

Síndrome de insulinoresistencia y Síndrome de ovarios poliquísticos: ¿existe relación entre ambos?

Insulin resistance syndrome and polycystic ovary syndrome, are they related?

Raúl Orlando Calderín Bouza^I; Miguel Ángel Yanes Quesada^{II}; Marelis Yanes Quesada^{III}; Miguel Lugones Botell^{IV}

^I Especialista de I y II Grados en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Diplomado y Máster en Investigaciones en Aterosclerosis. Hospital Docente Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{II} Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar de Medicina Interna del Hospital Docente Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{III} Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesora e Investigadora Asistente del Centro Antidiabético e Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{IV} Especialista de I y II Grados en Ginecología y Obstetricia. Profesor e Investigador Auxiliar. Diplomado y Máster en Investigaciones en Aterosclerosis. Policlínico Universitario "26 de Julio", Playa. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Desde que fue identificado el Síndrome de insulinoresistencia (SIR), o Síndrome X por Gerald M. Reaven en su brillante conferencia por la medalla de Banting, en New Orleans, desde entonces el síndrome ha tenido una variación de nombres y conceptos. Este síndrome se caracteriza por un estado de insulinoresistencia (IR), hiperinsulinemia e inflamación crónica y se refiere a una condición metabólica caracterizada por una disminución en la capacidad de respuesta del ser humano a concentraciones fisiológicas de la hormona insulina, además de la inflamación crónica presente. El SIR se asocia con alteraciones metabólicas como la prediabetes y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia, hipertensión arterial y riesgo para desarrollar una enfermedad cardiovascular. Una hemostasis alterada, adiposidad central, hígado graso no alcohólico (HGNA), cáncer, e hiperuricemia son componentes en la actualidad de este síndrome. También en las mujeres jóvenes de edad premenárgica, la insulinoresistencia está involucrada en la patogénesis del síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), un trastorno caracterizado por irregularidad menstrual y exceso de andrógenos. El SIR es un trastorno muy prevalente con factores tanto genéticos como ambientales que están implicados en su patogénesis. Una ingestión excesiva de calorías, combinada con una vida sedentaria, promueve la expresión fenotípica de este síndrome en individuos con

predisposición genética. Se hace énfasis en la relación entre el síndrome metabólico y el de ovarios poliquísticos, tanto desde el punto de vista clínico y fisiopatológico, como epidemiológico y preventivo.

Palabras clave: Síndrome de insulinoresistencia, insulinoresistencia, Síndrome de ovarios poliquísticos.

ABSTRACT

Since the insulin resistance syndrome or X syndrome was identified by Gerald M. Reaven in his brilliant lecture for Banting´s medal in New Orleans, it has comprised several names and concepts. This syndrome is characterized by insulin resistance condition (IR), hyperinsulinemia and chronic inflammation and defines a metabolic condition causing a reduction in the ability of the human being to respond to physiological concentrations of insulin hormone in addition to present chronic inflammation. The insulin resistance syndrome is associated to metabolic alterations such as pre-diabetes and diabetes mellitus type 2 (DM2), dyslipidemia, blood hypertension and risk of developing cardiovascular diseases. Also, altered hemostasis, central adiposity, non-alcoholic fat liver, cancer and hyperuricemia are elements included in this syndrome nowadays. Additionally, insulin resistance found in girls prior to menarche is involved in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (POS) that is a disorder characterized by menstruation irregularities and excessive amount of androgens. Insulin resistance syndrome is a predominant disorder whose pathogenesis is influenced by genetic and environmental factors. Excessive intake of calories together with lack of exercising leads to phenotypical expression of this syndrome in individuals with genetic predisposition. This article emphasized the relationship of the metabolic syndrome and the polycystic ovary syndrome from the clinical, physiopathological, epidemiological and preventive viewpoints.

Key words: insulin resistance syndrome, insulin resistance, polycystic ovary syndrome.

