



## Disminución de la resistencia a la insulina con aminoácidos, extractos y antioxidantes en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos

Marcelino Hernández-Valencia, Tomás Hernández-Quijano, Antonio Vargas-Girón, Carlos Vargas-López, Arturo-Zárate

### RESUMEN

**Antecedentes:** el síndrome de ovarios poliquísticos es una alteración metabólica asociada con resistencia a la insulina. Recientemente se describieron algunos factores que favorecen la resistencia a la insulina que necesitan estudiarse. Estos factores contribuyentes pueden ser los productos finales de la glicación avanzada (AGEs), derivados reactivos de reacciones no enzimáticas glucosa-proteína de productos endógenos o de origen de la dieta ingerida. Con base en esto se planteó modificar la ingestión de alimentos mediante el empleo de antioxidantes, extractos y aminoácidos asociados con la dieta regular.

**Objetivo:** comparar diferentes dietas y los cambios en la resistencia a la insulina en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos.

**Material y métodos:** estudio longitudinal, prospectivo y descriptivo al que se incluyeron mujeres entre 18 y 40 años de edad que recibieron un compuesto de aminoácidos, extractos y antioxidantes a dosis de 660 mg cada 8 horas durante 6 meses. Los criterios de inclusión fueron: resistencia a la insulina con HOMA-IR mayor de 2.6, LH elevada y ovarios poliquísticos por ultrasonido. El análisis estadístico se realizó con ANOVA de una vía para una  $p < 0.05$ .

**Resultados:** se estudiaron 30 pacientes, de las que 28 experimentaron menor resistencia a la insulina a partir de los tres meses de haber iniciado la toma del compuesto de aminoácidos, extractos y antioxidantes; sin embargo, fue a los seis meses cuando hubo una diferencia significativa ( $p < 0.05$ ), en comparación con el grupo control constituido por 24 pacientes sólo con observación.

**Conclusiones:** los resultados de este estudio demuestran que es necesario modificar la dieta y otorgar apoyo alimentario para evitar el estrés oxidativo y el bloqueo de las señales de la insulina con su subsecuente resistencia.

**Palabras clave:** resistencia a la insulina, dieta, antioxidantes.

### ABSTRACT

**Background:** The polycystic ovary syndrome (PCOS) it is a metabolic disorder with insulin resistance associated. Have been recently described contributor factors in the presence

of insulin resistance that need to be studied. These factors can be the nutrients in the daily diet, final products of the advanced glycated end-products (AGEs), reactive derivatives of non enzymatic glucose-protein reactions either produced endogenously or ingested from dietary sources. The aim was to modifies the food intake to know the contribution on improve insulin resistance.

**Objective:** Compare different diets and changes in insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome.

**Material and methods:** As longitudinal, prospective and descriptive study, were included women with age among 18 to 40 years who received a compound with amino acids, extracts and anti-oxidants to dose of 660mg every 8 hours for 6 months. The inclusion approaches included the insulin resistance presence HOMA-IR > 2.6, elevated LH, and presence of ovaries with cysts by ultrasound. Statistical analysis with ANOVA one way to  $p < 0.05$ .

**Results:** Were included a total of 30 patients, of which 28 patients had improvement in the insulin resistance from the 3 months, but until the 6 months they had significant difference ( $p < 0.05$ ), compared with 24 women from control group.

**Conclusion:** With this result is demonstrated that it is necessary to modify the diet and to offer alimentary support to avoid the oxidative stress that takes impairment the insulin signaling with the subsequent insulin resistance.

**Key words:** Insulin resistance, Dietary sources, Anti-oxidants.

### RÉSUMÉ

**Antécédents:** Le SOPK est un trouble métabolique associé à la résistance à l'insuline. Récemment décrit certains des facteurs qui favorisent la résistance à l'insuline qui doivent être étudiés. Ces facteurs peuvent être des produits finis de pointe glycation (AGE), dérivés réactifs de glucose réactions non enzymatiques endogènes ou source de protéines de l'apport alimentaire. Sur la base de cette prise alimentaire de changement proposé par l'utilisation des anti-oxydants, des extraits et des acides aminés associés à l'alimentation régulière.

