SOP generalmente inician con la menarca, pero la aparición de ellos después de la pubertad puede estar relacionada con el aumento de peso. Pueden presentar pubertad precoz relacionada con la secreción de esteroides suprarrenales (5).

FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

En respuesta a la estimulación por la hormona luteinizante, las células de la teca ováricas sintetizan andrógenos mediado por el citocromo P450c17 una enzima con actividad 17 alfa-hidroxilasa y 17,20 liasa, ambas se requieren para formar androstenediona. Los esteroides androgénicos son convertidos por la 17 B-hidroxiesteroide deshidrogenasa (17 B-HSD) para formar testosterona o es aromatizada por la enzima aromatasa para formar estrona. Estudios sugieren que las células de la teca en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico son más eficientes en la conversión de

precursores androgénicos a testosterona que las células de la teca en mujeres normales. Mientras la Hormona Luteinizante (HL) regula la síntesis androgénica de las células de la teca, la hormona foliculoestimulante (FSH) es responsable de la regulación de la actividad de la aromatasas de las células de la granulosa, por eso es determinante la cantidad de estrógenos que son sintetizados de precursores androgénicos. Cuando la concentración de la HL tiene un incremento relativo sobre la FSH los ovarios prefieren sintetizar andrógenos. Un incremento en la frecuencia de los pulsos de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH) determina, en parte, la proporción relativa de HL y FSH sintetizada dentro del gonadotropo. El incremento de la frecuencia de los pulsos de GnRH favorece la transcripción de la subunidad Beta de la HL sobre la subunidad Beta de la FSH, al contrario la disminución de la frecuencia de los pulsos de GnRH favorece la transcripción de la subunidad Beta de la FSH lo cual disminuye el rango de HL. Debido a que las pacientes con SOP tienen un incremento en la frecuencia de pulsos de LH se ha inferido que la frecuencia de pulsos de GnRH debe estar acelerada en este síndrome; sin embargo, no está claro si este aumento en los pulsos es debido a una anomalía intrínseca en la generación de pulsos de GnRH o es generado por niveles relativamente bajos de progesterona resultando en eventos infrecuentes de ovulación. (5)

El papel de la insulina en la fisiopatología del SOP es muy importante debido a que actúa en sinergia con la LH para aumentar la síntesis de andrógenos en las células de la teca y los ovarios de mujeres con SOP parecen tener mayor sensibilidad al efecto de la insulina, quizá hipersensibilidad a ella, inclusive cuando los órganos blanco clásicos de la insulina, como el músculo y grasa, manifiestan resistencia a su acción. La insulina inhibe también la síntesis hepática de hormonas sexuales ligadas a globulina e incrementa las concentraciones de testosterona libre circulante. Por lo tanto, las mujeres con SOP típicamente tienen hipeinsulinemia y la concentración de testosterona libre está a menudo

elevada cuando el total de testosterona está por arriba del rango normal o sólo modestamente elevado (6).

La insulina impide la ovulación tanto por afección directa de desarrollo folicular como por el incremento indirecto de los niveles de andrógenos intra-ováricos o alteración de la secreción de gonadotropina. Una disminución en los niveles de insulina circulante resultan en un incremento de la frecuencia de la ovulación o menstruación, reducción de las concentraciones de testosterona o ambos (1).

COMPONENTES CARDIOVASCULARES Y METABÓLICOS DEL SOP

La obesidad en el SOP se encuentra en aproximadamente un 30% de los casos, aunque en algunas series se ha encontrado hasta en un 75%; su origen en el SOP es desconocida. En mujeres tanto norteamericanas como europeas se observa un elevado índice de masa corporal y un aumento en la incidencia de SOP de forma paralela con la obesidad. El aumento de adipocitos principalmente de adipocitos viscerales que se refleja por una elevación del índice cintura cadera (>88 cm) ha sido asociado con hiperandrogenemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y dislipidemia. En pacientes con SOP la pérdida de peso provoca atenuación de la resistencia a la insulina, aunque no necesariamente normalización de ésta (5).

Treinta a 40% de estas pacientes tiene afectación en la tolerancia a la glucosa y 10% desarrolla Diabetes Mellitus (DM) a partir de la cuarta década de la vida (5), comparado con la prevalencia de intolerancia a la glucosa (1.6%) y Diabetes Mellitus (2.2%) encontrado en mujeres estadounidenses de similar edad sin SOP el incremento en mujeres con SOP es considerablemente alto (3).

La mayoría de las mujeres con SOP pueden compensar totalmente su resistencia a la insulina, pero una gran parte de ellas tiene una insuficiente respuesta de la célula beta a los alimentos o a los cambios de glucosa. Antes del desarrollo de una franca intolerancia a la glucosa, los

defectos de la secreción de la insulina pueden ser latentes y evidenciarse sólo cuando existe un aumento de la resistencia a la insulina, como con el desarrollo de diabetes gestacional o bien por la administración de esteroides (5).

Se ha demostrado que las mujeres con SOP tienen resistencia a la insulina independientemente de la obesidad. Aunque la naturaleza de la resistencia a la insulina actualmente no es clara, se han encontrado defectos en el receptor de insulina o en la traducción de señales en el post receptor así como alteración de la lipólisis del adipocito, disminución en el transportador 4 de la glucosa en el adipocito y daño en la liberación de un mediador D-chiro-inositol (6).

GLUCAGÓN

Mario Ciampelli y cols. realizaron un estudio en 35 mujeres con SOP entre 21 y 36 años de edad en quienes se evaluó la respuesta aguda a la insulina después de la administración IV de glucagón y una carga de glucosa de 75 mg encontrando que, a pesar de tener valores de glicemia similares, las pacientes con SOP e hiperinsulinemia mostraron una primera fase de liberación de insulina mucho mayor después de la estimulación con glucagón comparado con las mujeres con SOP normoinsulinémicas y con el grupo control. Los datos demostraron que los pacientes con SOP tuvieron una mayor sensibilidad de las células β al glucagón comparado con la respuesta a la insulina posterior a una carga oral de glucosa.

Es posible que las pacientes con SOP puedan tener una mayor sensibilidad de las células β al glucagón, lo cual podría explicar la presencia de valores similares de glucagón encontrados en los diferentes grupos de estudio a pesar de las diferentes concentraciones de insulina.

Las concentraciones de glucagón disminuyen en respuesta a la glucosa en mujeres con SOP como en el caso de las mujeres delgadas; esto sugiere que existe una reactividad normal de las células α del páncreas a

la insulina en mujeres con SOP a pesar de asociarse con una resistencia a la insulina (7).

CONVERSIÓN DE INTOLERANCIA A LA GLUCOSA HACIA DM TIPO 2

La conversión de intolerancia a la glucosa a franca diabetes está substancialmente elevada en mujeres con SOP, así lo demostraron Norman y cols., quienes evaluaron a 77 mujeres australianas con SOP y tolerancia normal a la glucosa en un promedio de 6.2 años, 5 de 54 (9.3%) mujeres con glucosa normal inicial desarrollaron intolerancia a la glucosa y otras cuatro (7.4%) progresaron de normoglicemia a DM tipo 2. De las 13 mujeres que tenían intolerancia a la glucosa inicial, 7 de ellas (5.4%) desarrollaron DM tipo 2 durante el seguimiento (3).

Las mujeres con SOP tienen también un alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus gestacional. La morfología de ovario poliquístico es comúnmente encontrado entre mujeres con historia de diabetes gestacional. En un metanálisis de 720 mujeres con SOP y 4505 controles, las mujeres con SOP tuvieron 2.94 veces mayor riesgo de desarrollo de diabetes gestacional que las mujeres control (3).

Las mujeres con SOP pueden desarrollar hipertensión durante la edad reproductiva y una hipertensión sostenida puede desarrollarse en etapas tardías de la vida. Se ha observado que existe una reducción en la *compliance* vascular, así como disfunción endotelial en la mayoría de las pacientes. La obesidad es otro factor que puede explicar por sí solo la presencia de hipertensión. El tratamiento para disminuir los niveles de insulina parece mejorar la disfunción del endotelio vascular (5).

Se ha descrito también una predisposición a enfermedad macrovascular y trombosis. Un estudio en mujeres premenopáusicas con síndrome de ovario poliquístico mostró que éstas tuvieron una alta prevalencia en la calcificación de la arteria coronaria (8). Un incremento en los niveles del factor inhibidor-activador de plasminógeno tipo 1 puede contribuir a este riesgo. Los niveles del inhibidor-activador de

plasminógeno en el SOP pueden ser mayores que en sujetos diabéticos. La disminución de la insulina favorece la disminución de la actividad del factor inhibidor-activador de plasminógeno. Tanto el hiperandrogenismo como la hiperinsulinemia contribuyen a un perfil lipídico aterogénico. La testosterona disminuye la actividad de la lipoproteína lipasa en las células grasas abdominales, y la resistencia a la insulina daña la capacidad de la insulina para ejercer su efecto antilipolítico. Estas anormalidades incrementan la morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria (5).

El SOP es un estado pre-diabético en el cual el reconocimiento temprano de la enfermedad, control de peso, modificación de la dieta y/o intervención farmacológica pueden prevenir o retrasar el desarrollo de diabetes mellitus. Ambos, la hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo, pueden ser reducidos con la pérdida de peso y resultar en una mejor regulación menstrual y aumento del potencial de fertilidad en mujeres con SOP. Las tiazolidinedionas y la metformina disminuyen la resistencia a la insulina y los niveles de andrógenos e incrementan la ovulación en una dosis respuesta. Sin embargo, aunque la resistencia a la insulina juega un rol importante en la predisposición a la diabetes las alteraciones en la secreción de la insulina también parecen contribuir a la susceptibilidad hacia DM2 (9).