INTRODUCCIÓN

Desde 1988 que fue identificado el Síndrome de Insulinoresistencia (SIR) o Síndrome X por Gerald M. Reaven en su brillante conferencia por la medalla de Banting (Banting Medal Adress 1988), en New Orleans,¹ el síndrome ha tenido una variación de nombres y conceptos, entre los que podemos mencionar: Cuarteto de la muerte (deadly quarter),^{2,3} CHAOS (por las siglas usadas en idioma inglés: C de cardiopatía, H de hipertensión arterial (HTA), A de aterosclerosis, O de obesidad y S de stroke o enfermedad vascular cerebral),³⁻⁵ Síndrome dismetabólico,³⁻⁵ Síndrome plurimetabólico o de "resistencia periférica a la insulina",³⁻⁵ Síndrome metabólico (SM), término que acordó la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1998 y es uno de los más utilizados,⁴ aunque fue descrito y publicado por primera vez en 1981 por *Hanefel* y *Leonhardt*,³⁻⁵ y el término de SIR, denominación que a nuestro juicio es la que mejor define la etiopatogenia del síndrome,³⁻⁹ ya que el SIR,

describe un grupo de anomalías clínicas relacionadas, que ocurren más comúnmente en sujetos con insulinoresistencia (IR) e hiperinsulinemia compensatoria, asociado a un estado inflamatorio crónico y de disfunción endotelial, de evolución continua y progresiva, que confiere al paciente una alta predisposición de desarrollar prediabetes y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), lo cual constituye el riesgo metabólico y un alto riesgo aterosclerótico, caracterizado por la asociación a enfermedades cardiovasculares y a enfermedades cerebrovasculares, con una alta morbilidad y mortalidad, secundario a la aterosclerosis.³⁻¹⁵

La prevalencia del SIR en los Estados Unidos es de alrededor el 24 % de la población, utilizando la clasificación diagnóstica del III Reporte del Panel de Tratamiento para Adultos del Programa Nacional de Educación y Control del Colesterol (NCEP-ATP III).^{3-8,16} La de nuestro país aún se desconoce.

En su etiopatogenia, aún no totalmente dilucidada, están implicados tanto factores genéticos como ambientales en los que no solo existe IR, expresada por resistencia a la acción fisiológica de la hormona insulina en los tejidos y órganos dianas como son: hígado, músculo, tejido adiposo y endotelio vascular,^{3,5-8,17-20} sino que además, existe un estado inflamatorio crónico asociado,^{3,5-8,17-20} en el que ambos inclusive, están involucrados en las situaciones clínicas y síndromes afines al SIR, algunas, situadas dentro de los criterios de las diferentes clasificaciones diagnósticas como son: sobrepeso y obesidad, sobre todo visceral,^{3,5-8} HTA,^{3,5-8,21,22} perfil lipídico aterogénico (expresado por disminución de las lipoproteínas de alta densidad, HDL-c, un aumento de la concentración plasmática de los triglicéridos, con un aumento de las partículas pequeñas densas de LDL-c),^{3,5-8,13} alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos expresado por el estado prediabético; glucemia alterada en ayunas (GAA) y/o tolerancia a la glucosa alterada (TGA) y por la presencia de DM,^{5-8,11,23} y otras descritas como asociaciones clínicas, tales como: hiperuricemia,^{3,5,7,23} hiperfibrinogenemia y aumento del activador del plasminógeno,^{3,5-8} hígado graso no alcohólico (HGNA),^{3,5-8,24,25} síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS),^{3,5-8,25} algunos tipos de cáncer (como el de mama, de colon, de próstata y de páncreas),^{3,5-8} alteraciones en el metabolismo del hierro y la ferritina,^{3,5-8,25} hiperhomocistinemia,^{3,5-8,25} disminución en la concentración de un aminoácido producido exclusivamente en el tejido adiposo llamado adiponectina,^{3,5-8,25} aumento de la proteína C reactiva,^{3,5-8,25} incremento en la expresión del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-?) en el tejido adiposo, así como otras citocinas involucradas directamente en la inflamación y que se asocian estrechamente con la IR y el SIR,^{3,5-8,25} enfermedades reumáticas como la artritis reumatoidea (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES),^{3,5-8,26} la osteoporosis,^{3,5-8} la esquizofrenia²⁷ y el asma bronquial.^{3,5-8}

La importancia de identificar la presencia de IR y SIR radica en que la IR es un marcador y factor de riesgo cardiovascular y su presencia conjuntamente con la del SIR en un sujeto, le confiere un incremento del riesgo cardiovascular de 1,5 a 3 veces más y el de padecer DM 2, de 3 a 5 veces más que en un sujeto sin el síndrome con repercusiones importantes en la economía.^{3,5-12}

DESARROLLO

El Síndrome de ovarios poliquísticos

Irving Stein y Michael Leventhal, publicaron en 1935 un artículo titulado Amenorrea Asociada a Ovarios Poliquísticos Bilaterales 28 y describieron solo 7 casos de mujeres afectadas de trastornos menstruales, hirsutismo e infertilidad. Dos hechos que fueron mostrados en este trabajo: mama de distribución central con escaso desarrollo del cuadrante superior-externo de la glándula y la predisposición a la obesidad de distribución androide, hoy se sabe que son expresiones de anovulación y de insulinoresistencia, respectivamente.^{3,5-8,28,29}

¿Existe relación entre el SIR y el Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP)?