**Objectif:** Comparer les différents régimes et des changements dans la résistance à l'insuline chez les patients présentant un syndrome des ovaires polykystiques.

**Matériel et méthodes:** Longitudinale, prospective, descriptive qui comprenait des femmes entre 18 et 40 ans qui ont reçu un composé d'acides aminés, des extraits et des antioxydants à des doses de 660 mg toutes les 8 heures pendant 6 mois. Les critères d'inclusion étaient les suivants: résistance à l'insuline HOMA-IR supérieur à 2,6, de haute LH et des ovaires polykystiques à l'échographie. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'une ANOVA avec  $p < 0,05$ .

**Résultats:** Nous avons étudié 30 patients, dont 28 ont connu moins de résistance à l'insuline de trois mois dans la fabrication du composé d'acides aminés, des extraits et des antioxydants, cependant, était à six mois quand il y avait une différence significative ( $p < 0,05$ ) par rapport au groupe témoin de 24 patients avec observation seulement.

**Conclusions:** Les résultats de cette étude montrent qu'il est nécessaire de modifier le régime alimentaire et fournir un soutien nutritionnel pour prévenir le stress oxydatif et les signaux de blocage avec l'insulino-résistance ultérieure.

**Mots-clés:** Résistance à l'insuline, l'alimentation, les antioxydants.

## RESUMO

**Antecedentes:** A SOPC é uma desordem metabólico associado com a resistência à insulina. Recentemente descreveu alguns fatores que promovem a resistência à insulina que precisam ser estudados. Estes factores contribuem podem ser os produtos

finais de glicación avanzada (AGEs), os derivados reativos de glicose reações não-enzimáticas de origem endógena ou da ingestão de proteínas. Com base nesta alteração proposta a ingestão de alimentos através do uso de anti-oxidantes, extractos e aminoácidos associados com a dieta normal.

**Objetivo:** Comparar diferentes dietas e mudanças na resistência à insulina em pacientes com síndrome dos ovários policísticos.

**Material e Métodos:** Longitudinal, prospectivo, descritivo, que incluiu as mulheres entre 18 e 40 anos de idade que receberam um composto de aminoácidos, extratos e antioxidantes em doses de 660 mg a cada 8 horas para 6 meses. Os critérios de inclusão foram: resistência à insulina HOMA-IR maior que 2,6, alta de LH e ovários policísticos por ultra-som. A análise estatística foi realizada utilizando-se ANOVA com  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Foram estudados 30 pacientes, dos quais 28 tiveram menos resistência à insulina a partir de três meses para fazer o composto de aminoácidos, extratos e antioxidantes, porém, foi aos seis meses, quando houve uma diferença significativa ( $p < 0,05$ ) em comparação com o grupo controle de 24 pacientes, com apenas observação.

**Conclusões:** Os resultados deste estudo mostram que é necessário modificar a dieta e fornecer o suporte nutricional para prevenir o stress oxidativo e os sinais de bloqueio, com a resistência à insulina subsequente.

**Palavras-chave:** resistência à insulina, dieta, antioxidantes.

El síndrome de ovarios poliquísticos es una alteración hiperandrogénica asociada con oligo-anovulación, morfología ovárica poliquística, trastornos psicológicos (depresión y del estado de ánimo), metabólicos y, en la mayoría de los casos, con resistencia

a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria, lo que se ha reconocido como el principal factor causante del trastorno metabólico.<sup>1,2</sup> Esto ha motivado la discusión en torno a la fisiopatogenia que suscita contradicciones y múltiples teorías, por la incorporación de continuos avances en la atención médica, técnicas de las determinaciones hormonales, métodos imagenológicos y, sobre todo, por las terapias aplicadas en diferentes épocas de estudio.<sup>3,4</sup>