INCRETINAS

La ingesta de alimentos o la administración de glucosa parenteral provocan una gran estimulación para la liberación de insulina. Las señales derivadas del intestino y estimuladas por la ingesta de nutrientes orales tienen un papel importante en la liberación de insulina. Los estudios sugieren que el péptido similar a glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) representan los péptidos dominantes en la mayoría de las hormonas intestinales estimulantes de liberación de insulina.

INCRETINAS: SÍNTESIS, SECRESIÓN Y DEGRADACIÓN

GIP y GLP-1 son miembros de la superfamilia del péptido glucagón y comparten aminoácidos. GIP es un solo péptido de 42 amino ácidos que codifica dentro de un precursor largo de 153 aminoácidos. La secreción de GIP se da en las células K enteroendocrinas que se concentran en el duodeno y en el yeyuno proximal, por lo tanto, estas células están situadas anatómicamente en una localización ideal para la detección y la respuesta a la ingesta de alimentos. GLP-1 es derivado de un precursor pro-glucagón que codifica no sólo para GLP-1 sino también para los péptidos derivados de pro-glucagón como GLP-2, oxyntomodulina y glicentina. Las dos formas de GLP-1 secretadas después de la ingesta de alimento son GLP-1(7-37) y GLP-1(7-36) amida diferentes por un solo aminoácido. Ambos péptidos son equipotentes y exhiben una idéntica vida media en el plasma y una actividad biológica a nivel del mismo receptor; sin embargo, la mayoría (80%) de la circulación activa de GLP-1 parece ser de GLP-1 (7-36) amida. En contraste con la producción proximal de GIP por las células K, la mayoría de GLP-1 es sintetizado dentro de las células L, localizadas predominantemente en íleon y colon. A pesar de la localización distal de las células L, los niveles en la circulación de GLP-1 también incrementan rápidamente dentro de los primeros minutos posteriores a la ingesta de alimentos. Por lo tanto la secreción de GLP-1 del intestino distal es controlada por señales tanto neurales como endocrinas que inician cuando el alimento entra al tracto digestivo proximal.

La ingesta de alimento mezclado o alimento enriquecido con grasas específicas y carbohidratos complejos son en particular efectivos para la estimulación de la secreción de GIP y GLP-1. Aunque el nervio vago, vía receptores muscarínicos M1, y varios péptidos neuroendocrinos contribuyen a la regulación de la liberación de GLP-1 en roedores (10).

Las incretinas incrementan la secreción de insulina de una forma glucosa dependiente por activación de otros receptores específicos de células β . En estudios de pacientes con DM tipo 2 con pobre control

glucémico (HbA1c 8-9%) se ha observado que la respuesta de GLP-1 está disminuida, mientras que la secreción de GIP no se modifica. Además, la respuesta a GLP-1 exógeno es 3 a 5 veces más bajo en DM2. Sin embargo, la administración aguda de GLP-1 es capaz de incrementar la secreción de insulina a niveles normales y bajar la glucosa efectivamente. En contraste con el GIP, que incluso en dosis suprafisiológicas, tiene una marcada disminución en la acción insulínica con una pequeña o incluso sin disminución de los niveles glucémicos. Por lo que las terapias para el control de DM se han dirigido al uso de análogos de GLP-1, agonistas de receptores de GLP-1 o GLP-1 miméticos (11).

ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LAS INCRETINAS

Una de las principales acciones farmacológicas es la potenciación de la secreción de insulina dependiente de glucosa así como la inhibición de la secreción de glucagón y vaciamiento gástrico. Una inyección intracerebroventricular de GLP-1, o de agonistas de receptores de GLP-1, produce una reducción en la ingesta de alimentos que está asociado a una pérdida de peso en algunos pero no en todos los estudios. Las acciones de GLP-1 sobre la ingesta de alimentos parecen estar relacionadas en parte por la superposición de acciones en el sistema nervioso central por vías de señalización aversiva.

En contraste con la GIP, el espectro de acciones delineadas para GLP-1 que promueven la disminución de glucosa (regulación de liberación de insulina y glucagón, inhibición del vaciamiento gástrico y reducción de la ingesta de alimentos) parece ser comparable en animales diabéticos y no diabéticos de varias edades (11).

Existen otras acciones de GLP-1 sobre la célula β independiente de la estimulación aguda de la secreción de insulina. Los agonistas GLP-1R (GLP-1 receptor), también promueven la biosíntesis de insulina, la proliferación de las células β y estimula a células exocrinas o de precursores hacia una mayor diferenciación al fenotipo de células β . El

aumento del volumen de la célula β dependiente de los receptores GLP-1 ha sido demostrado en diversos experimentos en animales. La expansión de la célula β después de la administración de agonistas de receptores GLP-1R previene o retrasa la incidencia de Diabetes Mellitus en ratones (6).

Los GLP-1 también activan vías anti-apoptóticas, lo que lleva a una reducción en la muerte de células β . Estudios en ratones han mostrado una reducción en la activación de caspasa 3. La acción antiapoptótica de los agonistas de GLP-1R están probablemente dirigidas a la reducción de peróxido inducido por la apoptosis de las células Min6. (11)

Un novedoso medicamento, el exenatide, es una incretina mimética que simula las propiedades glucorreguladoras del GLP-1. Entre las principales acciones del exenatide en sujetos con DM2 se encuentra la habilidad de restaurar la primera y la segunda fase de secreción de insulina la cual está atenuada en esta población. (9)

La terapia con exenatide a menudo resulta en una pérdida de peso lo cual puede resultar en una disminución en la resistencia a la insulina. El tratamiento óptimo de SOP no sólo debe mejorar la anovulación sino que también debe disminuir comorbilidades tales como obesidad, resistencia a la insulina y DM2, que están ligadas a este síndrome (9).

CONCENTRACIONES DE INCRETINAS EN EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Se ha descrito un patrón de secreción o actividad insulínica alterada de las incretinas en pacientes con diabetes mellitus y otras condiciones relacionadas con la alteración en la regulación de la glucosa. Una alteración en la secreción de GLP-1, con actividad GLP 1 insulínica preservada y, por el contrario, la pérdida de la función insulínica de GIP con un normal o sólo moderado daño en la secreción de GIP se ha observado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Un aumento en los niveles de GIP ha sido observado en sujetos obesos y tanto GIP como la secreción de insulina disminuyen después de un *bypass* exitoso. Un

incremento similar en los niveles de GIP ha sido descrito en sujetos mayores.

No se han demostrado diferencias en los niveles de GIP y GLP1 entre las pacientes con SOP y personas sanas.

Giovani Paacini y cols. realizaron un estudio cuyo objetivo era la caracterización de la secreción de GIP y GLP-1 después de una carga de glucosa en mujeres con SOP sin intolerancia a la glucosa comparadas con mujeres sanas. El diseño del estudio fue de casos y controles e incluyeron 21 pacientes con SOP y 13 controles. A todas las pacientes se les practicó una curva de tolerancia a la glucosa con 75 grs. y se obtuvieron muestras para cuantificar insulina, péptido C, HDL, colesterol y triglicéridos. También se determinó la sensibilidad a la insulina utilizando el índice QUICKI en ayuno y el índice de sensibilidad a la insulina (OGIS) postprandial. Las concentraciones de GIP fueron significativamente más altas en las mujeres con SOP que en los controles. Las concentraciones de GLP1 fueron iguales en las mujeres con SOP con respecto a las mujeres control en la fase inicial de la curva de tolerancia hasta los 60 minutos y fueron significativamente menores en mujeres con SOP a los 180 minutos de la curva. (12)

En un estudio realizado por Pontikis y cols. en 20 mujeres con SOP a quienes se les realizó curva de tolerancia a la glucosa y test isoglicémico después de una noche de ayuno en un intervalo de dos semanas, midieron niveles de insulina, glucosa, péptido C, GIP y GLP-1. Las mujeres obesas con SOP demostraron tener niveles bajos de concentraciones de GIP en respuesta a la curva de tolerancia a la glucosa comparado con el grupo control. La edad, la sensibilidad a la insulina (QUICKI), SHBG, y GIP basal no tenían diferencias entre el grupo control y pacientes con SOP. Sin embargo, el GLP-1 basal era significativamente más bajo en mujeres obesas con SOP comparado con ambos grupos control (p 0.023) y en mujeres delgadas (p <0.02). El total de testosterona y DEHAS era significativamente mayor en mujeres con SOP comparado con los

controles. No hubo diferencia significativa en los grupos en cuanto a concentraciones de glucosa en ayuno y niveles de péptido C. De manera similar no hubo diferencia entre el grupo control y aquellos con SOP en el área bajo la curva para insulina, péptido C, y GLP-1 en respuesta a la curva de tolerancia a la glucosa. Sin embargo, la respuesta de GIP fue diferente en grupos control y SOP. El grupo con SOP mostró una disminución en los niveles de concentración de GIP posterior a la carga de glucosa comparado con el grupo control. (13)

METFORMINA

La metformina es la biguanida más ampliamente utilizada para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 a nivel mundial. Su acción más importante es la inhibición de la producción de glucosa hepática pero también incrementa la sensibilidad de tejidos periféricos a la insulina. El incremento de la sensibilidad de la insulina, el cual contribuye a la eficacia de la metformina en el tratamiento de la diabetes, también ha sido encontrado en mujeres no diabéticas con síndrome de ovario poliquístico (1).

