

UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA

Estudio con Reconocimiento de Validez Oficial por Decreto Presidencial del 3 de abril de 1981



“INTERACCIÓN ENTRE LA INGESTA DE MAGNESIO, EL GASTO ENERGÉTICO Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA DE MUJERES CON OBESIDAD Y SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO. ESTUDIO EXPLORATORIO”

T E S I S

Que para obtener el grado de

MAESTRA EN NUTRIOLOGÍA APLICADA

Presenta

ANDREA ARMENTA ALVAREZ

Director de tesis

DRA. MARDIA GUADALUPE LÓPEZ ALARCÓN

Lectores

DRA. PATRICIA INDA ICAZA

DRA. MARIA DE LOURDES BARBOSA CORTÉS

ÍNDICE

I.	RESUMEN	5
II.	INTRODUCCION	6
III.	ANTECEDENTES	8
	i. Obesidad	8
	a. Epidemiología	9
	b. Fisiopatología de la obesidad	9
	c. Relación de la obesidad con resistencia a la insulina	11
	ii. Función de la insulina	12
	a. Resistencia a la insulina en mujeres con SOP	13
	iii. Síndrome de ovario poliquístico	14
	a. Epidemiología	15
	b. Criterios diagnósticos	15
	c. Fisiopatología	17
	d. Mecanismo del desarrollo de resistencia a la insulina en mujeres con SOP	18
	iv. Gasto energético	20
	a. Gasto energético de mujeres con SOP	20
	b. Gasto energético total	20
	v. Magnesio	21
	a. Absorción y excreción	22
	b. Rol fisiológico del magnesio	23
	c. Recomendación	25
	d. Deficiencia de magnesio	25

e.	Relación deficiencia de Mg con obesidad, SOP y RI	26
IV.	MARCO CONTEXTUAL	27
a.	Magnesio y RI	27
b.	Magnesio y SOP	27
V.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
VI.	PREGUNTA DE INVESTIGACION	29
VII.	JUSTIFICACION	30
VIII.	OBJETIVOS	31
i.	Objetivo general	31
ii.	Objetivo específico	31
IX.	HIPÓTESIS	32
X.	MATERIAL Y MÉTODOS	33
i.	Diseño del estudio	33
ii.	Lugar del estudio	33
iii.	Universo del estudio	33
iv.	Tamaño de muestra	33
v.	Criterios de selección	34
a.	Inclusión	34
b.	Exclusión	34
vi.	Metodología	35
a.	Toma de muestra y medición de variables	35
i.	Indicadores antropométricos	36
ii.	Indicadores clínicos	37
iii.	Indicadores bioquímicos	38

iv.	Indicadores dietéticos	39
XI.	PROCEDIMIENTO	41
XII.	DIAGRAMA DE PROCEDIMIENTO	42
XIII.	DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES	43
XIV.	ANÁLISIS DE RESULTADOS	45
XV.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	46
XVI.	RESULTADOS	47
	a. Descripción de las variables en el grupo completo	47
	b. Descripción de las variables estratificadas	50
	a) De acuerdo a la presencia de deficiencia de magnesio	50
	b) De acuerdo al estado nutricional	55
	c) De acuerdo a la presencia de resistencia a la insulina	56
	c. Análisis de asociación bivariada	59
	d. Análisis de asociación múltiple	59
XVII.	DISCUSIÓN	60
XVIII.	CONCLUSIÓN	64
XIX.	RECOMENDACIONES	65
XX.	BIBLIOGRAFÍA	66
XXI.	ANEXOS	72
	a. ANEXO 1. Carta consentimiento	72
	b. ANEXO 2. Historia clínica	74
	c. ANEXO 3. Recordatorio de 24 horas	76

I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Cerca de 65% de las mujeres que presentan síndrome de ovario poliquístico (SOP), tiene obesidad; en las mujeres México-Americanas la prevalencia global de SOP aumenta hasta 13%. Las mujeres con SOP pueden llegar a presentar resistencia a la insulina (RI) de manera intrínseca, es decir independiente mente de la obesidad. Se ha observado en mujeres que presentan obesidad el gasto energético se encuentra disminuido en comparación con mujeres sin obesidad; la relación entre el gasto energético en mujeres que presentan SOP y resistencia a la insulina no hay información contundente. Estudios recientes han demostrado la participación de minerales, como el magnesio, en la participación del metabolismo. El magnesio es un cofactor de 300 enzimas intracelulares, siendo indispensable en todas las reacciones donde participa ATP, por lo que es fundamental en los procesos biológicos que involucran la transferencia, almacenamiento y utilización de energía. **OBJETIVO:** Determinar la interacción entre magnesio, resistencia a la insulina y la utilización de sustratos en el GER en pacientes con obesidad y SOP. **HIPÓTESIS:** Una mayor concentración de magnesio impacta en el aumento del gasto energético así como mejora la sensibilidad a la insulina. **MATERIAL Y METODOS:** estudio transversal en un modelo de mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) (criterios de Rotterdam) en las que se determinó obesidad (IMC>27), sensibilidad a la insulina (SI) (M >6.0 derivado del clamp), calorimetría indirecta para detectar gasto energético en reposo (GER) y utilización de sustratos. Además se tomaron muestras biológicas para determinar Mg en suero y orina (ajustado por creatinina). Para el análisis se utilizó estadística paramétrica, la cuantificación de la dieta se llevó por medio de un recordatorio de 24 horas. **RESULTADOS:** se incluyeron 28 pacientes al estudio, la mediana de IMC 29.9 kg/m², 45.5% de grasa corporal; 50% presentaban obesidad, 10.7% prediabetes, 75% RI, 32% deficiencia de magnesio en orina y 57% deficiencia en la dieta. En cuanto a la dieta 28.5% tenían dieta hiperenergética, 53.5% hiperproteica, 21.4% alta en CHO, 46.4% hiperlipídica, 53.5% excesiva en azúcar, 55.5% alta en ags y 32.14% alta en colesterol. Al estratificar la muestra por deficiencia de magnesio (urinario y dietático), estado nutricional y presencia de RI no se encontró relación con el GER, RQ o la dieta de las pacientes, salvo el consumo del omega 3 era significativamente menor en el grupo de mujeres con RI ($p = .053$). El análisis bivariado detectó una correlación débil negativa entre el IMC y el valor M ($\rho = -0.353$, $p = 0.065$), y positiva entre el IMC y el GER ($\rho = 0.336$, $p = 0.081$). **CONCLUSIÓN:** nuestros datos sugieren que la deficiencia de magnesio no se asocia con el gasto energético. Sin embargo, corroboramos que el estado de magnesio se asocia con riesgo de presentar resistencia a la insulina. Por otro lado, aunque no fue el objetivo del estudio, observamos que el consumo de omega 3 se asoció con menor riesgo de presentar resistencia a la insulina.

II. INTRODUCCIÓN

Cerca de 65% de las mujeres que presentan síndrome de ovario poliquístico (SOP) viven con obesidad (10,11), se ha observado que en las mujeres México-Americanas la prevalencia global de SOP aumenta hasta 13% (12). Las mujeres con SOP pueden llegar a presentar resistencia a la insulina (RI) de manera intrínseca, es decir independiente mente de la obesidad.

A su vez se ha observado en mujeres que presentan obesidad el gasto energético se encuentra disminuido en comparación con mujeres sin obesidad, aunque la disminución se ha visto estrechamente relacionada en mujeres que presentan un porcentaje de grasa superior, es decir en aquellas con obesidad mórbida.

En cuanto a la relación entre el gasto energético en mujeres que presentan SOP y resistencia a la insulina no hay información contundente, Churchill et al no encontraron diferencia entre mujeres con SOP, obesidad y resistencia a la insulina mientras que Neoklis et al., encontraron una tasa metabólica en reposo menor en mujeres con SOP.

Estudios recientes han demostrado la participación de minerales, como el magnesio, en la participación del metabolismo de la glucosa, modulando a su vez la secreción de insulina a través de los receptores de insulina. Por lo que una deficiencia de magnesio se asocia con hiperglucemia, hiperinsulinemia y RI.

También se ha visto que el magnesio es un cofactor de 300 enzimas intracelulares, siendo indispensable en todas las reacciones donde participa ATP,

por lo que es fundamental en los procesos biológicos que involucran la transferencia, almacenamiento y utilización de energía.

III. ANTECEDENTES

i. Obesidad

La obesidad es una enfermedad multifactorial que se presenta cuando hay un balance positivo de energía prolongado ⁽¹⁾.

Resulta de factores genéticos, ya que la probabilidad de tener obesidad se explica en un 70% si ambos padres la presentan, y ambientales, principalmente por el exceso en la ingesta de energía y la disminución del gasto por actividad física ⁽²⁾.

La Norma Oficial Mexicana para el Manejo Integral de la Obesidad (NOM-008-SSA3-2010) define a la obesidad como la enfermedad caracterizada por el desequilibrio entre la ingestión y el gasto de energía ocasionando un exceso de tejido adiposo en el organismo ⁽³⁾.

Obesidad es causada por un balance positivo de energía, se debe al consumo excesivo de alimentos y bebidas altamente calórico, falta de ejercicio, así como a factores genéticos ⁽⁴⁾.