Hace poco se describieron algunos factores que favorecen la resistencia a la insulina que es necesario estudiarlos para conocer cómo influyen en el trastorno. Estos factores contribuyentes no sólo son el exceso de calorías, sino también lo que se ingiere como nutrientes.<sup>5</sup> Entre estos están los productos finales de la glicación avanzada (AGEs), derivados reactivos de reacciones no enzimáticas glucosa-proteína de productos endógenos o de origen de la dieta ingerida.<sup>6,7</sup> Los alimentos preparados o procesados a altas temperaturas, hervidos, a la parrilla, fritos o rostizados son el mayor origen de los productos finales de la glicación avanzada. Por modulación de la

Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Diabetes y Metabolismo, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional IMSS, México DF.

Correspondencia: Dr. Marcelino Hernández-Valencia: mhernandezvalencia@prodigy.net.mx

Recibido: 22 de mayo 2013  
Aceptado: 22 de agosto 2013

Este artículo debe citarse como: Hernández-Valencia M, Hernández-Quijano T, Vargas-Girón A, Vargas-López C, Zárate-Treviño A. Disminución de la resistencia a la insulina con aminoácidos, extractos y antioxidantes en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos. Ginecol Obstet Mex 2013;81:573-577.

www.femecog.org.mx

actividad de protein-quinasa, los productos finales de la glicación avanzada promueven el estrés oxidativo y la resistencia a la insulina en tejidos periféricos. Las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos tienen una concentración sérica incrementada de productos finales de la glicación avanzada que positivamente se han correlacionado con las concentraciones séricas de andrógenos.<sup>8,9</sup> Se ha observado que la modificación de la dieta o uso de un inhibidor de lipasa gástrica puede reducir los productos finales de la glicación avanzada séricos y el estrés oxidativo en forma marcada, así como las concentraciones séricas de testosterona. El fosfo-inositol-3 quinasa (PI3k), mediador de las señales de insulina a nivel del postreceptor, también media la eliminación de los productos finales de la glicación avanzada, vía unión a receptores en macrófagos.<sup>10,11</sup> La inhibición de PI3k puede jugar un papel dual en la coexistencia de exceso de los productos finales de la glicación avanzada y su resistencia, en el síndrome de ovarios poliquísticos, por activación de protein quinasa C; por lo tanto, los productos finales de la glicación avanzada pueden alterar la acción de la insulina y perpetuar su resistencia, una característica intrínseca del síndrome de ovarios poliquísticos. Además, por su incrementada localización inmunohistoquímica en tejido obtenido de ovarios con síndrome de ovarios poliquísticos se ha sugerido una potencial acción directa de los productos finales de la glicación avanzada en la función ovárica.<sup>12,13</sup>

Por lo anterior se ha planteado que los componentes de la dieta de origen exógeno pueden tener alguna participación en la patogénesis del síndrome de ovarios poliquísticos. Sin embargo, como para mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos aún no hay datos que comparen las diferentes dietas y los cambios en la resistencia a la insulina se planteó este estudio en el que se modificó la ingestión de alimentos mediante la incorporación de antioxidantes, extractos y aminoácidos combinados y asociados con la dieta regular.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio longitudinal, prospectivo y descriptivo efectuado en dos grupos de pacientes en edad reproductiva (entre 18 y 40 años) de la Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Diabetes y Metabolismo del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, a

quienes se les diagnosticó síndrome de ovarios poliquísticos con base en los criterios de anovulación crónica e hiperandrogenismo. Se integró, aleatoriamente, un grupo de 30 pacientes para recibir un compuesto con aminoácidos, extractos y antioxidantes a dosis de 660 mg cada 8 horas durante 6 meses de seguimiento,<sup>14</sup> y otro grupo de 24 pacientes que sólo se vigilaron durante el mismo periodo, sin recibir tratamiento y sin modificar su estilo de vida.