Debido a sus características tales como no ligarse a proteínas, no requerir metabolismo hepático, vida media corta y eliminación renal, es la biguanida mejor tolerada, 10 veces menos inductora de acidosis láctica en comparación con fenformina, hoy en día es el fármaco de primera elección como antihiper glucémico en pacientes con diabetes mellitus 2, sobrepeso y obesidad, así como en el síndrome metabólico.

Los mecanismos por los cuales actúa la metformina son:

- Disminuye la absorción de la glucosa a nivel intestinal, disminuye la gluconeogénesis.
- Aumenta la captación y utilización de la glucosa por los tejidos músculo-esquelético y adiposo.
- Potencializa la insulina endógena, lo que conlleva a aumentar la síntesis de glucógeno en el tejido músculo esquelético, sin modificar la síntesis de glucógeno hepático.

- Aumenta la oxidación de glucosa en el tejido músculo-esquelético.
- Aumenta la afinidad de la insulina por su receptor.
- Reduce la glucemia en ayuno y postprandial.
- Disminuye la hiperinsulinemia y mejora la resistencia a la insulina
- Disminuye la oxidación de ácidos grasos, colesterol total, LDL y triglicéridos.
- Favorece la reducción de peso y, una vez logrado, éste se mantiene.
- Aumenta la actividad fibrinolítica por disminución del activador del plasminógeno inhibidor 1 (PAL-1) y disminuye la adhesividad plaquetaria.
- Mejora la función endotelial.
- Disminuye la glucogenólisis (14).

13

Los niveles terapéuticos después de la ingesta de alimentos son de 1 a 2 mcgr/ml, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan entre 24 a 48 hrs y se mantienen en alrededor de 1 mcgr/ml. Los niveles plasmáticos máximos no exceden los 5 mcgr/ml a dosis máximas de 3000 mg.

En mujeres con SOP el tratamiento a largo plazo con metformina puede incrementar la ovulación, mejorar la ciclicidad menstrual y reducir los niveles de andrógenos; el uso de metformina puede incluso mejorar el hirsutismo (1).

En 1996 se reportó que la administración de metformina en mujeres con SOP reducía los niveles de insulina en la circulación y fue asociado con disminución de secreción de andrógenos; sin embargo, estudios en donde se evaluó específicamente los efectos de la metformina sobre los signos clínicos de exceso de andrógenos son limitados. Los resultados de un estudio clínico aleatorizado reportó en 1998, que el pretratamiento con

metformina, comparado con placebo, incrementó la incidencia de ovulación después de un subsecuente tratamiento con clomifeno. Estudios posteriores compararon metformina con placebo, metformina sin tratamiento y metformina con clomifeno, clomifeno solo o bien clomifeno más placebo. El más riguroso de estos estudios fue incluido en un meta-análisis por Lord y cols. en 2003. El meta-análisis incluyó datos de 13 ensayos y 543 mujeres con SOP y concluyó que la metformina es efectiva e incrementa la frecuencia de ovulación (odds ratio, 3.88; 95% intervalo de confianza, 2.25 a 6.69). El estudio “Embarazo en Síndrome de Ovario Poliquístico” incluyó a 626 mujeres infértiles con SOP y confirmó que la adición de metformina a clomifeno incrementó el rango de ovulación comparado con la administración de clomifeno solo (60.4% contra 49%, $P = 0.003$) pero el número de nacidos vivos no fue distinto en los dos grupos (26.8% y 22.5%, respectivamente; $P=0.31$). En este estudio el clomifeno fue más efectivo en la inducción de la ovulación a corto plazo y en el número de nacidos vivos (1).

14

INHIBIDORES DE LA DPP4

La sitagliptina es una molécula que parece ser selectiva para DPP4 y no interactúa con otras proteasas relacionadas. La sitagliptina es rápidamente absorbida alcanzando un pico en el plasma de 1 a 6 hrs después de la dosis. Su vida media es de 8-14 hrs con una biodisponibilidad del 87% con o sin alimentos. Cerca del 80% es excretada sin cambios en el riñón, 15% de la droga biodisponible es metabolizada por la CYP3A4 y CYP2C8 en el hígado. Una dosis de aproximadamente 100 mg se elimina en un periodo de 24 hrs. Una dosis de reducción de 50 mg es necesaria si el aclaramiento renal es menor de 50 ml/min y a 25 mg si el aclaramiento renal es menor de 30 ml/min (11).

En cinco ensayos de pacientes con DM tipo 2 se examinó la monoterapia con sitagliptina en comparación con metformina como monoterapia y terapia inicial de metformina con sitagliptina; sitagliptina

asociada a pioglitazona; sitagliptina unida a sulfonilurea y/o a metformina. Como terapia inicial, metformina más sitagliptina fue mejor que la monoterapia con metformina o sitagliptina, con una reducción de la HbA1c de 1.9% comparada con .6 a .7% y 1.13% después de 24 semanas. (11)

Un estudio de 5141 pacientes mostró que uno de los efectos de la sitagliptina en combinación con metformina era la hipoglucemia. Otros efectos secundarios observados fueron rinofaringitis, dermatitis por contacto y osteoartritis. Una revisión sistemática y metaanálisis de incretinas mostró que no existe riesgo de efectos adversos gastrointestinales pero hubo un incremento en el riesgo de infecciones de vías urinarias, cefalea y especialmente rinofaringitis (11).

Exenatide aparentemente tiene efectos benéficos sobre la masa de la célula β cuando es dada en dosis farmacológicas a roedores. El efecto de los inhibidores de la DPP4 sobre la masa de la célula β es menos claro. En ratones en los que se indujo diabetes y fueron tratados con sitagliptina se observó que este medicamento preservó las células β de la apoptosis pero no hubo un incremento de la masa de la célula β (6).

En humanos, se ha observado que una dosis diaria de sitagliptina por 10 días resultó en un incremento cerca del doble de GLP-1 después de los alimentos.

Un estudio realizado por Kazutaka Aoki y cols. (15) evaluó el efecto de miglitol, sitagliptina y su combinación en las concentraciones plasmáticas de glucosa, insulina e incretinas en hombres no diabéticos. Se reclutó a 10 hombres sanos de edad 37 ± 2 años (con IMC de 24.1 ± 0.6 kg/m²) sin diagnóstico previo de diabetes mellitus. Se administró miglitol y/o sitagliptina de acuerdo a cuatro diferentes esquemas (C: sin fármaco, M: miglitol antes de la comida 50 mg; S: sitagliptina administrada 2 horas antes de la comida 50 mg; M+S miglitol y sitagliptina administrada de la forma y dosis antes mencionadas). Los sujetos fueron aleatorizados a uno de los cuatro grupos. Para el estudio se pidió a los participantes ayuno de

12 horas. Se tomaron muestras de sangre a los 0, 30, 60, 120 y 180 minutos después del inicio del desayuno. Se midieron las concentraciones de glucosa e insulina plasmática, y GLP-1 activo y GIP total plasmático. Los resultados mostraron que las concentraciones de glucosa plasmática fueron significativamente menores en los grupos a los que se les administró algún fármaco o ambos que en el grupo control. Las áreas bajo la curva de las concentraciones de GLP-1 activo plasmático fueron significativamente mayores en los grupos con fármaco que en el grupo control. El área bajo la curva de las concentraciones de GLP-1 activo plasmático fue significativamente más alto para el grupo miglitol+sitagliptina que para los grupos con monoterapia. El área bajo la curva para la concentración de GIP total fue significativamente menor para el grupo miglitol+sitagliptina que para los grupos de monoterapia o control. Los resultados de este estudio sugieren que miglitol, sitagliptina o su combinación contribuyen a la prevención de diabetes mellitus.

16

ESTUDIO COMPARATIVO EXENATIDE Y METFORMINA, SOLOS O COMBINADOS

Un estudio realizado por Elkind-Hirsch K. y cols. en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico, sobrepeso y con resistencia a la insulina evaluó el tratamiento con exenatide y metformina en cuanto a la ciclicidad menstrual, parámetros hormonales, perfil metabólico y marcadores inflamatorios. Se incluyeron 60 mujeres con sobrepeso (IMC >27) y oligoovulación con SOP, entre 18 y 40 años de edad. Las pacientes fueron aleatorizadas en tres diferentes grupos: Uno con tratamiento con metformina (1000 mg dos veces al día), otro grupo con tratamiento con exenatide (10 g dos veces al día) y el tercero con tratamiento combinado (metformina y exenatide a las dosis antes mencionadas) con seguimiento de 24 semanas. El objetivo primario fue el cambio en la frecuencia menstrual; los objetivos secundarios incluían cambios en el índice de ovulación, acción de la insulina, medidas antropométricas (IMC, perímetro

abdominal), concentraciones de andrógenos y marcadores de inflamación (proteína C reactiva, IL-6 y TNF alfa).