En adultos se han realizado puntos de corte para diagnosticar la obesidad. Los más utilizados a nivel poblacional para diagnóstico en adultos es el Índice de masa corporal (IMC), este es la relación entre el peso y la talla de un individuo. En donde se considera a una persona con sobrepeso si su IMC se encuentra entre 25-29.9 kg/m², Obesidad tipo 1: 30-34.9 kg/m², Obesidad tipo 2: 35-39.9 kg/m², Obesidad tipo 3: ≥ 40 kg/m² ⁽⁵⁾.

a. Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en el año 1995 doscientos millones de personas presentaban obesidad, llegando a 300 millones en 2000 (OMS, 2007). En el 2004 la OMS estimó que 400 millones de personas mayores de 15 años eran obesos en 2005, y casi 800 millones con sobrepeso (IMC 25 a 29.9 kg / m²). Estas cifras aumentarían a 2.3 mil millones de personas con sobrepeso y 700 millones con obesidad ⁽⁵⁾.

En México la Encuesta Nacional de Nutrición (ENSANUT) reportó que la prevalencia de obesidad abdominal para el año 2016 fue de 87.7% para mujeres ⁽⁶⁾.

La presencia de sobrepeso y obesidad se vio reflejada tanto en zonas urbanas (72.9%) como en zonas rurales (71.6%); indicando que 3 de cada 4 personas padecen sobrepeso u obesidad ⁽⁶⁾.

Obesidad representa un incremento en el gasto de recursos en el área de salud y económico ⁽⁷⁾.

b. Fisiopatología de la obesidad

El exceso de grasa visceral y obesidad se ha relacionado con la presencia de resistencia a la insulina ⁽⁸⁾.

El tejido adiposo se encuentra conformado por adipocitos, en los cuales se encuentran macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y pre-adipocitos ⁽⁸⁾.

El principal rol de los adipocitos es almacenar ácidos grasos libres después de la ingesta de alimentos y liberarlos durante el ayuno (8).

El tejido adiposo y los adipocitos producen una serie de hormonas y citosinas involucradas en: el metabolismo de la glucosa (adiponectina, resistina), en el metabolismo de los lípidos (proteína transportadora de esterios de colesterol CETP), en la inflamación (TNF-a, IL6), en la coagulación (PAI-1), en la presión arterial (angiotensinogeno, angiotensina II) así como en la alimentación (leptina); la secreción de todas estas hormonas y citosinas afectan el metabolismo y la función de diferentes órganos como musculo, hígado, cerebro y sistema vascular (8).

En presencia de obesidad hay un exceso de tejido adiposo lo que conlleva a un incremento en el volumen de adipocitos así como un aumento en los niveles plasmáticos de citosinas, a excepción de la adiponectina, la cual disminuye en presencia de obesidad (8).

La distribución de la grasa abdominal puede presentarse de dos formas como grasa visceral o grasa subcutánea. Al haber un acumulo de grasa visceral conlleva a una hipersecreción de citocinas pro-inflamatorias, pro-diabéticas y pro-aterogénicas, como ya se mencionó con anterioridad; incrementando el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina, diabetes y/o enfermedades cardiovasculares (8).

Como ya se hizo mención, los macrófagos se encuentran presentes en el tejido adiposo, los cuales son más prevalentes en personas con obesidad,

correlacionando con resistencia a la insulina. Existen 2 tipos de macrófagos, M1-macrófagos los cuales se predominan en obesidad, secretando TNF-a e IL6; y los M2-macrófagos, los cuales secretan citosinas antiinflamatorias como IL-10 ⁽⁸⁾.

c. Relación de la obesidad con resistencia a la insulina

La presencia de obesidad a su vez favorece el aumento de los adipocitos, promoviendo así un aumento en la secreción de ácidos grasos libres, llevando a un aumento de macrófagos y por lo tanto un incremento en la secreción de TNF-a, por lo que hay una inhibición en la expresión de genes (CCAAT, PPAR-gamma, transportador de glucosa 4, adiponectina, sintasa de ácidos grasos de cadena larga acyl-CoA) esenciales en la señalización de insulina, promoviendo resistencia a la insulina ⁽⁸⁾.

Otro mecanismo para el desarrollo de resistencia a la insulina se da por el incremento de ácidos grasos libres, los cuales incrementan la expresión de la proteína acopladora 2, disminuyendo la producción de ATP la cual es necesaria para la secreción de insulina ⁽⁸⁾.

La presencia de obesidad no solo predispone a padecer resistencia a la insulina, sino que también se asocia con otras enfermedades como: ⁽⁴⁾ diabetes mellitus tipo 2 (DT2), enfermedad cardiovascular (ECV), algunos tipos de cáncer, hipertensión, dislipidemias, hígado graso y en mujeres síndrome de ovario poliquístico ⁽⁴⁾.

ii. Función de la insulina

La insulina es una hormona anabólica que desempeña un papel fundamental en el metabolismo de los hidratos de carbono al mantener la euglucemia; sus principales funciones son: ⁽⁹⁾

- 1) aumentar la captación de glucosa en el músculo y el tejido adiposo al favorecer la translocación del transportador de glucosa GLUT-4 a la membrana celular
- 2) aumentar la síntesis de glucógeno hepático y muscular
- 3) suprimir la síntesis hepática de glucosa
- 4) activar la bomba Na/K ATPasa en el tejido adiposo y muscular
- 5) aumentar la síntesis de proteínas
- 6) aumentar la captación de aminoácidos
- 7) la expresión genética.

En el ovario, la insulina actúa en forma sinérgica con la LH al favorecer la producción de andrógenos; mientras que en el hígado disminuye la producción de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) ^(10,11).

Una vez que la insulina se ha unido con su receptor, inician dos vías de señalización:

- 1) la vía de fosfatidilinositol 3-cinasa-proteína cinasa B (PI3K-PKB) que media los efectos metabólicos de la insulina

2) la vía de la proteína activada por mitógenos cinasa (MAP-K), que media sus efectos mitogénicos y proinflamatorios (10,12).

a. Resistencia a la insulina en mujeres con SOP

Si bien las pacientes con SOP presentan RI intrínseca, es decir que es independiente de la obesidad (13), la obesidad incrementa el grado de RI (14,15). Por ejemplo, las mujeres con SOP que no presentan obesidad muestran un defecto en la secreción de insulina (11,16), mientras que la RI hepática sólo está presente en las mujeres con obesidad. El defecto en la secreción y en la sensibilidad tisular a la insulina está presente tanto en las mujeres con obesidad como en las mujeres delgadas (16).

Existen diversas técnicas para analizar la sensibilidad a la insulina y por ende determinar si hay presencia o ausencia de resistencia a la insulina; el Clamp euglicémico es el estándar de oro (17).

Es importante tomar en cuenta que la prevalencia de RI en mujeres con SOP se ha estimado desde un 44% (18), cuando se diagnostica con índice HOMA –Homeostasis Model Assessment- hasta 85% cuando se diagnostica con el estándar de oro que es el clamp hiperinsulinémico-euglucémico (15). Además, se sabe que las mujeres México-Americanas con SOP tienen una prevalencia aún mayor de RI que las Caucásicas (19,23). Por otra parte, en un estudio realizado en pacientes mexicanas con infertilidad y SOP llevado a cabo por nuestro grupo de trabajo se reportó una prevalencia de RI ≈70% cuando el

diagnóstico se hace con HOMA y del 95% al utilizar el *clamp* hiperinsulinémico-euglucémico (21).

Por otra parte, las pacientes con SOP presentan mayor riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa postcarga (IGT) y DM2 aún después de ajustar por índice de masa corporal (22). De hecho, cerca del 40% de las mujeres con SOP tienen IGT y hasta el 10% desarrollará DM2 en la cuarta década de la vida (22). En las mujeres con SOP es más frecuente encontrar IGT que intolerancia a la glucosa en ayuno, pues esta última refleja la producción endógena de glucosa y puede ser un dato de RI a nivel hepático, mientras que la IGT puede ser un reflejo de RI a nivel del músculo estriado (16). La Asociación Americana de Diabetes (ADA) considera al SOP per se como un factor de riesgo de DM2 (23).

iii. Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)

La obesidad característica del SOP tiene un patrón de acumulación de grasa predominantemente visceral (24). Al parecer en forma independiente de la obesidad pero dependiente de la distribución de la grasa. Se ha relacionado con múltiples alteraciones metabólicas como: resistencia a la insulina (RI), intolerancia a la glucosa (IGT), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemias, hipertensión arterial sistémica (HAS), síndrome metabólico (SM), enfermedades cardiovasculares (ECV) y otras más como hiperplasia de endometrio, carcinoma endometrial, apnea del sueño, hígado graso, depresión, infertilidad y/o complicaciones obstétricas si es que se logra el

embarazo (preeclampsia, diabetes gestacional y parto pre término o aborto)
(14,25).

a. Epidemiología

Cerca de 65% de las mujeres que presentan síndrome de ovario poliquístico (SOP) tienen obesidad (25,26), se ha observado que en las mujeres México-Americanas la prevalencia global de SOP aumenta hasta 13% (19).

b. Criterios Diagnósticos:

Diversos comités de expertos como el Instituto Nacional de Consensos en Salud (NIHDC), la Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) han propuesto diferentes criterios diagnósticos que tienen como base: (25)

1) hiperandrogenismo, entendiendo como tal las manifestaciones clínicas del exceso de andrógenos incluyendo hirsutismo, acné y alopecia de patrón masculino

2) hiperandrogenemia, que se refiere a concentraciones elevadas de andrógenos circulantes

3) alteraciones menstruales como amenorrea y oligomenorrea

4) ovarios poliquísticos detectados por ultrasonido.