Los criterios de inclusión fueron: resistencia a la insulina determinada con el índice HOMA-IR igual o mayor de 2.6, LH elevada ( $>12$  mUI/mL) y FSH normal ( $<5$  mUI/mL) y ovarios con 10 o más microquistes de 2 a 8 mm determinados por ultrasonido vaginal. Durante el periodo de opsomenorrea y a los 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento se midieron las concentraciones hormonales y las variables de estudio.

Para el análisis estadístico se recurrió a la estadística simple, con medidas de tendencia central y dispersión ( $M \pm DE$ ) y ANOVA de una vía para comparar la diferencia intergrupo de los cambios entre las variables de estudio, para una significación de  $p < 0.05$  antes y después del tratamiento.

## RESULTADOS

Se estudiaron 30 pacientes de entre  $26.4 \pm 4.2$  años ( $M \pm DE$ ) de las que 28 tuvieron disminución de la resistencia a la insulina, que fue menor a partir de los tres meses de iniciado el tratamiento, pero aún sin diferencia significativa; sin embargo, las determinaciones con HOMA-IR a los seis meses de tratamiento disminuyeron, con diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), comparada con la basal al considerar a las 30 pacientes. Al comparar al grupo de observación (24 pacientes de  $28.3 \pm 3.7$  años de edad) no hubo diferencias significativas en el índice de resistencia a la insulina en el periodo de seguimiento (Cuadro 1). En las otras dos pacientes del grupo de intervención en quienes no disminuyó la resistencia a la insulina, a pesar del tratamiento, se incrementó pero sin cambios en los quistes de ovario y evolución sin complicaciones. Otra variable que mostró mejoría clínica fue la regularización de los ciclos menstruales, porque sólo 14% tenían menstruación y llegaron a 68% en el último mes de tratamiento; sin otros medicamentos que intervinieran en el proceso catamenial ( $p < 0.05$ ).

**Cuadro 1.** Índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos y en las que sólo estuvieron en observación sin tratamiento

Prueba	Compuesto con aminoácidos (n=30)	Observación (n=24)	p
HOMA-IR basal	4.9 ± 2.6*	4.2 ± 1.3	ns
HOMA-IR 3 meses	3.8 ± 1.9	-----	ns
HOMA-IR 6 meses	2.4 ± 0.6*	4.6 ± 2.1	se

\*p&lt;0.05

M±DE

NS = no significativo

SE = significación estadística

## DISCUSIÓN

El trastorno menstrual, el hirsutismo y los ovarios quísticos en la mujer joven sugieren síndrome de ovarios poliquísticos, sobre todo si es obesa, por su estrecha relación con la resistencia a la insulina. Ésta origina una serie de trastornos, entre ellos la estimulación de la secreción de gonadotropinas por la hipófisis, que afecta la regulación de GnRH; inhibición de la producción hepática de SHBG, que favorece que la concentración de andrógenos libres aumente y el efecto biológico de estos se ejerza; y en la distribución de grasa corporal, que interfiere en el metabolismo y los cambios hormonales.<sup>15</sup>

La resistencia a la insulina puede disminuirse con sensibilizadores de la insulina, como: metformina y tiazolidinedionas (rosiglitazona y pioglitazona), que contribuyen a reducir la obesidad, reiniciar las menstruaciones e incluso la ovulación. Todo esto en el contexto de una serie de reacciones secundarias intestinales que deben atenderse en la forma de administración de los fármacos.