El seguimiento clínico, metabólico y de laboratorio se realizó a las 12 semanas y a las 24 semanas del estudio. Las medidas antropométricas y signos vitales se tomaron en cada visita. Al inicio y al final del estudio se realizó una curva de tolerancia a la glucosa y se midió estradiol, testosterona, SHBG, dehidroepiandrosterona (DHEAS), marcadores inflamatorios y adiponectina. A las 12 semanas de seguimiento se midió progesterona 18–25 días después de presentar sangrado espontáneo.

La frecuencia menstrual antes y después del uso de la droga fue comparado con la prueba de Mc-Nemar. La frecuencia menstrual fue calculada usando la proporción de menstruaciones esperadas para la observación en meses. Un individuo con patrón menstrual normal debía tener 12 ciclos en 52 semanas y tener 5 ciclos en 24 semanas de intervención con medicamentos. El impacto del tratamiento en la ovulación fue analizado utilizando el test Kruskal–Wallis. Para la comparación de los resultados entre los diferentes grupos se utilizó ANOVA.

Los resultados del estudio mostraron un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia menstrual en todos los grupos de tratamiento ($p < 0.001$). Se reportaron menstruaciones más regulares con la terapia combinada comparadas con la terapia con una sola droga ($p = 0.018$). Comparado con la basal, los periodos de ovulación mejoraron en todos los grupos, con una proporción significativamente más alta con la terapia combinada ($p = 0.01$).

El peso disminuyó significativamente de la primera a la última visita en todos los grupos ($p < 0.001$). Los dos grupos que incluyeron el uso de exenatide fueron más efectivos en cuánto a pérdida de peso que el grupo con metformina ($p = 0.0003$). Después de 24 semanas, la pérdida de peso con la terapia combinada fue de una media de 6 ± 0.5 kgs. El grupo de exenatide tuvo una media de pérdida de peso de 3.2 ± 0.1 y el grupo de

metformina tuvo una media de 1.6 +/- 0.2 kg. En relación al IMC hubo una disminución importante después de las 24 semanas en todos los grupos (p 0.001), con el grupo combinado hubo definitivamente una menor disminución del IMC que con el tratamiento de metformina. La reducción en el peso corporal se relacionó con un incremento en la frecuencia menstrual de manera significativa (p<.006).

El diámetro abdominal mostró una reducción continúa a las doce semanas con un ligero incremento a las 24 semanas (p <0.017).

La testosterona total (p <0.02) y el índice de andrógenos (p <.001) disminuyeron de manera significativa mientras que las hormonas sexuales ligadas a globulina incrementaron pero no significativamente, con todos los tratamientos. El índice de andrógenos se redujo de manera más significativa con el tratamiento combinado comparado con el manejo con metformina (p <0.35) pero no con el tratamiento con exenatide solo. Los niveles de DHEAS y TSH no se alteraron significativamente con el tratamiento.

Dieciocho mujeres con SOP tuvieron intolerancia a la glucosa, 11 completaron el estudio. Siete de estas mujeres tuvieron una tolerancia normal a la glucosa al terminar la terapia (uno de estos tres con exenatide y 3 de 5 con metformina y 3 de 3 con terapia combinada).

HOMA-IR disminuyó significativamente con todos los tratamientos (p 0.043). De igual forma, la sensibilidad a la insulina, determinada por IS OGTT, mejoró significativamente con el tratamiento (p <0.002). La mejoría de la sensibilidad fue significativamente más alta con terapia combinada que con el tratamiento sólo con exenatide (p <0.02) pero no comparado con metformina (p<0.085). Aunque no hubo significancia estadística en el cambio del índice insuligénico con el tratamiento, la secreción de insulina medida por la respuesta de insulina al pico de glucosa fue significativamente menor con el tratamiento con exenatide y la terapia combinada (p <0.016).

El total de triglicéridos y colesterol disminuyó notablemente con la terapia combinada comparado con monoterapia con metformina en donde no hubo mejoría consistente. (COM vs MET, $p < 0.035$ y $p 0.02$ respectivamente). Los niveles de HDL-C y LDL-C no cambiaron significativamente con el tratamiento.

Los niveles de adiponectina se elevaron significativamente con todos los tratamientos ($p 0.04$). Aunque no hubo asociación entre pérdida de peso o disminución del perímetro abdominal y niveles séricos de adiponectina. El aumento de los niveles de adiponectina se encontraban correlacionados con la reducción de la secreción de insulina después del tratamiento ($p < 0.01$). Un aumento de la adiponectina también se relacionó con una disminución del índice androgénico ($p < 0.039$) pero no con los niveles de testosterona o globulina ligada a hormonas sexuales ($p 0.28$). No hubo cambios consistentes en TNF alfa o interleucina 6 a pesar de la mejoría de acción de la insulina y la pérdida de peso con el tratamiento.

Los efectos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales de medianos a moderados, la náusea fue el efecto adverso más frecuente y fue mayor durante la terapia combinada. Ésta fue de mediana a moderada intensidad y fue reportada principalmente durante las primeras semanas de tratamiento con exenatide y disminuyó posteriormente.

Este es el primer trabajo que demuestra que el tratamiento combinado exenatide-metformina es mejor que la terapia con metformina o exenatide solos en mujeres con SOP.

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

No se ha determinado la eficiencia de sitagliptina en pacientes con SOP con resistencia a la insulina.

JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

El Síndrome de Ovario Poliquístico afecta a un porcentaje entre 5 a 10% de las mujeres en edad reproductiva a nivel mundial y tiene una prevalencia

del 6.6% (95% CI: 2.3-10.9%) en mujeres mexicanas y es la causa más común de infertilidad en países desarrollados.

El Síndrome de Ovario Poliquístico está asociado con importantes alteraciones metabólicas. La prevalencia de Diabetes Mellitus 2 en los Estados Unidos es 10 veces más alta en mujeres con SOP que entre las mujeres sin esta entidad. Una alteración en la tolerancia a la glucosa o bien, el desarrollo de Diabetes Mellitus 2 se encuentra en 30 a 50% de las mujeres mayores de 30 años de edad obesas con SOP, por lo que el *screening* para intolerancia a la glucosa ha sido recomendado en mujeres con SOP (3). La prevalencia de síndrome metabólico es 2 a 3 veces mayor entre mujeres con SOP que entre mujeres sin esta entidad y 20% de las mujeres con SOP menores de 20 años tienen síndrome metabólico (1).

Se ha observado que el tratamiento con fármacos sensibilizadores a la insulina (metformina y pioglitazona) mejoran la ciclicidad menstrual, la fertilidad y el perfil metabólico en pacientes con ovario poliquístico. Las incretinas y los inhibidores de DPP4 han demostrado mejorar la actividad de la célula β pancreática, además de favorecer una pérdida de peso por su efecto anorexigénico existiendo así un adecuado control de peso y una mejoría en la fertilidad .

Ensayos previos han comparado el efecto de exenatide y metformina solos o combinados en el tratamiento del SOP, en este trabajo compararemos metformina y sitagliptina para el mismo.

HIPÓTESIS

El tratamiento con sitagliptina en mujeres no obesas y obesas con ovario poliquístico será más eficiente en términos de ciclicidad ovárica, fertilidad y perfil cardiometabólico en comparación con metformina.

DISEÑO DE ESTUDIO

Ensayo clínico controlado aleatorizado, abierto.

OBJETIVOS

- Evaluar el cambio en la frecuencia menstrual con el uso de sitagliptina y metformina, solos y en combinación, en mujeres obesas y no obesas con síndrome de ovario poliquístico y valorar el efecto sobre el perfil hormonal, metabólico e inflamatorio.

OBJETIVO PRIMARIO

- Evaluar los cambios en el patrón menstrual de pacientes con SOP delgadas y obesas con el uso de sitagliptina y metformina, solos y en combinación.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar los cambios en la antropometría (peso absoluto, IMC, circunferencia abdominal, índice cintura cadera).
- Evaluar los cambios en la sensibilidad y secreción de insulina.
- Evaluar los cambios en la concentración de hormonas reproductivas (FSH, LH, PRL, testosterona, androstendiona, DHEA, DHEAS, 17 OHP4, TSH).
- Evaluar los cambios en el ritmo de ovulación (progesterona en fase lútea).
- Evaluar los cambios en el perfil de lípidos (colesterol total, HDL, LDL, VLDL, LDL, colesterol no HDL, triglicéridos).
- Evaluar los cambios en los marcadores de inflamación (proteína C reactiva, VSG y adiponectina, IL6, SHBG).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad entre 18-40 años
- IMC > 20
- Dx de SOP por criterios de Rotterdam

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Mujeres con diagnóstico de diabetes mellitus.
- Fumadoras
- Uso de hormonales en los 6 meses previos al ingreso al estudio.
- Drogas que afecten la motilidad intestinal.
- Consumo de hipolipemiantes.
- Drogas que disminuyan peso en los últimos 3 meses.
- Ingesta de metformina en los últimos 6 meses.
- Sin antecedente de tratamiento de fertilización asistida en los 6 meses previos.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- No se firme carta de consentimiento informado.
- No exista apego al tratamiento.
- No acuda a citas programadas.

22

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variables independientes

- Administración de metformina y/o sitagliptina.

Variable dependiente

- Patrón menstrual.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES ACCESORIAS

Variables dependientes

- Medición de cambios en la antropometría (peso absoluto, IMC, circunferencia abdominal, índice cintura cadera).
- Sensibilidad y secreción de insulina.