La AES y los NIHCD proponen el hiperandrogenismo y la oligoanovulación como factores indispensables para el diagnóstico de SOP en presencia o ausencia de ovarios poliquísticos, mientras que los criterios de Rotterdam consideran la presencia de por lo menos dos de los siguientes: (27)

- a. oligoanovulación o anovulación
- b. hiperandrogenismo o hiperandrogenemia
- c. ovarios poliquísticos.

Además, el diagnóstico de SOP utilizando los criterios de Rotterdam comprende varios fenotipos: SOP severo (oligomenorrea, ovarios poliquísticos e hiperandrogenemia); hiperandrogenismo y anovulación crónica (oligomenorrea e hiperandrogenemia); SOP ovulatorio (ciclos menstruales normales, ovarios poliquísticos e hiperandrogenemia); y SOP leve (oligomenorrea, ovarios poliquísticos e hiperandrogenemia leve) ⁽²⁵⁾. Sin embargo, es importante mencionar que el diagnóstico de SOP sólo puede establecerse una vez que se hayan excluido otras condiciones médicas que cursen con ciclos menstruales irregulares e hiperandrogenemia, como hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cushing, tumores productores de andrógenos, alteraciones tiroideas y acromegalia.

⁽²⁵⁾.

Cualesquiera que sean los criterios, el hiperandrogenismo se valora clínicamente con la escala de Ferriman-Gallwey que evalúa el grado de hirsutismo con base en el crecimiento de vello corporal en las zonas de la piel sensibles a estrógenos, incluyendo labio superior, barbilla, pecho, abdomen alto, abdomen bajo (distribución en rombo del vello genital), cara interna de los brazos, cara interna de los muslos, espalda alta, y espalda baja (glúteos). A cada región se le asigna una calificación numérica entre 1 y 4,

en donde 1 es sin vello y 4 es vello abundante y grueso, la calificación máxima posible es de 36 puntos; se considera hirsutismo con una calificación > 8 puntos de la escala (28).

c. Fisiopatología:

La hiperandrogenemia es la característica central en la fisiopatología del SOP, ya que 60-80% de las pacientes presentan aumento en la testosterona (T) y el 25% muestran aumento en la dihidroepiandrosterona sulfato (DHEAs). Visto de otra manera, el 80-90% de las pacientes con oligomenorrea tienen algún tipo de hiperandrogenemia (25).

Además, a pesar de que el SOP se considera dentro de los estadios de anovulación normoestrogénica y normogonadotrópica, este síndrome se caracteriza por un marcado aumento en la frecuencia de los pulsos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) a nivel de eje hipotálamo-hipófisis, ocasionando un pulso mayor de la hormona luteinizante (LH) sobre la hormona folículo estimulante (FSH). El aumento relativo en la secreción de LH, ocasiona una mayor producción de andrógenos en las células de la teca ovárica, mientras que la mayor eficiencia en la conversión de precursores androgénicos ocasiona una mayor producción de androstenediona a partir de progesterona (25).

En las células de la teca, la androstenediona puede formar testosterona gracias a la acción de la 17 α -hidroxiesteroide deshidrogenasa, esta secreción de andrógenos en las células de la Teca es independiente del estado

ovulatorio. Por otra parte, en las células de la granulosa la androstenediona puede ser aromatizada a estrona y posteriormente a estradiol por acción de esta misma enzima. Finalmente, la FSH es la responsable de determinar la cantidad de estrógenos sintetizados a partir de precursores androgénicos, pero esta síntesis si depende del estado ovulatorio (16, 25, 29). La insulina es capaz de interferir en varios puntos de este ciclo (10, 11, 28, 29).

d. Mecanismo del desarrollo de resistencia a la insulina en mujeres con SOP

Parece ser que en el SOP la RI obedece a un defecto post-receptor en la señalización de insulina que afecta las vías metabólicas PI3K-PKB responsable de la translocación de GLUT-4 a la membrana de las células insulino dependientes, más no a las vías mitogénicas. Se ha postulado que este mismo defecto además aumenta la producción ovárica de andrógenos (16). Sin embargo, cualquiera que sea la vía afectada, en el SOP el hiperinsulinismo compensatorio incrementa la producción de andrógenos ováricos y disminuye la producción hepática de SHBG (16), situación que se refleja con un marcado aumento en la proporción de testosterona libre, biológicamente activa, y de estradiol biodisponible (10, 29).

Como ya se mencionó con anterioridad las mujeres con SOP presentan hiperinsulinemia, la cual puede contribuir al desarrollo de hiperandrogenemia; este aumento en la producción de andrógenos se debe a que la insulina promueve la producción de andrógenos en las células teca del ovario; una hiperinsulinemia incrementa los niveles de hormona liberadora de

gonadotropina (GnRH) la cual estimula la producción de testosterona en mujeres con SOP. A su vez la insulina promueve la producción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), estimulando la producción de andrógenos (30).

Hiperinsulinemia actúa sobre la SHBG inhibiendo su producción, incrementando la concentración de testosterona (30).

Se ha visto que la insulina también tiene efectos en las células granulosas y en la maduración folicular, como se muestra en la figura 1 (30).

Figura 1. Mecanismo del desarrollo de SOP en presencia de obesidad

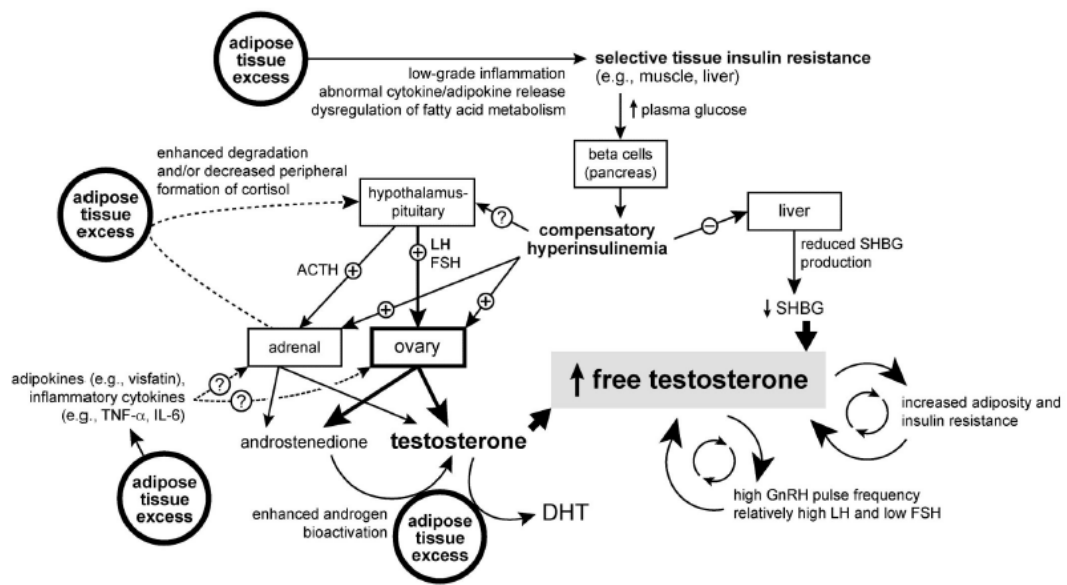


Figura 1. Muestra el mecanismo por el cual la obesidad promueve el desarrollo de SOP. ACTH hormona adreocorticotrópica, DHT dihidrotestosterona, FSH hormona foliculo estimulante, IL-6 interleucina 6, LH hormona luteinizante, SHBG globulina fijadora de hormonas sexuales. Adaptado de Anderson A, Solorzano C, Mc Cartney C. Childhood obesity and its impact on the development of adolescent PCOS. Semin reprod med 2014; 32 (3): 202-213

iv. Gasto energético

a) Gasto energético de mujeres con SOP y Obesidad

Se ha observado en mujeres que presentan obesidad el gasto energético se encuentra disminuido en comparación con mujeres sin obesidad, aunque la disminución se ha visto estrechamente relacionada en mujeres que presentan un porcentaje de grasa superior, es decir en aquellas con obesidad mórbida ⁽³¹⁾.

En cuanto a la relación entre el gasto energético en mujeres que presentan SOP y resistencia a la insulina no hay información contundente, Churchill et al no encontraron diferencia entre mujeres con SOP, obesidad y resistencia a la insulina al compararlas con un grupo control, mujeres sanas delgadas. ⁽³²⁾ por otro lado Neoklis et al encontraron una diferencia entre mujeres con SOP y mujeres con SOP y resistencia a la insulina, donde la tasa metabólica en reposo era menor en el último grupo ($p < 0.001$) y al compararse con mujeres sanas también se encontró una disminución en el gasto energético ($p < 0.048$) ⁽³¹⁾.

b) Gasto Energético Total

El gasto energético total (GET) engloba la energía gastada en condiciones basales, en actividad física y la termogénesis; en ocasiones engloba el estrés fisiológico. El GET es toda la energía gastada por un sujeto en un periodo de 24 hr. ⁽³³⁾.