Sí existe relación, ya que la insulinoresistencia está involucrada en la patogénesis del síndrome de ovarios poliquísticos que es una endocrinopatía común, que ocurre en 5 al 10 % de las mujeres en edad reproductiva entre el 30 y 60 % de ellas presentan insulinoresistencia.^{3,5-8,29}

El diagnóstico de SOP ha sido históricamente determinado por dos criterios, tanto por la irregularidad menstrual (oligomenorrea o amenorrea) como por el hiperandrogenismo. La presencia de hiperandrogenismo puede ser sospechada en examen clínico cuando la mujeres premenárgicas tienen la presencia de: hirsutismo, acné, hábito androide, clitorimegalia y/o el modelo masculino de retracción o entradas temporales en la implantación del pelo y/o calvicie, o por medidas del laboratorio como: elevación en la testosterona sérica total, de la testosterona libre, o en la concentración del androstenediona).²⁹⁻³³ Otras causas de hiperandrogenismo, como el tumor ovárico secretor de andrógeno, hiperprolactinemia, o hiperplasia suprarrenal no clásica deben excluirse.²⁹⁻³³

Los criterios actuales para el diagnóstico de SOP, "Consenso de Rotterdam 2003", por la Sociedad Europea de Reproducción Humana, Sociedad de Embriología/ Sociedad Americana de Medicina Reproductiva 29 exigen dos de los tres siguientes criterios para el diagnóstico:

1. Amenorrea u oligomenorrea y/o anovulación.
2. Señales clínicas y/o bioquímicas de ovarios hiperandrogénicos.
3. Datos de poliquistosis por ultrasonido (la presencia de 12 o más folículos antrales en cada ovario que mida 2 a 9 mm en el diámetro).

La IR como fisiopatología del SOP no ha sido aún totalmente aclarada y los defectos moleculares que causa la IR no han sido totalmente determinados.²⁹⁻³³ En algunos pacientes, la IR parece estar relacionada con las mutaciones en el gen de receptor de la insulina que resulta de una función anormal del receptor de insulina.²⁹⁻³³

La combinación de IR y la secreción de LH aumentada parecen estimular la producción androgénica ovárica.²⁹⁻³⁵ Además, los niveles de insulina elevados inhiben la síntesis hepática de hormona sexual unida a la globulina.²⁹⁻³⁵ Estos cambios producen aumento de la biodisponibilidad de andrógenos libres.²⁹⁻³⁵

La alteración en la regulación local del folículo por los sistemas reguladores de los andrógenos y otros factores, impiden el crecimiento del folicular normal, mientras producen el detenimiento en el crecimiento folicular de 4 a 8 mm tamaño de

diámetro.²⁹⁻³⁵ Un folículo dominante (por ejemplo entre 18 y 25 mm en el diámetro) no se desarrolla, y por consiguiente la ovulación no ocurre.²⁹⁻³⁵ Así, la combinación de LH elevada, de IR e hiperinsulinemia resultante, la sobreproducción androgénica ovárica, y el fallo del crecimiento del folículo produce el fenotipo de PCOS, la oligovulación y hiperandrogenismo.²⁹⁻³⁵ La importancia del diagnóstico precoz del SOP no solo es académico, o por los síntomas y signos que forman el síndrome, sino por la asociación que tiene con la IR, el SIR, el sobrepeso y obesidad, prediabetes y DM2, aterosclerosis temprana y enfermedades cardiovasculares.^{3,5-8,11,29-35} Por estas razones recomendamos un diagnóstico precoz, un tratamiento integral e intensivo de la paciente con cambios en los estilos de vida y el uso de metformina para aquellas pacientes con SOP e IR y SIR.^{3,5-8,11,29-35}

La Metformina es un antidiabético oral del grupo de las biguanidas, aprobado por la FDA para el tratamiento de la Prediabetes, DM2, SIR e HGNA, pero también se ha usado para tratar la IR en las mujeres con PCOS con las metas de reducir producción del andrógeno ovárico y la ovulación, induciendo²⁹⁻³⁵ y su mayor efecto es disminuir la producción de glucosa hepática reduciendo así la necesidad de la secreción de insulina; también disminuye absorción intestinal de glucosa y mejora la sensibilidad de la insulina (aumenta la captación y la utilización de glucosa periférica) y tiene un efecto antilipolítico que baja las concentraciones de ácidos grasos, mientras reduce la gluconeogenesis²⁹⁻³⁵ a nivel molecular, aumenta la actividad de la enzima proteína quinasa del AMP activado (AMPK)²⁹⁻³⁵ y parece trabajar a través de la proteína de Peutz-Jeghers, LKB1, para regular AMPK.²⁹⁻³⁵