- Concentración de hormonas reproductivas (FSH, LH, PRL, testosterona, androstendiona, DHEA, DHEAS, 17 OHP4, TSH).
- Cambios en el ritmo de ovulación: progesterona en fase lútea.
- Perfil de lípidos (colesterol total, HDL, LDL, VLDL, LDL, colesterol no HDL, triglicéridos).
- Marcadores de inflamación (proteína C reactiva, VSG y adiponectina, IL6, SHBG).

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- Enero-junio 2012: captación de pacientes.
- Enero-diciembre 2012: ejecución del estudio.
- Julio 2012: primer reporte del estudio.
- Enero 2013: análisis de datos.
- Febrero 2013: publicación del estudio.

	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb
Captura de pacientes	■	■	■	■	■	■								
Ejecución	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
Primer reporte							■							
Análisis de datos													■	
Publicación														■

DESCRIPCIÓN DE LA MANIOBRA EXPERIMENTAL

Se citará a las pacientes candidatas al estudio todos los viernes de 8 a 14 hrs. Se les explicará ampliamente el motivo del estudio, sus ventajas y desventajas. A las pacientes que acepten ingresar, se les aplicará evaluación clínica (determinación de patrón menstrual y aplicación de la escala Ferriman Gallwey para determinar el grado de hiperandrogenismo), se solicitará USG transvaginal y cuantificación hormonal (LH, FSH, testosterona, androstenediona, dehidroepiandrosterona, prolactina,

cortisol, ACTH, TSH, T4, T3) con el fin de identificar a las pacientes que cumplan con los criterios de Rotterdam y excluir otras enfermedades con un cuadro clínico similar al Síndrome de Ovario Poliquístico.

A las pacientes que sean identificadas con Síndrome de Ovario Poliquístico se les citará en fase folicular del ciclo menstrual (del 1° al 5° día de la menstruación), mención especial son aquellas pacientes que cursen con amenorrea a quienes se citará del 1° al 5° día del sangrado posterior a la aplicación de 5 mg diarios de medroxiprogesterona, en este momento se realizará aleatorización para asignarlas a uno de tres grupos:

- Grupo 1, metformina con una dosis inicial 425 mg VO antes del desayuno y antes de la cena hasta alcanzar una dosis de 850 mg. cada 12 hrs.
- Grupo 2, sitagliptina 100 mg vo cada 24 hrs.
- Grupo 3, sitagliptina más metformina en las dosis antes descritas.

Antes de la administración de la primera dosis se programarán para curva de tolerancia a la glucosa de 5 hrs. con 75 grs. de glucosa. En la primer muestra se obtendrán 20 ml para cuantificar: perfil de lípidos (colesterol total, HDL, LDL, VLDL, LDL, colesterol no HDL triglicéridos) y marcadores de inflamación (proteína C reactiva, VSG y adiponectina, IL6, SHBG) teniendo en cuenta los siguientes tiempos 0, 30, 60, 120, 180, 240 y 300 minutos. En cada tiempo se tomarán 3 ml para cuantificar glucosa e insulina.

Esto mismo se realizará a las 24 semanas posterior al cumplimiento del tratamiento de acuerdo al grupo asignado sólo con 24 hrs de suspensión del medicamento asignado. Se considerará un individuo con patrón menstrual normal si presenta 5 menstruaciones en 24 semanas de intervención con medicamentos.

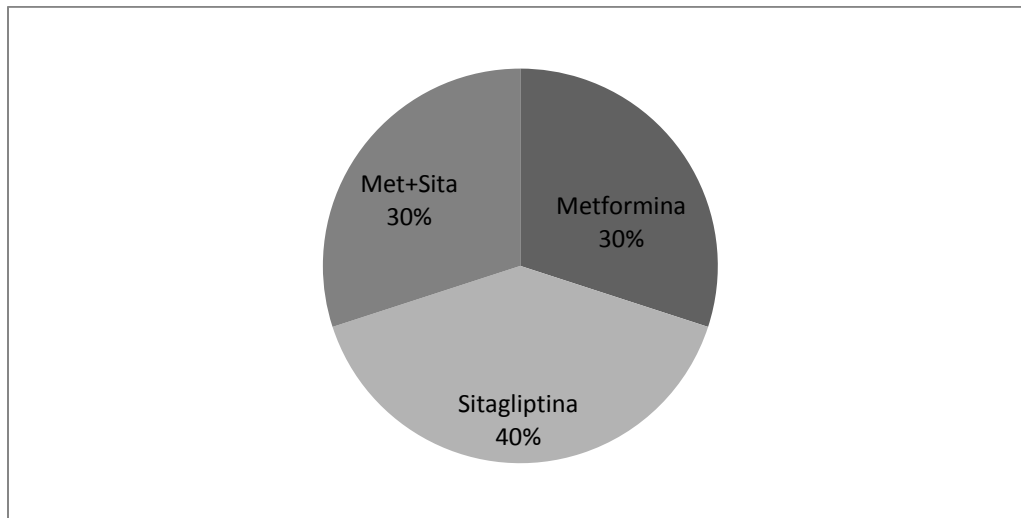
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará para variables cuantitativas, promedio y desviación estándar. Para variables cualitativas se calculará proporciones. Se compararán las variables cuantitativas con una T de *student* pareada. Para variables cualitativas se realizará prueba de *chi* cuadrada. Se considerará como significancia estadística una p menor a 0.05.

RESULTADOS

Hasta el momento se han incluido diez pacientes en el protocolo de estudio, en todas se ha realizado el diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico de acuerdo con los criterios de Rotterdam (oligo o anovulación, signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos; se descartaron otras causas de hiperandrogenismo). De éstas, diez pacientes (100%) cursaban con signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo y 8 (80%) tenían imágenes ultrasonográficas compatibles con ovarios poliquísticos. Las edades de las pacientes iban desde los 18 a los 37 años.

Tres pacientes (30%) se encuentran en el grupo tratado con metformina, cuatro pacientes (40%) en el grupo tratado con sitagliptina y tres pacientes (30%) en el grupo tratado con metformina + sitagliptina.



Distribución de las pacientes en los tres grupos de estudio.

	Peso (Kg)	Busto (cm)	Brazo (cm)	Cintura (cm)	Cadera (cm)	Pierna (cm)
Paciente 1	92	117	43	118	128	67
Paciente 2	61	97	33	92	98	51
Paciente 3	80	118	36	110	112	59
Paciente 4	83	112	32	108	123	67
Paciente 5	98	123	39	130	130	69
Paciente 6	93	118	35	111	121	60
Paciente 7	82	115	39	105	118	57
Paciente 8	101	133	36	128	136	66
Paciente 9	77	106	35	96	109	69
Paciente 10	100	126	39	129	130	71
Promedio	86.7	116.5	36.7	112.7	120.5	63.6

Medidas antropométricas de las pacientes al ingreso del estudio.

El peso promedio al inicio del estudio de las pacientes en el grupo de metformina fue de 95.3 Kg, el peso promedio al inicio del estudio de las pacientes en el grupo de sitagliptina fue de 80.75 Kg y el peso promedio al inicio del estudio de las pacientes en el grupo metformina + sitagliptina fue de 86 Kg, no hubo diferencias significativas entre cada uno de los grupos en cuanto al peso de inicio. Al primer mes de tratamiento el promedio de pérdida de peso de las pacientes en el grupo de metformina fue de 3.6 Kg, en el grupo de sitagliptina hubo un incremento de peso promedio de 0.75 kg y en el grupo metformina + sitagliptina la pérdida promedio de peso al primer mes de tratamiento fue de 1.8 Kg. El promedio de peso al primer mes de tratamiento en las pacientes del grupo de metformina fue de 91.6 Kg, para las del grupo de sitagliptina fue de 81.5 Kg y para el grupo metformina + sitagliptina 84.1 Kg, el cambio en el peso basal al primer mes de tratamiento sólo fue significativo en el grupo tratado con metformina con una p 0.053. El valor de p para el grupo de sitagliptina y metformina + sitagliptina fue de 0.39 y 0.12, respectivamente.

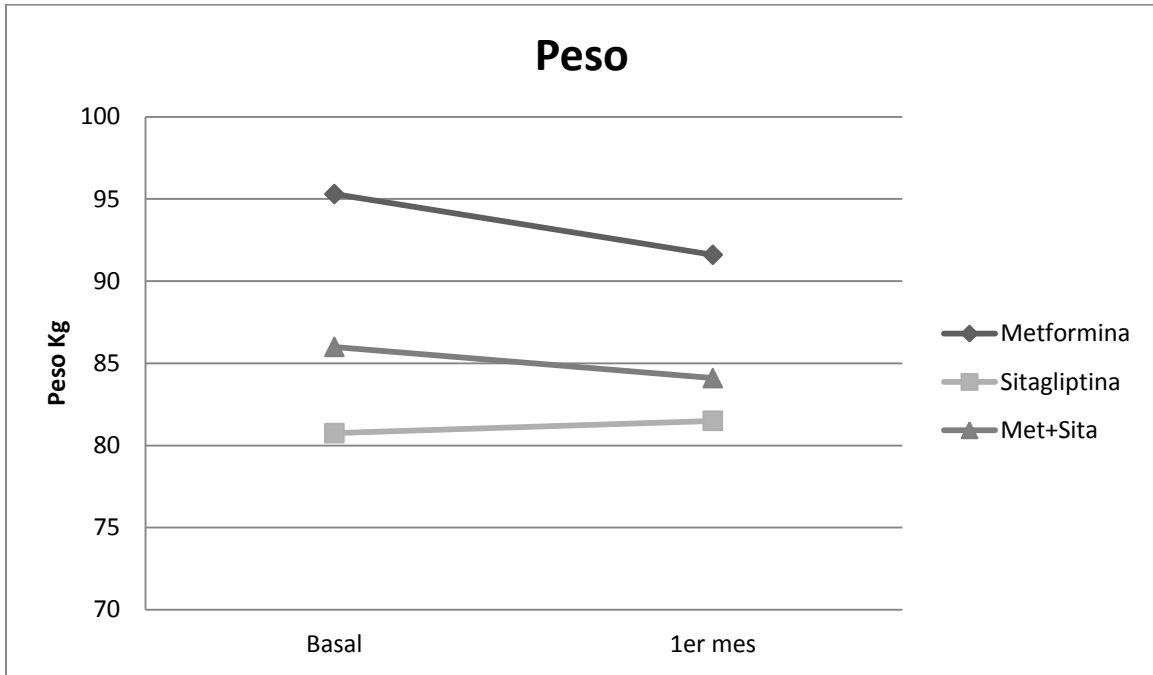


Gráfico de peso al inicio del estudio y al primer mes de tratamiento en los tres grupos.