Dichos componentes se encuentran regulados por diversos factores como: el sexo, edad, tamaño y composición corporal, factores genéticos estado fisiológico ⁽³³⁾.

El gasto energético se encuentra regulado por diversos factores, sobre todo por el metabolismo del individuo, representando todos los procesos químicos para la obtención de energía, como lo es la oxidación de nutrientes (proteínas, hidratos de carbono, lípidos) ⁽³³⁾.

v. Magnesio

El magnesio es uno de los elementos más abundantes del organismo ^(34,35, 36,37), ocupando el cuarto lugar después del calcio, sodio y potasio ⁽³⁶⁾.

Juega un papel importante en el gasto energético así como en la regulación del metabolismo de la glucosa, la modulación de la secreción y acción de la insulina, en la síntesis de ácidos nucleicos y la síntesis de proteína a su vez le da estabilidad a la membrana ⁽³⁸⁾.

La deficiencia de magnesio es un problema nutricional el cual parece estar influenciado en desordenes metabólicos en personas con obesidad, estrés oxidativo, inflamación crónica y resistencia a la insulina ⁽³⁹⁾, esto último se explica al haber una asociación con el daño en el post-receptor de insulina, incrementando la resistencia a la insulina ⁽³⁹⁾.

En el organismo sirve como cofactor de 300 enzimas intracelulares, siendo indispensable en todas las reacciones donde participa ATP ⁽³⁷⁾.

En los vegetales el magnesio es el elemento metálico del anillo de porfirina, que se encuentra en la molécula de clorofila, formando el complejo clorofila-Mg, el cual al ser excitado por la luz, puede sufrir una oxidación o reducción fotoquímicas produciendo ATP y oxígeno (37).

Se almacena aproximadamente 20-28g de magnesio en el organismo (36, 37, 38), de los cuales alrededor del 60% se encuentra en el hueso (37,38), 27% músculo, 6-7% en otras células y 1% en el líquido extracelular (36).

En suero la concentración normal de magnesio es 1.7- 2.2 mg/dl (38), de los cuales 50% se encuentra ionizado (37,38), 20% liado a aniones no proteicos (como citrato, fosfato, bicarbonato, lactato y sulfato) (37), 30% unido a proteínas (37,38), de las cuales 24% unido a albumina y 6% a globulinas. (37).

En plasma se encuentra ionizado 67%, unido a proteínas 19% (38) y acompañado 15% (36,38).

a) Absorción y excreción

El 90% del magnesio ingerido es absorbido en el intestino delgado, el resto en estómago e intestino grueso (36); la absorción se puede llevar por medio de 2 vías: (36)

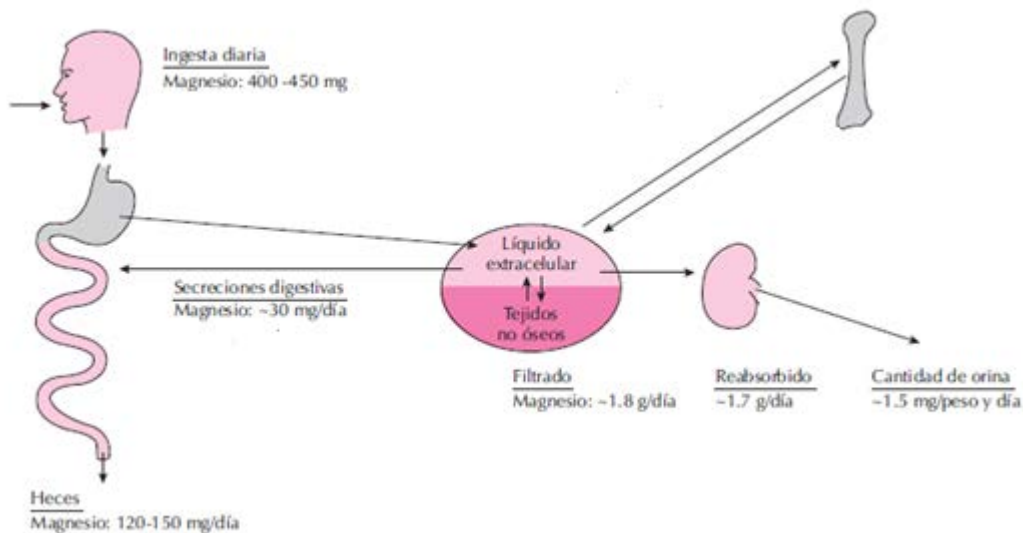
- Difusión simple, cuando las concentraciones de magnesio son altas
- Por medio de transportador

Aproximadamente la tercer parte del magnesio aportado con la dieta es excretado en la orina (38), siendo el riñón el órgano esencial en la homeostasis del magnesio (37). En el riñón los glomérulos filtran

aproximadamente 200mg/ día de magnesio, de los cuales se desecha por orina 80-150mg, el 20-25% es absorbido en el túbulo proximal, el 50-60% en la rama ascendente del asa de Hanle, mientras que en el túbulo distal y en el colector solo el 5% (37).

Cuando se presenta una deficiencia de magnesio se reabsorbe casi en su totalidad el magnesio (37).

Figura 2. Absorción y excreción del magnesio



1. Figura 2. Cumpliendo con la recomendación de ingesta de magnesio (400-450mg/día), 30mg son absorbidos en el intestino, de los cuales 1.8g/día es filtrado por el riñón, 1.7g/día es reabsorbido, el resto es eliminado por orina. Descripción adaptada de Tresguerres J, Ariznavarreta C, Cardinali D, Lozaga P, Mora F, Tamango J. fisiología humana. 3ªed, ed mc graw hill. 2010

b) Rol fisiológico del magnesio

La concentración de magnesio es regulada por el receptor potencial de melastina 6 (TRPM6), el cual participa en la reabsorción intestinal y renal del

magnesio, de esta forma controlando los niveles plasmáticos de magnesio, los cuales son estimulados por la concentración de insulina (40).

Se encuentra involucrado en el balance iónico celular a través de su asociación con el sodio, potasio y calcio (36, 38).

El magnesio es fundamental en los procesos biológicos que involucran la transferencia, almacenamiento y utilización de energía (36, 38).

El magnesio conjugado junto con el ATP actúa en la transducción de señales (36, 38).

Las reacciones enzimáticas en las que se utiliza ATP requieren de Magnesio, facilitando la unión a enzimas, hidrolizando las uniones de PO₄ terminales (36, 38).

A su vez el magnesio afecta la síntesis de proteínas por cuatro mecanismos (36, 38).

- Facilitando la polimerización del ácido nucleico
- Facilitando la unión de los ribosomas al mRNA
- Acelerando la síntesis y degradación del ADN
- Regulando la actividad transcripcional

El magnesio intracelular juega un papel importante en el metabolismo de calcio y potasio, al competir con el calcio por sitios de unión a la membrana y modulando la unión y liberación del calcio al retículo sarcoplásmico (36, 38).

Mientras que el transporte del potasio es regulado a través del sistema de NA-K-ATPasa, como cofactor, influyendo a su vez en los flujos de sodio y potasio ^(36, 38).

c) Recomendación

Para la población mexicana se recomienda un consumo de magnesio para adultos (>18 años) de 350mg/ día para hombres y 300mg/día para mujeres, la concentración en suero de magnesio es 1.7-2.0mg/dl ⁽⁴¹⁾.

d) Deficiencia de magnesio

Se considera deficiencia de magnesio cuando la concentración sérica total disminuye por debajo de 1.2mg/dl ⁽³⁸⁾.

Los síntomas de hipomagnesemia moderada a severa no son específicos, ya que la depleción del magnesio se asocia con hipocalcemia, hipokalemia y alcalosis metabólica ⁽³⁸⁾. Aunque se ha observado en hipomagnesemia severas (menor a 0.8mg/dl) se puede llegar a observar algún tipo de signo clínico como: anorexia, vómito, diarrea y trastornos mentales; aunque en caso de hipomagnesemia severa se puede presentar hiperirritabilidad neuronal (fibrilación muscular, temblores, debilidad, disfagia y espasmos musculares), sobre todo por alteraciones en los gradientes de sodio-potasio ⁽³⁸⁾.

Se ha visto que se asocia con anomalías cardiovasculares (hipertensión, infarto agudo al miocardio, dislipidemia y enfermedad arterial coronaria); inclusive dicha deficiencia conlleva a hipocalcemia, cuando la

concentración de magnesio está por debajo de 0.5mmol/L, produciendo osteoporosis (38).

En la población mexicana se ha observado una deficiencia en el consumo de magnesio de 36.3% para las mujeres y 31% para hombres (34).

e) Relación deficiencia de magnesio con obesidad, SOP y RI

En personas con deficiencia de magnesio se ha observado una asociación inversa entre el consumo de magnesio y la concentración de insulina en ayuna en sangre. Sugiriendo que el magnesio juega un papel importante en la regulación de la acción de insulina (43, 44).