La presentación de la Metformina en tabletas disponibles es de 500, 850 y 1000 mg y la dosis designada es 1500 a 2550 mg; clínicamente las dosis terapéuticas eficaces en el SOP con IR y SIR no son menores de 1000 mg.²⁹⁻³⁵ Recomendamos comenzar el tratamiento con 500 mg tomados con comida, para reducir los efectos gastrointestinales. Si tolera la dosis puede aumentarse a 500 mg una a dos semanas después de iniciado el tratamiento y la dosis máxima está alrededor de los 2000 mg. Los efectos secundarios más comunes son gastrointestinales: diarrea, náuseas o vómitos, la flatulencia, indigestión y la incomodidad abdominal.²⁹⁻³⁵ Precauciones: la acidosis láctica se ha descrito, pero es una complicación sumamente rara en individuos saludables.²⁹⁻³⁵ Sin embargo, no debe prescribirse a mujeres con otras condiciones que aumentan el riesgo de acidosis láctica, como la insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva o sepsis.²⁹⁻³⁵

La terapia de Metformin debe suspenderse temporalmente para todo procedimiento quirúrgico que involucre restricción de líquidos y no debe reiniciarse hasta que la ingestión de fluidos sea normal así como la función renal.²⁹⁻³⁵

Diez a 30 % de pacientes desarrollan mala absorción a la vitamina el B12 con la concentración de suero disminuida de vitaminas.²⁹⁻³⁵ El mecanismo parece ser la interferencia del metformin con el metabolismo de calcio de intracelular intestinal, bloqueando la absorción de vitamina B12 calcio dependiente en el íleon (80,81). Sin embargo, el desarrollo de anemia es raro. Es por esto adecuado determinar anualmente la concentración de B12.²⁹⁻³⁵

CONSIDERACIONES FINALES

La relación existente entre ambos síndromes tiene gran importancia, no solamente desde el punto de vista fisiopatológico y clínico, sino también epidemiológico y preventivo, pues permite tener en cuenta e identificar a tiempo a las mujeres con

características que puedan presentar estas entidades y adelantarse al diagnóstico para poder ejercer una prevención más efectiva.

Como se ha referido, el diagnóstico del síndrome metabólico es de extrema importancia como un indicador de aumento de riesgo de que se desarrolle enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2. Si se tiene en cuenta que el estilo de vida tiene una fuerte influencia en todos los componentes de este síndrome con especial atención en la reducción del peso (presente en ambos) y el aumento de la actividad física, la debida y adecuada observación de la relación existente entre estas entidades, permite hacer una mejor y más adecuada y efectiva prevención en este grupo de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reaven GM. Banting Lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-607.
2. Kaplan NM. The deadly quarter. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989; 149: 1514-20.
3. Calderín Bouza RO, Orlandi González N. Síndrome Metabólico vs Síndrome de Insulinorresistencia. Diferentes términos, clasificaciones y enfoques: ¿Existe o no? *Rev Cubana Endocrinol*. 2006; 17(3): 1-9.
4. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15: 539-53.
5. Calderín Bouza RO, Prieto Fernández M, Cabrea Rode E. Síndrome de Insulinorresistencia en niños y adolescentes. *Rev Cubana Endocrinol*. 2007; 18(2): 1-14.
6. Bloomgarden ZT. Third Annual World Congress on the Insulin Resistance Síndrome. Atherothrombotic disease. *Diabetes Care*. 2006; 29(8): 1973-80.
7. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr*. 2006; 83(6): 1237-47.
8. Bloomgarden ZT. Third Annual World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: associated conditions. *Diabetes Care*. 2006; 29(9): 2165-74.
9. Kim SH, Reaven GM. Insulin resistance and hyperinsulinemia: you can't have one without the other. *Diabetes Care*. 2008; 31(7): 1433-8.
10. Ryan MC, Fenster Farin HM, Abbasi F, Reaven GM. Comparison of waist circumference versus body mass index in diagnosing metabolic syndrome and identifying apparently healthy subjects at increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2008; 102(1): 40-6.
11. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M-J, et al. Guías de práctica clínica sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(5): 525.e1-e64.

12. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. Guías de Práctica Clínica sobre prevención de la enfermedad cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2008;61(1):e1-e49.
13. Nasiff Hadad A, Pérez Pérez LMI, Campos Nodarse A, Dueñas Herrera A, Espinosa Brito A, Herrera González, et al. Primer consenso nacional de dislipoproteinemias: guía para la prevención, detección, diagnóstico y tratamiento. Rev Cubana Endocrinol. Suplemento de Endocrinología. 2006;17(4):1-31.
14. Calderín Bouza RO, Yanes Quesada MA, Márquez Pérez I, Senra Piedra G, Denis de Armas R, Infante Amorós A, et al. Síndrome Metabólico en Familiares de Primer grado de pacientes con diabetes Mellitus tipo 2. Rev Cubana Endocrinol. 2005;16(3):1-16.
15. Cabrá JJ, Martín F, Costa B, Piazol JL, Llor JL, Ortega Y, et al. Metabolic syndrome as a cardiovascular disease risk factor: patients evaluated in primary care. BMC Public Health. 2008;8:251.
16. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in US populations. Endocrinol Metab Clin North Am. 2004;33(2):333-50.
17. Huber J, Kiefer FW, Zeyda M, Ludvik B, Silberhumer GR, Prager G, et al. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(8):3215-21.
18. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(8):3165-72.
19. Qasim A, Mehta NN, Tadesse MG, Wolfe ML, Rhodes T, Girman C, et al. Adipokines, insulin resistance, and coronary artery calcification. J Am Coll Cardiol. 2008;52(3):231-6.
20. Kallio P, Kolehmainen M, Laaksonen DE, Pulkkinen L, Atalay M, Mykkänen H, et al. Inflammation markers are modulated by responses to diets differing in postprandial insulin responses in individuals with the metabolic syndrome. Am J Clin Nutr. 2008;87(5):1497-503.
21. Cuspidi C, Sala C, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage: role of blood pressure. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008;6(5):731-43.
22. Vázquez Vigoa A, Vázquez Cruz A, Calderín RO, Buchaca EF, Cruz Álvarez NM, Jiménez Paneque R, et al. Síndrome Metabólico en pacientes hipertensos esenciales. Nefrología. 2003;23(5):423-31.
23. Sui X, Church TS, Meriwether RA, Lobelo F, Blair SN. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. Metabolism. 2008;57(6):845-52.
24. Wasada T, Kasahara T, Wada J, Jimba S, Fujimaki R, Nakagami T, et al. Hepatic steatosis rather than visceral adiposity is more closely associated with insulin resistance in the early stage of obesity. Metabolism. 2008;57(7):980-5.

25. Bloomgarden ZT. Third Annual World Congress on the Insulin Resistance Síndrome: mediators, antecedents and measurement. *Diabetes Care*. 2006; 29(7):1700-6.
26. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Avalos I, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum*. 2008;58(7):2105-12.
27. Boke O, Aker S, Sarisoy G, Saricicek EB, Sahin AR. Prevalence of metabolic syndrome among inpatients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med*. 2008;38(1):103-12.
28. Stein I, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29:181-91.
29. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19:41.
30. Takeuchi T, Tsutsumi O, Taketani Y. Abnormal response of insulin to glucose loading and assessment of insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2008;24(7):385-91.
31. Legro RS, Strauss JF. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002;78:569.
32. Fujiwara T, Sidis Y, Welt C. Dynamics of inhibin subunit and follistatin mRNA during development of normal and polycystic ovary syndrome follicles. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4206.
33. Yilmaz N, Pektas M, Tonguc E, Kilic S, Gulerman C, Gungor T, et al. The correlation of plasma homocysteine with insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynecol Res*. 2008;34(3):384-91.
34. Jakubowska J, Bohdanowicz-Pawlak A, Milewicz A, Szymczak J, Bednarek-Tupikowska G, Demissie M. Plasma cytokines in obese women with polycystic ovary syndrome, before and after metformin treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2008; 24(7):378-84.
35. Glueck CJ, Goldenberg N, Sieve L, Wang P. An observational study of reduction of insulin resistance and prevention of development of type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome treated with metformin and diet. *Metabolism*. 2008; 57(7):954-60.

Recibido: 22 de octubre de 2008.

Aprobado: 11 de noviembre de 2008.

Dr. *Raúl Orlando Calderín Bouza*. E-mail: rcb@infomed.sld.cu