Al inicio del estudio se realizó perfil de lípidos: cuatro pacientes (40%) al inicio del estudio tenían cifras de colesterol mayores de 200 mg/dl; una paciente (10%) tenía cifras de Triglicéridos mayores de 150 mg/dl. Tres pacientes cumplieron con los criterios del ATP III (tres o más de los siguientes criterios: cintura >88 cm, glucosa en ayuno \geq 110, colesterol HDL < 50 mg/dl, triglicéridos \geq 150 mg/dl y presión arterial > 130/85 mmHg) para síndrome metabólico.

	Glucosa mg/dL.	Colesterol mg/dl	Triglicéridos mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	VLDL mg/dl
Paciente 1	77	201.3	115	50.33	138	23
Paciente 2	87	191.6	125	47.9	115	25
Paciente 3	86	85.9	108	21.48	28	22
Paciente 4	98	174.5	215	43.63	86	43
Paciente 5	107	192.7	128	48.18	110	26
Paciente 6	100	212	302	53.05	109	60
Paciente 7	97	207.7	82	58.1	133	16
Paciente 8	87	209.3	315	52.33	96	63
Paciente 9	111	120.2	112	32.2	66	22
Paciente 10	90	194	146	48.5	125	29

Glucosa plasmática en ayuno y perfil de lípidos al inicio del estudio.

El promedio de las concentraciones de colesterol al inicio del estudio en el grupo tratado con metformina fue de 205.3 mg/dl, en el de sitagliptina fue de 169.8 mg/dl y en el grupo metformina + sitagliptina fue de 162.4, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre cada uno de los grupos al inicio del estudio. En el grupo de metformina, una de las pacientes no se realizó control de perfil de lípidos al primer mes de tratamiento, sin embargo, el promedio de disminución de las concentraciones de colesterol en el resto de las pacientes fue de 18.3 mg/dl y el promedio de las concentraciones de colesterol al primer mes de tratamiento fue de 186.8 mg/dl. Sin embargo, este cambio no fue significativo en el análisis estadístico (p 0.11); en el grupo de sitagliptina hubo un incremento en las concentraciones de colesterol en promedio de 45.6 mg/dl y el promedio de las concentraciones de colesterol en dicho grupo al primer mes de tratamiento fue de 215.4 mg/dl, con una p 0.22, por lo que no hubo cambios significativos entre las concentraciones basales y al primer mes de tratamiento; en el grupo de metformina+ sitagliptina el promedio en la disminución de las concentraciones de

colesterol fue de 14.6 mg/dl y el promedio de las concentraciones de colesterol al primer mes de tratamiento en este grupo fue de 147.8 mg/dl, en este grupo tampoco fue significativo el cambio en las concentraciones de colesterol (p 0.11). Se puede observar que en el grupo tratado con metformina y en el grupo tratado con metformina + sitagliptina hubo disminución en las concentraciones de colesterol, sin embargo, este cambio no fue significativo en ninguno de los tres grupos.

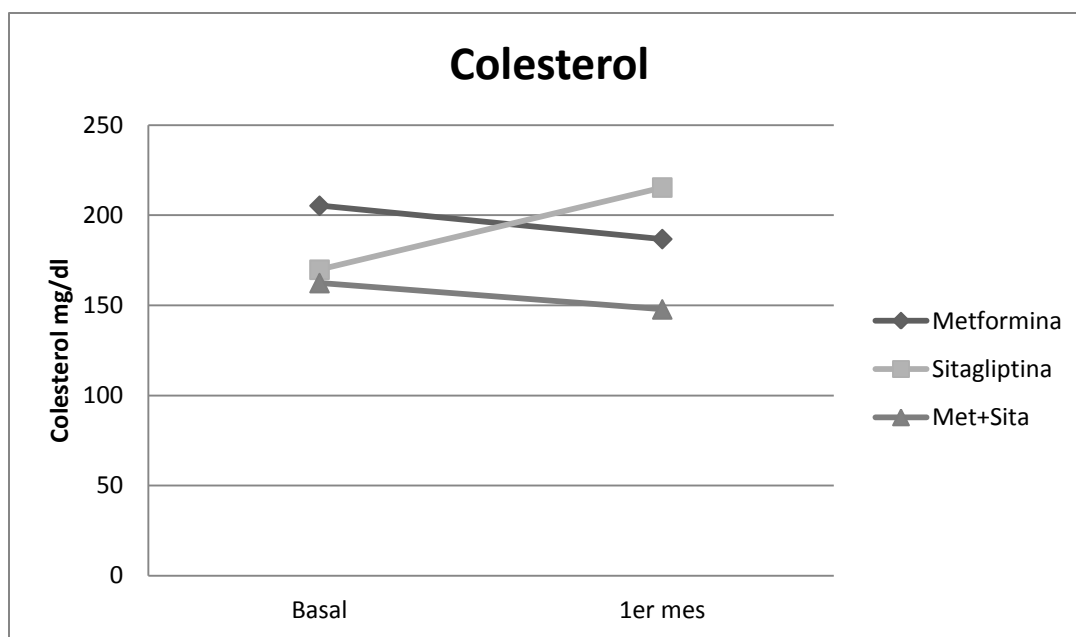


Gráfico de las concentraciones de colesterol basal y al primer mes de tratamiento en los tres grupos.

En lo correspondiente a las concentraciones de triglicéridos, el promedio al inicio del estudio en las pacientes del grupo con metformina fue de 215 mg/dl, en el grupo de sitagliptina fue de 115.2 mg/dl y en el grupo metformina + sitagliptina fue de 151.6 mg/dl. Una paciente en el grupo de metformina no se realizó control de triglicéridos al primer mes de tratamiento, sin embargo, el promedio en la disminución de las concentraciones de triglicéridos en el resto de las pacientes de dicho grupo fue de 47 mg/dl, y el promedio de las concentraciones de triglicéridos al

primer mes de tratamiento fue de 168 mg/dl (p 0.44). En el grupo de sitagliptina hubo un aumento en las concentraciones de triglicéridos en promedio de 58 mg/dl y el promedio en las concentraciones de triglicéridos al primer mes de tratamiento fue de 173.2 mg/dl (p 0.24); en el grupo de metformina+sitagliptina también hubo un aumento en las concentraciones de triglicéridos en promedio de 8.3 mg/dl y el promedio de las concentraciones de triglicéridos al primer mes de tratamiento fue de 160 mg/dl (p 0.84). Se observó que al primer mes de tratamiento, el grupo tratado con metformina fue el único que presentó disminución en las concentraciones de triglicéridos. En los otros dos grupos hubo aumento en dichas concentraciones siendo mayor en el grupo de sitagliptina que en el de metformina + sitagliptina. Sin embargo, los cambios que se presentaron en cada uno de los grupos no fueron estadísticamente significativos de acuerdo al valor de p.

A todas las pacientes se les realizó prueba de tolerancia a la glucosa con 75 gr de glucosa y curva de insulina. Cuatro pacientes (40%) tenían glucosa alterada en ayuno (Glucosa plasmática en ayuno de 100 a 126 mg/dl), dos pacientes (20%) tenían tolerancia a la glucosa alterada (glucosa plasmática después de 2 hrs de la administración de 75 gr de glucosa entre 140 y 199 mg/dl) y seis pacientes (60%) tenían resistencia a la insulina (HOMA \geq 2.6). Sólo una paciente no contaba con los resultados de dichas pruebas.