A su vez se ha visto que las personas que padecen diabetes mellitus tipo 2 tienen una mayor predisposición a tener deficiencia de magnesio (39), sugiriendo una pérdida de magnesio en orina secundario a la glicosuria (36,37).

Dicha predisposición fue observada en personas con síndrome metabólico, Guerrero-Romero et al, reportaron una ingesta menor de magnesio en personas con síndrome metabólico comparadas con personas sanas. Se ha visto que una hipomagnesemia y la depleción de magnesio celular es más prevalente en personas con síndrome metabólico (46). Sin embargo Yu et al, encontraron mayores concentraciones de magnesio en hombres con síndrome metabólico comparado con hombres sanos (47).

IV. MARCO CONTEXTUAL

a. Magnesio y RI

Clímaco et al. Evaluaron la influencia de magnesio sobre la resistencia a la insulina en 114 mujeres con obesidad, el consumo de magnesio se evaluó con un recordatorio de 3 días, la concentración de magnesio se evaluó en plasma y orina. Se observó que en ambos grupos un consumo por debajo de las recomendaciones, aunque en plasma los niveles de magnesio eran los adecuados y en orina eran bajos para ambos grupos; se encontró una correlación inversa entre la concentración de magnesio de eritrocitos y glucosa ($p < 0.05$)⁽⁴⁵⁾; Zhang et al., evaluaron la influencia del magnesio sobre la resistencia a la insulina en 234 individuos con síndrome metabólico, el consumo de magnesio se midió por medio de un recordatorio de 24hr donde encontraron una menor ingesta de magnesio en personas con RI, a su vez se encontró una relación inversa entre el consumo de magnesio y resistencia a la insulina, indicando un efecto protector al alcanzar las recomendaciones dietarias de magnesio⁽⁴⁴⁾.

b. Magnesio y SOP

En cuanto a la relación del efecto del magnesio sobre el SOP hay varios resultados mixtos; por una parte Sharifi et al. Realizaron un estudio en 103 mujeres con SOP y 103 mujeres controles, en donde se observó un riesgo 19 veces mayor a padecer SOP al padecer deficiencia de magnesio ($p \leq 0.0001$).⁽⁴⁰⁾ Mientras que kauffman et al. No encontraron diferencia en la concentración de magnesio entre mujeres con resistencia a la insulina y mujeres sin resistencia a la insulina⁽⁴³⁾.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una proporción alta de mujeres con SOP tienen RI y la dieta deficiente en magnesio se asocia con disminución de la sensibilidad a la insulina. Es posible que la RI de las pacientes con SOP se asocie con el estado de Mg, pero esto no se ha establecido, a su vez se ha establecido que el mg juega un papel importante en los procesos metabólicos que requieren energía, aunque no se ha establecido si existe una relación entre la deficiencia de magnesio y el gasto energético, sobre todo en mujeres que presentan obesidad, en las cuales se ha visto una disminución del gasto energético cuando el acumulo de grasa es de forma visceral.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El gasto energético en reposo se asocia con el estado nutricional de magnesio en mujeres con SOP y RI?

VII. JUSTIFICACIÓN

En México cerca del 30% de mujeres en edad reproductiva presenta una deficiencia de magnesio (42).

Se ha observado una asociación entre la deficiencia de Mg y RI, predisponiendo a padecer enfermedades asociadas como DT2, ECV, etc (38).

Aunado a esto, SOP es la endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad reproductiva que generalmente coexiste con obesidad (25, 26).

El 40-80% de las mujeres que presentan SOP padecen RI (15,18).

Desde este punto de vista resulta trascendente identificar si la adecuada ingesta de magnesio, tiene un efecto positivo en la sensibilidad a la insulina y el GER.

VIII. OBJETIVOS

i. Objetivo General

Determinar la interacción entre magnesio, resistencia a la insulina y la utilización de sustratos en el GER en pacientes con obesidad y SOP

ii. Objetivos específicos

- Analizar el contenido de magnesio en la dieta
- Correlacionar el magnesio dietario con la concentración de magnesio en sangre
- Correlacionar estado nutricional de Mg (dieta, sangre y orina) con la sensibilidad a la insulina
- Comparar el GER de mujeres con y sin deficiencia de Mg
- Analizar la asociación entre el estado de Mg (dietario, sérico y urinario), GER tomando en cuenta la RI y ajustando por las variables de confusión (dieta el día anterior)

IX. HIPÓTESIS

- Una mayor concentración de magnesio impacta en el aumento del gasto energético
- Una mayor concentración de magnesio mejora la sensibilidad a la insulina

X. MATERIAL Y MÉTODOS

i. Diseño del estudio

Transversal, correlacional.

El estudio esta anidado en el proyecto “el efecto de una intervención con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 o con magnesio en el perfil inflamatorio, metabólico y hormonal de pacientes con síndrome de ovario poliquístico y obesidad. Ensayo clínico controlado”

ii. Lugar del estudio

Se llevó acabo en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

iii. Universo del estudio

Mujeres con obesidad y síndrome de ovario poliquístico que acudan a consulta a la clínica de fertilidad del Departamento de Biología de la Reproducción del CMN “La Raza”

iv. Tipo de muestreo

No probabilístico

La muestra original se seleccionó de acuerdo a los pacientes que llegaban a la clínica de fertilidad del Departamento de Biología de la Reproducción del CMN “La Raza” y si reunían los criterios de selección se les invitaba a participar al estudio.

v. Tamaño de la muestra

- Se utilizó la fórmula de correlación, utilizando como nivel de confianza un 95%, un poder estadístico de 80% y al ser un estudio exploratorio donde se

desconoce la interacción que puede tener el magnesio sobre el gasto energético se utilizó una r de 0.5 (48).

$$n = \left(\frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}}{\frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right)^2 + 3$$

$$n = \left[\frac{1.96+0.84}{0.5 \ln \left[\frac{1+0.5}{1-0.5} \right]} \right]^2 + 3$$

Quedando una n= 30 mujeres

vi. Criterios de selección

a. Inclusión

- Mujeres de 18 a 38 años con diagnóstico de SOP de acuerdo a los criterios de Rotterdam
- índice de masa corporal (IMC) >27
- Vírgenes al tratamiento
- Que no estén tomando suplementos

b. Exclusión

- Mujeres con Diabetes mellitus
- Que hayan estado previamente en algún tratamiento hormonal

vii. Metodología

1. Toma de muestra y medición de variables

Las pacientes se seleccionaron en el Servicio de Biología de la Reproducción del Centro Médico La Raza (SBRHLR). Aquellas que cumplían con los criterios de selección y aceptaron participar en el estudio (anexo 1). Se les agendó una cita en la unidad de investigación médica en nutrición del hospital de pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

En la primera cita se realizó la historia clínica nutricia (anexo 2), se evaluó el estado de nutrición a partir de:

- Indicadores antropométricos: peso, estatura y circunferencia de cintura para calcular IMC y riesgo de obesidad abdominal; también se midió porcentaje de grasa y cantidad de masa magra, el cual se realizó por medio de DXA
- Indicadores clínicos: toma y registro de presión arterial, pinza E-H para medir sensibilidad a la insulina.
- Indicadores bioquímicos: se les tomó una muestra de sangre periférica en ayuno para determinar posteriormente en el laboratorio de la Unidad de investigación las concentraciones de glucosa, magnesio sérico y urinario por método colorimétrico enzimático y la concentración de insulina por método quimioluminiscencia
- Indicadores dietéticos: se realizó un Recordatorio de 24h (anexo 3) y se evaluó por medio del software *Food Processor* versión 10.9. Para la determinación del gasto energético en reposo, así como la utilización de sustratos se realizó mediante la calorimetría indirecta.

1.2 Indicadores antropométricos

- Peso: se tomó a partir de la báscula del equipo *Inbody*
La toma del peso se realizó con el paciente con el mínimo de ropa. Se cuidó que el paciente se parara erguido sobre la plataforma del *inbody*.
- Estatura: se midió con un estadímetro seca 222 (SECA, ADEX S.A de C.V) con un rango de medición de 6-230cm y precisión de 1mm. La estatura se determinó mediante la medición de la distancia entre el vértice y el suelo. La paciente debía mantener la cabeza en posición neutra, el cuello, la columna y las rodillas completamente extendidas y las plantas de ambos pies apoyadas en una superficie horizontal.
- Índice de masa corporal (IMC): es un cálculo que interpreta el peso corporal con respecto a las diferencias individuales de estatura (peso (kg)/talla (m²))
- Circunferencia de cintura: se midió con la cinta métrica de fibra de vidrio SECA que mide de 0 a 180cm con una sensibilidad de 1mm. Se midió en la línea media entre el borde inferior de la última costilla y la parte superior de la cresta ilíaca.
- Grasa corporal y masa muscular: se midió con el aparato DEXA, el cual es el estándar de oro para medir composición corporal, la paciente se recuesta en la superficie de la mesa, boca arriba cuidando que hombros y cadera queden alineados, así como el cuello; se le pide que cierre los ojos en lo que se llevaba a cabo el estudio.

1.3 Indicadores clínicos

- Presión arterial: se registró con la paciente en posición sentada con un buen soporte en la espalda y con el brazo descubierto y flexionado a la altura del corazón.