También se ha descrito que los antioxidantes, extractos y aminoácidos en forma combinada intervienen en varios mecanismos de acción porque algunas moléculas estimulan la producción de insulina (aminoácidos) en el intestino, reducen la absorción de glucosa (extractos), en las células neutralizan los radicales libres (antioxidantes) y restablecen las señales intracelulares de la insulina. Es así como disminuyen las concentraciones de lípidos en la sangre, que al mismo tiempo favorecen la reducción de la

resistencia a la insulina.<sup>16</sup> Esto hace necesario modificar la dieta y otorgar apoyo alimentario para mejorar la calidad de ésta y evitar el estrés oxidativo que conduce a la inflamación subclínica y, en consecuencia, al bloqueo de las señales de la insulina, con la subsecuente resistencia a la insulina.

## CONCLUSIÓN

La dieta, junto con un compuesto con aminoácidos, extractos y antioxidantes disminuye la resistencia a la insulina. El tratamiento debe individualizarse, sobre todo si tiene la intención de corregir el componente metabólico afectado, lo que regularmente preocupa y es motivo de consulta médica. El tratamiento debe complementarse con ejercicio físico, sensibilizadores de la insulina, antiandrógenos, estatinas e, incluso, antiinflamatorios.

## Agradecimientos

A Teresita de Jesús Reyes y al SNI por el apoyo a los investigadores principales.

## REFERENCIAS

1. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl Med 2005;352:1223-1236.
2. Zárate A, Morán C, Hernández-Valencia M, Saucedo R. Criterio actual para el diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico. Ginecol Obstet Mex 2004;72:283-288.
3. Zegher F, Ibañez L. Early origins of polycystic ovary syndrome: hypothesis may change without notice. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:3682-3685.
4. Morán C, Hernández-Valencia M, Cravioto MC, Porias HL, Malacara JM, Bermúdez JA. Síndrome de ovario poliquístico. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Rev Endo Nutrición 2006;14:7-12.
5. Apridonidze T, Essah PA, Iorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1929-1935.
6. Pascuali R, Stener VE, Yildiz BO, Duleba AJ, Legro RS. PCOS forum: research in polycystic ovary syndrome today and tomorrow. Clin Endocrinol 2011;74:424-433.
7. Ketel IJG, Stehouwer CDA, Serne EH, Korsen TJM, Hompes PGA, Smulders YM, Jongh RT, Homburg R, Lambalk CB. Obese but not normal-weight women with polycystic ovary syndrome are characterized by metabolic and microvascular insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:626-629.

8. Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C. Increased serum advanced glycation end-products is a distinct finding in lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol* 2008;69:634-641.
9. Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C. Effect of long-term orlistat treatment on serum levels of advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2007;66:103-109.
10. Hernández-Valencia M. Repercusión de las alteraciones en los mecanismos de señalización del receptor de insulina. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006;44:383-388.
11. Siegel S, Fulterweit W, Davies TF, Concepcion ES, Greenberg DA, Villanueva R, Torner Y. A c/t single nucleotide polymorphism at the tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene is associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;78:1240-1243.
12. Hernández-Valencia M, Zárate A, Sandoval A, Ruiz M, Timossi C, Amato C, Basurto L. Conjugated estrogens and tibolone modify the gonadotrophin glycosylation pattern in postmenopausal women. *Ginecol Obstet Invest* 2006;63:22-27.
13. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Patsouris E. Immunohistochemical localization of advanced glycation end products (AGEs) and their receptor (RAGE) in polycystic and normal ovaries. *Histochem Cell Biol* 2007;127:581-589.
14. Hernández-Yero JA, Vargas GD. Utility of Diamel in patients with type 2 diabetes mellitus receiving combination therapy with glibenclamide. *Diabetologia* 2006;23:284-290.
15. Zárate A, Saucedo R, Hernández-Valencia M. Metformin en el tratamiento del síndrome de ovarios poliquísticos (síndrome de Stein-Leventhal). *Acta Med G A* 2005;3:51-52.
16. Hernández-Valencia M, Hernández Rosas M, Zárate A. Atención de la resistencia a la insulina en el síndrome de ovarios poliquísticos. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78:612-616.