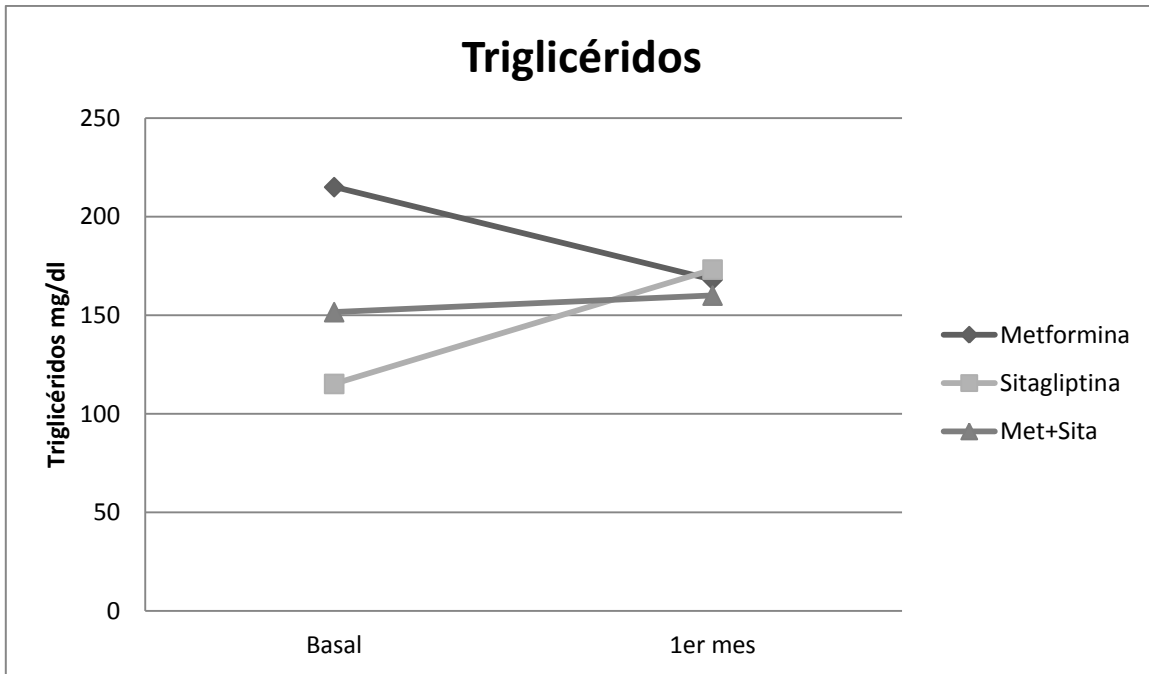


Gráfico de las concentraciones de triglicéridos basal y al primer mes de tratamiento en los tres grupos.

	Curva insulina 0 min μU/ml	60 min	120 min	Curva glucosa 0 min mg/dL	60 min	120 min	HOMA
Paciente 1	38	116	53	71	109	98	6.6
Paciente 2	7.31	27.7	6.41	105	140	93	1.8
Paciente 3	21.01	150.05	90.91	99	143	95	5.1
Paciente 4	3.92	35.2	6.27	92	118	79	0.89
Paciente 5	23.4	87	43.8	106	159	111	6.1
Paciente 6	33.07	116.73	118.3	92	121	133	7.5
Paciente 7	10.2	56.39	105.25	103	167	168	2.5
Paciente 8	18.9	70.13	27.8	93	79	56	4.34
Paciente 9	25	30	49	111	174	133	6.8

Curva de tolerancia a la glucosa después de 75 gr de glucosa, curva de insulina y HOMA al inicio del estudio.

El promedio de las concentraciones de glucosa plasmática en ayuno en las pacientes del grupo de metformina fue de 82 mg/dl, en el grupo de sitagliptina fue de 90 mg/dl y en el grupo metformina + sitagliptina fue de 105.3 mg/dl. En el grupo de metformina, una de las pacientes no se realizó glucosa plasmática en ayuno al mes de tratamiento, sin embargo, en el resto de las pacientes hubo un incremento promedio en las concentraciones de glucosa plasmática en ayuno al primer mes de tratamiento de 30.5 mg/dl, siendo el promedio de glucosa plasmática en ayuno en el mismo período de 112.5 mg/dl, en este grupo el cambio en las concentraciones de glucosa en ayuno fue significativo (p 0.01).

En el grupo tratado con sitagliptina también hubo aumento en las concentraciones de glucosa plasmática en ayuno en promedio de 15.5 mg/dl y el promedio en la concentración de glucosa plasmática en ayuno al primer mes de tratamiento fue de 105.5 mg/dl (p 0.11).

Con respecto al grupo tratado con metformina + sitagliptina, en el mismo periodo, las tres pacientes que se encontraban en ese grupo presentaron disminución en las concentraciones de glucosa plasmática en ayuno al primer mes de tratamiento, siendo el promedio de reducción de 19.6 mg/dl y el promedio de las concentraciones de glucosa plasmática en ayuno al primer mes de tratamiento de 85.6 mg/dl (p 0.007).

Ninguna de las pacientes de los tres grupos presentó eventos de hipoglucemia.

Se observó que tanto el grupo con metformina como el grupo de sitagliptina presentaron un incremento en las concentraciones de glucosa plasmática en ayuno al primer mes de tratamiento, siendo más evidente en el grupo tratado con metformina. El grupo metformina + sitagliptina fue el único en el que se observó una reducción en las concentraciones de glucosa plasmática en ayuno al primer mes de tratamiento, siendo este cambio estadísticamente significativo.

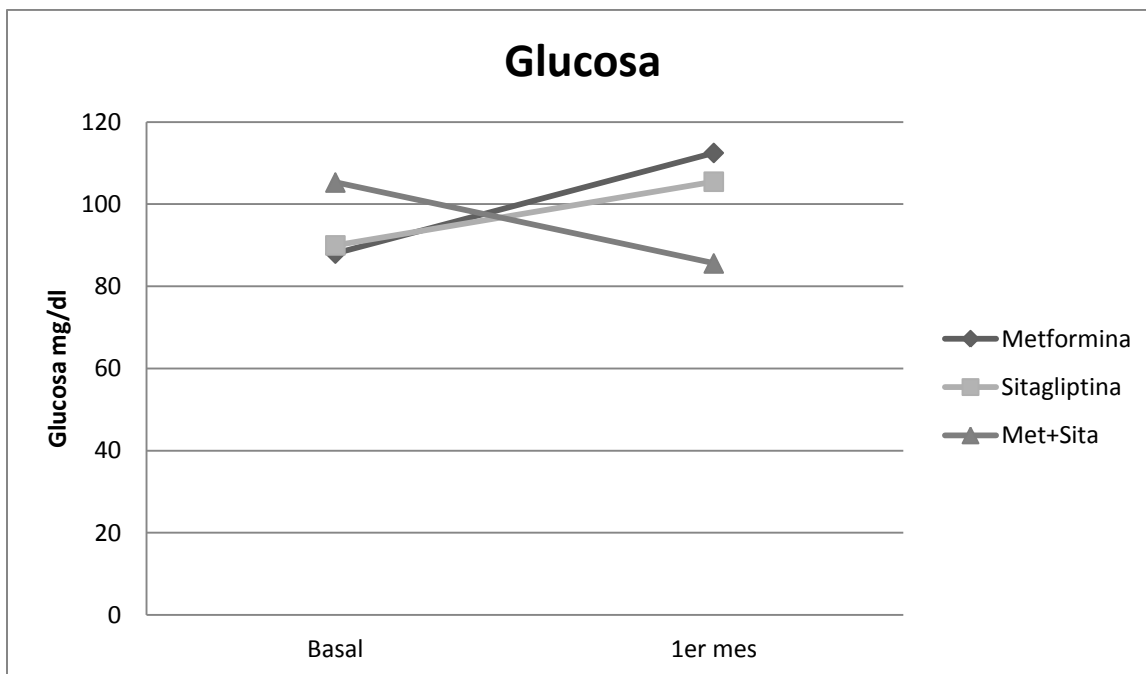


Gráfico de las concentraciones de glucosa plasmática en ayuno, basal y al primer mes de tratamiento en los tres grupos.

33

Con respecto al índice de frecuencia de menstruaciones, éste se calculó en las pacientes que ya tenían, al menos, dos meses de seguimiento. De las diez pacientes ingresadas al estudio, siete cumplieron con este criterio; dos del grupo de metformina, tres del grupo de sitagliptina y dos del grupo de metformina + sitagliptina.

Grupo	Metformina	Sitagliptina	Metformina + Sitagliptina
	1	1	1
	1	1	0.55
		0.55	
Promedio	1	0.85	0.77

Tabla de los índices de frecuencia de menstruación en cada una de las pacientes por grupo.

En el grupo tratado con metformina, las dos pacientes que tenían un seguimiento mínimo de dos meses tuvieron un índice de frecuencia de

menstruación de 1; en el grupo tratado con sitagliptina, dos pacientes tuvieron un índice de 1 y una paciente un índice de 0.55, con un índice de frecuencia de menstruación promedio de 0.85; en el grupo de metformina + sitagliptina una paciente tuvo un índice de frecuencia de menstruación de 1 y otra de 0.55, con un promedio de este índice de 0.77. Se puede observar que ni sitagliptina ni metformina + sitagliptina son superiores a metformina en cuanto al índice de frecuencia de menstruaciones.