Se utilizó el esfigmomanómetro anerode recientemente calibrado.

El ancho del brazalete debía cubrir alrededor del 40% de la longitud del brazo y la cámara de aire del interior del brazalete debía tener una longitud que permitiera abarcar por lo menos 80% de la circunferencia del mismo.

Técnica: el observador se sitúa de modo que su vista quede viendo la carátula del esfigmomanómetro anerode. Debe asegurarse que la aguja coincida con el cero de la escala, antes de empezar a inflar.

Se coloca el brazalete, situando el manguito sobre la arteria humeral y colocando el borde inferior del mismo 2 cm por encima del pliegue del codo.

Mientras se palpa la arteria humeral, se infla rápidamente el manguito hasta que el pulso desaparezca, a fin de determinar por palpación el nivel de la presión sistólica.

Se desinfla nuevamente el manguito y se coloca la cápsula de estetoscopio sobre la arteria humeral.

Se infla rápidamente el manguito hasta 30 o 40 mm de Hg por arriba de nivel palpatorio de la presión sistólica y se desinfla a una velocidad de aproximadamente 2 mm de Hg/seg.

La aparición del primer ruido de Korotkoff marca el nivel de la presión sistólica y el último de la presión diastólica.

- Clamp hiperinsulinémico-euglucémico: se citó a la paciente con 10h de ayuno, el clamp se realizó en base a lo descrito por el Dr. DeFronzo; para administrar la infusión de glucosa e insulina se colocó un catéter intravenoso antecubital en cualquiera de los dos brazos. La infusión de insulina se calculó en base a la superficie corporal, se administró un bolo inicial (80mU insulina/ m² superficie corporal durante 10 minutos) y posteriormente se mantuvo a una tasa constante de 40mU insulina/ m² superficie corporal *min. Se utilizó insulina de acción rápida, la infusión de glucosa (dextrosa 20%) se ajustó para mantener la euglucemia (90 ± 3 mg/dl). Se colocó un catéter intravenoso en posición retrógrada en el dorso de la mano contralateral, la cual fue mantenida en un cojín eléctrico, con el objetivo de arterializar la sangre venosa. El catéter distal se utilizó para tomar las muestras de sangre utilizadas para determinar la glucosa plasmática; las muestras se recolectaron cada 5 minutos durante los 180 minutos de duración del Clamp, el volumen de cada muestra fue de 0.5 ml.

Se calculó el valor M (mg/kg*min) y la relación M/ (mg/kg*min/U de insulina) como parámetro de RI.

1.4 Indicadores bioquímicos

- Las determinaciones de glucosa, en ayuno se realizaron con un método enzimático colorimétrico a una longitud de onda de 505 nm con una sensibilidad de 1 mg/dl para glucosa. La determinación de Mg tanto en

suero como en orina se obtuvo por medio de la colorimetría, usando un espectrofotómetro con una longitud de onda de 546nm, con una sensibilidad de 1 mg/dl.

1.5 Indicadores dietéticos

- Para el análisis de la dieta se realizó un recordatorio de 24 h (anexo 3). el resultado del recordatorio se transcribió al expediente de la paciente por ocasión utilizando el software *Food Processor* versión 10.9 para realizar la cuantificación de los macro y micronutrientes. Los resultados de cada expediente se fue vaciando en la base de datos poniendo cada valor de energía y de nutrimento (columnas) por paciente (filas).
- Para calcular la recomendación de energía se utilizó la calorimetría indirecta.

La calorimetría indirecta es el estándar de oro para medir gasto energético en reposo, la persona tiene que respirar a través de una mascarilla en donde se mide el consumo de O₂ y la producción de CO₂ reflejando la oxidación de los nutrimentos (hidratos de carbono, lípidos y proteínas), donde se obtiene la tasa metabólica en reposo ⁽³³⁾.

La cantidad del uso de O₂ para la oxidación y la producción de CO₂ depende de la cantidad de sustrato utilizado para la oxidación. El coeficiente respiratorio (RQ= volumen CO₂/ Volumen O₂) varía según los nutrimentos utilizados ⁽³³⁾, un RQ de 0.71 equivale a una oxidación de grasa, 0.82 oxidación de proteínas y 1 oxidación de hidratos de carbono.

La evaluación de la tasa metabólica en reposo se debe de realizar

después de un periodo de reposo para minimizar los efectos de actividad física como, caminar, manejar, etc. Se recomienda un reposo de 20 minutos previos ⁽³³⁾.

Las condiciones óptimas para realizar la calorimetría son: ⁽³³⁾

1. Evitar el consumo de alcohol, cafeína y nicotina por lo menos por 6hr
2. 20 minutos de reposo previos al estudio
3. No actividad física vigorosa por lo menos 14hrs previas
4. El paciente debe estar en un posición comfortable
5. A una temperatura de 20 a 25°C

En mujeres no deben estar en fase lútea o en su ciclo menstrual

XI. PROCEDIMIENTO

Las pacientes se seleccionaron en el Servicio de Biología de la Reproducción del Centro Médico La Raza (SBRHLR). Aquellas que cumplieron con los criterios de selección y aceptaron participar, se les realizó historia clínica completa, se aplicó un cuestionario de recordatorio de alimentación de 24h, se les dio una cita en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición (UIMN), en donde se realizó antropometría, análisis de la composición corporal y distribución de la adiposidad por absorciometría (DXA), se les realizó un clamp hiperinsulinémico euglicémico para evaluar sensibilidad a la insulina y se realizó una calorimetría para medir GER . La primera muestra de sangre obtenida al realizar el clamp se utilizó para determinación basal de Mg, glucosa, insulina y creatinina; además se colectó una muestra de orina para determinar Mg.

XII. DIAGRAMA DE PROCEDIMIENTO



XIII. DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES

a. Variables dependientes

Variable	Definición operativa	Tipo de variable	Instrumento de medición
Gasto energético	Cantidad de kcal necesarias por día	Continua Kcal	Calorimetría indirecta
Resistencia a la insulina	Valor M obtenido por Clamp-E-H; Se considera cuando valor M <6mg/dl	Categórica Presente o ausente	Clamp –E-H

b. Variables independientes

Variable	Definición operativa	Tipo de variable	Instrumento de medición
Deficiencia de magnesio sérico	Se tomará como deficiencia una concentración menor a 1.7mg/dl	Categórica Presente o ausente	Espectrofotómetro
Deficiencia de magnesio urinario ⁽⁴⁹⁾	Se tomará como deficiencia una concentración menor a <0.05mg	Categórica Presente o ausente	Espectrofotómetro
Deficiencia de magnesio dietario ⁽⁵⁰⁾	Se tomará como deficiencia un consumo menor a 300mg/día	Categórica Presente o ausente	R24h <i>Food processor</i>

c. Variables de confusión

Variable	Definición operativa	Tipo de variable	Instrumento de medición
Ingesta de calcio ⁽⁵⁰⁾	Se tomara la recomendación de IDR (280mg) como aceptable	Categórica cumple o no con la recomendación	R24h <i>Food Processor</i>
Ingesta de azúcares simples ⁽⁵⁰⁾	Se tomará como rango aceptable un consumo <15% de CHOS	Categórica cumple o no con la recomendación	R24h <i>Food processor</i>
Ingesta grasas saturadas ⁽⁵⁰⁾	Se tomará como rango aceptable un consumo <7% del total de lípidos	Categórica cumple o no con la recomendación	R24h <i>Food processor</i>
Ingesta de ácidos grasos poli-insaturados ⁽⁵⁰⁾	Se tomará como rango aceptable un consumo 18% del total de lípidos	Categórica cumple o no con la recomendación	R24h <i>Food processor</i>
Ingesta de fibra ⁽⁵⁰⁾	Se tomara la recomendación de IDR (25d/d) como aceptable	Categórica cumple o no con la recomendación	R24h <i>Food processor</i>

Actividad física	Se tomará la recomendación de la OMS (30min/día), si	Categoría cumple o no con la recomendación	Pregunta actividad física
Distribución de grasa	Se tomara como distribución androide un relación cintura/cadera >0.8cm	Categoría Androide o ginecoide	DEXA

XIV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

- Se utilizó el paquete estadístico Minitab versión 17.
- Debido a que la mayoría de las variables no siguieron una distribución normal se utilizó estadística no paramétrica
- Para evaluar la asociación entre la dieta y el GER o la RI se utilizó correlación de Spearman, modelo de regresión logística y lineal.
- Para analizar variables de confusión se utilizó modelos de regresión lineal y logística

XV. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a los lineamientos internacionales para la investigación biomédica que involucra a humanos preparado por el “*Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)*” en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y a la evaluación ética y de derechos humanos en las investigaciones clínicas con seres humanos en la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, UNESCO, 2005 y al reglamento de la Ley General de la Salud en materia de investigación para la salud de México, que en el título segundo de los aspectos éticos de la investigación como son el capítulo 1 artículo 13, al 22.

En el artículo 17 de dicho capítulo esta investigación está en la categoría III.

Todos los participantes del estudio:

- firmaron carta consentimiento
- tienen derecho de anonimato
- se brindó información sobre sus resultados
- se les proporcionó información y orientación nutricia
- ni al momento no después de la intervención se vieron afectados en salud y pudieron realizar todas sus actividades cotidianas

XVI. RESULTADOS

a) Descripción de las variables en el grupo completo

Se incluyeron 28 pacientes al estudio, con mediana de edad de 27.75 años, IMC de 29.9 kg/m², relación cintura/cadera de 1.2 cm y 45.5% de grasa corporal (Cuadro 1).

De las 28 pacientes 50% presentaron obesidad, 10.7% prediabetes, 75% RI, 32% deficiencia de magnesio en orina y 57% en la dieta.

Cuadro 1. Variables antropométricas

Variable	Mediana	Mínimo	Máximo
Edad (años)	27.75	18	38
Peso (kg)	79.89	61	106.2
Estatura (m ²)	1.60	1.40	1.69
IMC (kg/m ²)	29.90	27.2	42.7
Masa grasa (%)	45.50	35.8	55
Masa muscular (kg)	40.18	24.2	54.3

IMC: Índice de Masa Corporal

La mediana de las variables bioquímicas se encontró dentro de los rangos de normalidad, pero el análisis de los valores máximos indica que hay presencia de hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y elevación de las

enzimas hepáticas sugerente de esteatosis hepática. De la misma manera, los valores mínimos muestran algunos sujetos con el colesterol HDL debajo del rango saludable (Cuadro 2).

Cuadro 2. Variables bioquímicas

Variable	Mediana	Mínimo	Máximo
Glucosa (mg/dl)	81.5	61	110
Magnesio sérico (mg/dl)	1.9	1.7	2.1
Mg urinario (mg/g creatinina)	0.06	0.02	0.13
Colesterol (mg/dl)	164	89	272
Triglicéridos (mg/dl)	139	58	399
HDL (mg/dl)	39	20	55
TGP (U/L)	34	18	184
TGO (U/L)	32	21	143
GGT (U/L)	25	7	48

Mg: magnesio, HDL: lipoproteína de alta densidad, TGO: aspartato aminotransferasa, TGP: alanina aminotransferasa, GGT: gama glutamil transpeptidasa

En relación a los resultados derivados del CLAMP, se observa que la mediana del valor M (4.88.) se encontró por debajo del punto de corte para RI (M <6.0) (Cuadro 3). Mientras que el análisis de los resultados de la calorimetría muestra que, dado que el RQ está por arriba de 0.81, el sustrato más oxidado es la proteína (Cuadro 4).

Cuadro 3. Valores derivados del CLAMP

Variable	Mediana	Mínimo	Máximo
GIR	5	1.0	9.5
Valor M	4.8	1.5	9.4

GIR:

Cuadro 4. Valores descriptivos de la calorimetría

Variable	Mediana	Mínimo	Máximo
RQ	0.84	0.72	0.97
GER (kcal/día)	881.5	685	1075

RQ: coeficiente respiratorio, GER: gasto energético en reposo

El análisis de la dieta se muestra en el Cuadro 5, observando que una proporción alta de mujeres reportaron dietas poco saludables, ya que el 28.5% consumía una dieta hiperenergética, 53.5% hiperprotéica, 21.4% alta en hidratos de carbono, 46.4% hiperlipídica, 53.5% excesiva de azúcar, 55.5% alta en ácidos grasos saturados, y 32.14% alta en colesterol. Además, el 25% de las mujeres reportaron una dieta deficiente de fibra y 57% deficiente de magnesio.

Cuadro 5. Valores descriptivos de la dieta

Variable	Mediana	Mínimo	Máximo
Energía (kcal)	1970	1000	4888
Proteínas (g)	87.7	39	755.5
Hidratos de carbono (g)	264.4	84.6	625.5
Fibra (g)	22.48	4.47	53.99
Azúcar (g)	96.03	14.25	183.91
Lípidos (g)	67.01	18.3	217.66
Ac. saturados (g)	22.56	5.18	59.87
Colesterol (mg)	254.8	27.9	867.3
Ácidos grasos trans (g)	0.255	0	4.6
Magnesio (mg)	272.3	0.9	797.5
Omega 3 (g)	0.68	0.14	1.64
Omega 6 (g)	7.13	1.37	22.6

b) Descripción de las variables estratificadas

a. de acuerdo a la presencia de deficiencia de magnesio

Se presenta el análisis de las variables estratificadas de acuerdo a la deficiencia de Mg analizado por la concentración de magnesio en relación a la de creatinina en una muestra de orina (punto de corte <0.05 mg/g Cr), y la concentración de Mg en la dieta analizado en porcentaje de las

recomendaciones. La concentración de Mg/Cr no se correlacionó con el Mg dietario ni en valores absolutos ($\rho = -0.084$, $p = 0.678$) ni como porcentaje de las recomendaciones ($\rho = -0.120$, $p = 0.550$); el Mg dietario tampoco se asoció con su concentración en sangre.

De acuerdo con el magnesio urinario, se identificaron 9 pacientes (32.2%) con deficiencia. Las pacientes deficientes presentaron mayor IMC y mayor porcentaje de grasa (Cuadro 6); de la misma manera, el valor M fue menor en las deficientes aunque no se alcanzó la significancia estadística. Sin embargo, no se detectaron diferencias en el gasto energético entre los grupos, a pesar de que no había diferencias en el consumo de energía, macro o micronutrientes, excepto por el consumo de azúcar, el cual fue mayor en el grupo de mujeres deficientes de magnesio, pero ambos grupos consumían por arriba de las recomendaciones (Cuadro 7).

Cuadro 6. Variables de interés estratificadas por deficiencia de magnesio

Variables	No deficientes, n = 19	Deficientes, n = 9	P
	Mn (min, max)		
IMC (kg/m²)	29.5 (29, 38.3)	31.8 (28.3, 42.7)	0.037
Masa grasa (%)	44.45 (35.8, 53.1)	46.9 (39.7, 55)	0.027
Glucosa (mg/dl)	82 (6, 107)	80 (61, 110)	0.898
Valor M	4.93 (2.21, 8.99)	3.01 (1.56, 9.4)	0.382
Magnesio sérico (mg/dl)	1.9 (1.8, 2.10)	1.9 (1.7, 2)	0.908
Magnesio orina (mg/dl)	13 (3, 23)	7 (0.6, 13)	0.020
Mg/creatinina (mg/gCr)	0.08 (0.05, 0.13)	0.04 (0.02, 0.04)	0.00
RQ	0.84 (0.72, 0.97)	0.82 (0.79, 0.92)	0.439
GER (Kcal/ día)	869 (685, 1075)	912 (761, 1040)	0.643

^a: prueba U de Mann-Whitney

Cuadro 7. Variables dietarias estratificadas por deficiencia de magnesio urinario

Variables	No deficientes	Deficientes	P
	n = 19	n = 9	
	Mn (min, max)		
Energía (kcal)	1970 (1220, 2990)	1845 (715, 3337)	0.758
Proteínas (g)	80.59 (38.96, 157.4)	93.4 (45.9, 755.5)	0.328
HDC (g)	246.4 (169.2, 409.8)	222.5 (84.6, 386.1)	0.411
Fibra (g)	21.44 (6.91, 37.98)	24.08 (4.47, 41.8)	0.877
Azúcar (g)	99.88 (46.24, 177.3)	48.9 (14.3, 143.9)	0.045
Lípidos (g)	52.63 (25.51, 121.2)	79 (18.3, 138.6)	0.471
Ac. saturados (g)	21.06 (8.10, 59.87)	29.46 (5.18, 36.48)	0.837
Colesterol (mg)	254.8 (27.9, 867.3)	263.4 (83.1, 506.4)	0.797
Ac. Trans (g)	0.235 (0, 4.66)	0.31 (0.01, 3.79)	0.303
Magnesio (mg)	254.9 (146.3, 454.1)	333.2 (0.9, 602.5)	0.990
Omega 3 (g)	0.63 (0.17, 1.64)	0.84 (0.14, 1.3)	0.504
Omega 6 (g)	6.04 (1.6, 17.1)	10.66 (1.37, 19.69)	0.355

^a: prueba U de Mann-Whitney

De acuerdo al consumo de Mg en la dieta, se identificó 16 pacientes consumían menos del 90% del porcentaje de adecuación. Sin embargo no se encontraron diferencias en las variables antropométricas, bioquímicas o de gasto energético entre estos grupo (Cuadro 8).