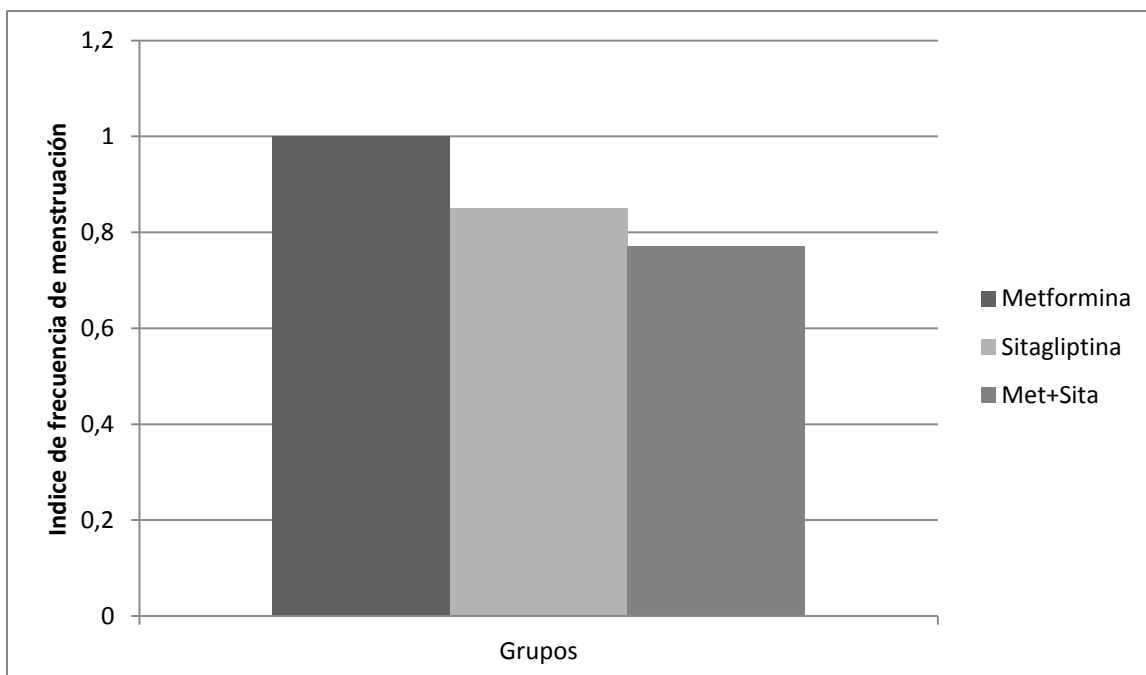


Gráfico del índice de frecuencia de menstruación a los dos meses de seguimiento en los tres grupos

Hasta el momento ninguna de las pacientes ha presentado efectos secundarios en ninguno de los tres grupos.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio que se realiza para evaluar la eficacia de sitagliptina en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico. Este es el primer corte a dos meses de este protocolo de investigación el cual está

contemplado para tener un seguimiento con cada una de las pacientes de 6 meses.

Todas las pacientes ingresadas en este estudio tienen el diagnóstico, por criterios de Rotterdam, de Síndrome de Ovario Poliquístico. Los grupos están conformados de forma equitativa y aleatorizada.

Existen diversos estudios en los que se ha demostrado que la metformina actúa de manera sinérgica con otros cambios en el estilo de vida para mejorar la función metabólica.

En relación a la pérdida de peso y el uso de metformina los estudios demuestran una mejoría modesta en algunos parámetros metabólicos, a pesar de que no había evidencia de pérdida de peso. Un estudio observacional de 138 mujeres caucásicas obesas con SOP mostró que la combinación de metformina y dieta hipocalórica reportó mejorías metabólicas significativas a pesar de una pérdida de peso de sólo 5%. Otro estudio reportó una pérdida de peso de 1.6 ± 0.2 Kg en 20 mujeres con SOP tratadas con metformina. No existen estudios del uso de sitagliptina para pérdida de peso. En este primer corte se observa que, con respecto al peso, al primer mes de tratamiento el grupo tratado con metformina presentó una pérdida de peso que fue estadísticamente significativa. Los cambios presentados en los otros dos grupos no fueron estadísticamente significativos.

En cuanto al perfil de lípidos, el estudio de Elkind-Hirsch no demostró cambios en las pacientes tratadas con metformina con respecto a las concentraciones de Colesterol total y triglicéridos. No existen estudios que valoren el cambio en colesterol total y triglicéridos con el uso de sitagliptina. En nuestro estudio, las concentraciones de colesterol al primer mes de tratamiento, en el grupo de sitagliptina se observó un incremento en promedio de 45.6 mg/dl. Los grupos de metformina y metformina+sitagliptina mostraron una disminución en las concentraciones de colesterol al primer mes de tratamiento, siendo

ligeramente mayor en el grupo de metformina. Sin embargo, en ninguno de los tres grupos analizados, el cambio fue estadísticamente significativo.

Con respecto a las concentraciones de triglicéridos, los grupos de sitagliptina y sitagliptina+metformina mostraron un incremento el cual fue mayor en el grupo sólo tratado con sitagliptina, siendo el promedio de éste de 58 mg/dl. El grupo tratado con metformina fue el único que mostró disminución en las concentraciones de triglicéridos, al primer mes de tratamiento. Sin embargo, nuevamente en ninguno de los tres grupos analizados, el cambio fue estadísticamente significativo.

Está ampliamente demostrada la utilidad de la metformina para disminuir las cifras de glucosa plasmática; en el caso de sitagliptina, el estudio de Kazutaka A demostró que ésta mejora las cifras de glucosa plasmática postprandial en hombres no diabéticos. En este estudio en cuanto a la glucosa plasmática en ayuno, las pacientes del grupo de metformina y el grupo de sitagliptina presentaron un incremento en dicha medición, siendo sólo significativo en el grupo de metformina. El grupo tratado con metformina+sitagliptina fue el único en el que se observó un descenso de las concentraciones de glucosa plasmática en ayuno en las tres integrantes de dicho grupo y en el análisis estadístico este cambio fue significativo.

Con respecto a la regularidad de los ciclos menstruales, algunos estudios han mostrado efectos significativos con el uso de metformina, sin embargo, otros estudios no han encontrado diferencias. No existen estudios que valoren el efecto de sitagliptina sobre el ciclo menstrual. En nuestros resultados, en cuanto al índice de frecuencia de menstruación el grupo que presentó un mayor índice fue el tratado con metformina, ya que las dos pacientes que fueron evaluadas en este rubro tuvieron un índice de 1. En los otros dos grupos, una paciente de cada uno de ellos tuvo índices menores de 1.

Este primer corte tiene importancia para evaluar la seguridad del fármaco en estudio (sitagliptina) y en este período no se presentó ningún

efecto adverso en ninguno de los tres grupos. Continuaremos dando seguimiento a las pacientes hasta completar un mínimo de seis meses para valorar si existen diferencias significativas entre cada uno de los tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) John E. NESTLER, M.D. *Metformin for the treatment of the polycystic Ovary Syndrome*. N ENG J MED; 2008; (358): 47-54.
- (2) MORAN C, et al. *Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome and related disorders in mexican women*. Gynecol Obst Invest. 2010; 69(4): 274 - 280.
- (3) KELSEY E.S., et al. *Position Statement: Glucose Intolerance in Polycystic Ovary Syndrome – A Position Statement of the Androgen Excess Society*. JCEM 2007; 92(12):4546 – 4556.
- (4) The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group; *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome*; Fer Ster 2004; 81: 19-24.
- (5) David A. EHRMANN, M.D. *Polycystic Ovary Syndrome*. N ENGL J MED 2005; 352: 1223-1236.
- (6) Evanthia DIAMANTI-KANDARAKIS, et al.; *Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome*; Trends Mol Med 2006; 12 (7): 324-332.
- (7) Mario CIAMPELLI¹, et al. *Human Reproduction*. 1998; 13 (4): 847–851.
- (8) CHRISTIAN RC, et al.; *Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:2562-8
- (9) Karen ELKIND-HIRSCH, et al.; *Comparision of Single and Combined treatment with Exenatide and Metformin on Menstrual Cyclicity in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome*. JCEM 2008; 93: 2670 – 2678.
- (10) Daniel J. DRUCKER, MD. *Enhancing Incretin Action for the treatmen of type 2 Diabetes*. Diab Care 2003; 26.
- (11) Chee W. CHIA, Jophine M. EGAN. *Incretin-Based Therapies in type 2 Diabetes Mellitus*, J Clin Endoc Metab 2008; 93:3703-3716.

- (12) Jana VRBIKOVA, et al.; *Incretin levels in polycystic ovary syndrome*; Eur J End 2008; 159: 121 -127
- (13) Charalambos PONTIKIS et al.; *The Incretin Effect and Secretion in Obese and Lean Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Pilot Study*. J Women's Health 2011; 20 (6).
- (14) Oscar VELÁZQUEZ MONROY, Agustín LARA ESQUEDA, Roberto TAPIA CONYER. *Metformina y Síndrome Metabólico*. Secretaria de Salud 2002.
- (15) KAZUTAKA A, et al.; *Effects of miglitol, sitagliptin or their combination on plasma glucose, insulin and incretin levels in non-diabetic men*; Endo J 2010; 57 (8): 667-672.
- (16) BRUNO et al.; *Comparison of two doses of metformin (2.5 y 1.5 g/day) for the treatment of polycystic ovary syndrome and their effect on body mass index and waist circumference*; Fertil Steril 2007; 88 (2): 510-512.
- (17) LEIGH P. et al.; *Incretin action maintains insulin secretion, but not hepatic insulin action, in people with impaired fasting glucose*; Diab Res Clin Prac 2010; 90: 87-94.
- (18) SOLOMON C. et al.; *Long or Highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 Diabetes Mellitus 2001*; JAMA; 286: 2421-2426.
- (19) DESILETES A. et al.; *Rle of Metformina for weight management in patients without type 2 Diabetes*; Ann Pharmacother 2008; 42: 817-826.