Cuadro 8. Variables de interés estratificadas por deficiencia de magnesio dietario

Variables	No deficientes	Deficientes	P
	n = 12	n = 16	
	Mn (min, max)		
IMC (kg/m²)	30.15 (27.9, 42.7)	29.9 (27.2, 38.1)	0.486
Masa grasa (%)	45.5 (35.8, 55)	45.3 (35.8, 53.6)	0.981
Glucosa (mg/dl)	79 (61, 110)	82.5 (61, 107)	0.137
Valor M	4.64 (1.56, 9.49)	4.93 (1.8, 8.99)	0.853
Magnesio sérico (mg/dl)	1.90 (1.80, 2.0)	1.9 (1.7, 2.10)	0.196
Mg/creatinina (mg/gCr)	0.05 (0.02, 0.13)	0.08 (0.03, 0.12)	0.167
RQ	0.83 (0.76, 0.97)	0.84 (0.71, 0.92)	0.303
GER (Kcal/ día)	896 (7.67, 1048)	827.5 (685, 1075)	0.835

^a: prueba U de Mann-Whitney

Dado que no se encontró ningún efecto de la dieta, y que el Mg reportado en la dieta no se asoció con el Mg urinario o sanguíneo, para el análisis de la deficiencia de Mg se tomó en cuenta solamente la estratificación de acuerdo al Mg urinario. Además de que el RQ no fue diferente entre los grupos con y sin deficiencia de Mg, tampoco se detectaron diferencias en la utilización de sustratos. (X^2 , $p = 0.66$).

b. de acuerdo al estado nutricional

La estratificación de acuerdo al estado nutricional nos muestra que 14 mujeres presentaron sobrepeso y 14 obesidad. Se detectó una diferencia limítrofe en el valor M y aunque, la mediana en ambos grupos se encontró en el rango de RI, el grupo con obesidad presentó un valor menor demostrando mayor resistencia a la insulina que el grupo con sobrepeso. Por otra parte, el GER fue mayor en el grupo con obesidad (Cuadro 9).

Cuadro 9. Variables de interés estratificadas por obesidad

Variables	Sobrepeso	Obesidad	P
	n = 14	n=14	
	Mn (min, max)		
IMC (kg/m²)	28.5 (27.29, 29.8)	35 (30, 42.5)	0.00
Masa grasa (%)	42.45 (35.8, 55)	45.9 (42.6, 53.6)	0.016
Glucosa (mg/dl)	82 (72, 207)	80 (61, 110)	0.629
Valor M	5.08 (2.21, 9.49)	4.3 (1.56, 6.3)	0.054
Magnesio sérico (mg/dl)	1.9 (1.8, 2.1)	1.9 (1.7, 2.10)	0.78
Mg/creatinina (mg/gCr)	0.08 (0.02, 1.10)	0.05 (0.02, 0.13)	0.133
RQ	0.83 (0.72, 0.89)	0.84 (0.79, 0.97)	0.205
GER (Kcal/ día)	819 (685, 1048)	912 (761, 1075)	0.051

^a: prueba U de Mann-Whitney

Las mujeres con obesidad presentaron mayor RI (92.9% vs 57.1, $p = 0.029$) y mayor deficiencia de magnesio (50% vs 15 %, $p = 0.051$) comparadas con las mujeres que tenían sobrepeso. En cuanto a la utilización de sustratos se observó que el grupo de las mujeres con obesidad utilizaban menos lípidos (14.3% vs 28.6%) y proteínas (57.1 vs 71.4%), pero más hidratos de carbono (28.6% vs 0.0%), que las mujeres con sobrepeso (X^2 , $p = 0.04$).

c. de acuerdo a la presencia de resistencia a la insulina

Tomando el valor de $M < 6.0$ como punto de corte, no se encontró ninguna diferencia en las variables antropométricas, bioquímicas, y calorimétricas entre los grupos (Cuadro 10). De la misma manera, el análisis de la dieta no mostró diferencia en el consumo de macronutrientes ni en el consumo de magnesio, pero el grupo con RI consumía menos omega 3 (0.61g vs 0.96g, $p = 0.053$) (Cuadro 11).

Cuadro 10. Variables de interés estratificadas por resistencia a la insulina

Variables	Sensibles	Resistentes	P
	n = 7	n = 21	
	Mn (min, max)		
IMC (kg/m²)	28.8 (27.29, 42.7)	30.6 (27.4, 38.2)	0.124
Masa grasa (%)	41 (35.8, 55)	45.8 (35.8, 53.6)	0.185
Glucosa (mg/dl)	80 (74, 95)	82 (61, 110)	0.750
Valor M	7.18 (6.3, 9.49)	4.275 (1.56, 5.6)	0.000
Magnesio sérico	1.90 (1.8, 2)	1.9 (1.7, 2.1)	0.604
(mg/dl)			
Magnesio orina	13 (3, 23)	10.5 (0.6, 18)	0.317
(mg/dl)			
Mg/creatinina (mg/gCr)	0.058 (0.03, 0.10)	0.065 (0.02, 0.138)	0.699
RQ	0.84 (0.72, 0.89)	0.84 (0.76, 0.97)	0.710
GER (Kcal/ día)	812 (708, 924)	897 (685, 1075)	0.194

^a: prueba U de Mann-Whitney

Cuadro 11. Variables dietarias estratificadas por RI

Variables	Sensibles	Resistentes	P
	n = 7	n = 21	
	Mn (min, max)		
Energía (kcal)	1845 (1378, 2682)	2104 (810, 4888)	0.507
Proteínas (g)	89.1(39, 755.5)	86.27 (45.8, 195.3)	0.937
HDC (g)	263.8 (145.8, 350)	242.3 (84.6, 625.5)	0.979
Fibra (g)	24.08 (11.47, 38.19)	22.27 (4.47, 53.99)	0.730
Azúcar (g)	100.6 (14.3, 130.4)	95.5 (19.4, 183.9)	0.894
Lípidos (g)	56 (25.5, 107.3)	70.6 (18.3, 217.7)	0.652
Ac. saturados (g)	19.15 (9.36, 33.73)	23.52 (5.18, 59.87)	0.894
Colesterol (mg)	271.5 (37.3, 613.1)	215.9 (27.9, 867.3)	0.614
Ac. Trans (g)	0.260 (0, 1.55)	0.250 (0, 4.66)	0.832
Magnesio (mg)	286.4 (204.3, 449.6)	258.2 (0.9, 797.5)	0.577
Omega 3 (g)	0.960 (1.61, 17.14)	0.61 (0.14, 1.13)	0.053
Omega 6 (g)	10.66	5.67 (1.37, 22.6)	0.227

^a: prueba U de Mann-Whitney

El análisis de frecuencias muestra que la deficiencia de magnesio no fue diferente entre los grupos con y sin RI, ni tampoco la utilización de sustratos.

c) Análisis de asociación bivariada

El análisis bivariado detectó una correlación débil negativa entre el IMC y el valor M ($\rho = -0.353$, $p = 0.065$), y positiva entre el IMC y el GER ($\rho = 0.336$, $p = 0.081$), sugiriendo una asociación del IMC con el gasto energético y la sensibilidad a la insulina.

d) Análisis de asociación múltiple

El análisis múltiple demostró que el riesgo de presentar RI se asoció en forma limítrofe con las concentraciones de Mg en la orina, con el IMC, y significativamente con el consumo de omega 3 en la dieta. Sin embargo, no se observó asociación entre el estado de Mg con el gasto energético (Cuadro 12).

Cuadro 12. Variables asociadas con el riesgo de resistencia a la insulina

	Coefficiente ± EE	OR (IC₉₅)	p
Intercepto	4.19 ± 5.28		0.038
Edad	-0.126 ± 0.149	0.88 (0.66, 1.18)	0.359
O3, %A	-0.11 ± 0.056	0.89 (0.79, 0.99)	0.005
IMC	0.220 ± 0.162	1.24 (0.90, 1.17)	0.123
Mg urinario, mg	-0.199 ± 0.142	0.81 (0.62, 1.08)	0.097

Regresión logística, O3: omega 3, %A: % adecuación

XVII. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio sugieren que, en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, el GER no se ve afectado por la concentración de magnesio tanto en suero, en orina o en la dieta, sugiriendo que la deficiencia de magnesio no tienen efecto alguno sobre el GER, este mismo resultado se observó con la utilización de sustratos.

En cuanto a la asociación de la deficiencia de magnesio como factor de riesgo para resistencia a la insulina se han reportado diversos estudios, sugiriendo que las personas que presentan deficiencia de magnesio se relaciona con hiperglucemias y resistencia a la insulina. Nuestros resultados muestran que la deficiencia de magnesio se asocia con menor sensibilidad a la insulina como se observa al correlacionarlo con el valor M derivado del clamp. Estos resultados confirman la asociación entre el estado de deficiencia de magnesio y el riesgo de presentar RI.

Por otro lado se observó que las pacientes con deficiencia de magnesio tienen un mayor IMC y un mayor porcentaje de grasa. La estratificación de nuestro grupo de estudio por estado nutricional no mostró diferencia significativa en las concentraciones de magnesio sérico, urinario, o en el consumo de este mineral; esto se puede explicar porque no se incluyeron mujeres con IMC normal, no permitiendo comparar solamente entre sobrepeso y obesidad,

pero no con un IMC normal. Probablemente por la misma razón, la utilización de sustratos no se asoció con el estado nutricional.

Es importante mencionar que el análisis de todas las variables contempladas en el estudio permitió identificar que el IMC no sólo se asocia con deficiencia de magnesio, sino que también se asoció con la presencia de RI; y de la misma manera, la RI se relacionó con un mayor GER. Este análisis pone de manifiesto que las mujeres que presentaban RI eran las que tenían mayor peso corporal y mayor porcentaje de grasa, y por lo tanto presentaron mayor GER. Todas estas interacciones no se vieron afectadas por el estado de deficiencia de magnesio.

Para mencionar las principales limitaciones de este estudio, primero observamos que el tamaño de muestra es insuficiente para evaluar la interacción de tres variables (deficiencia de Mg, obesidad y RI), sin embargo, los valores de p observados sugieren que se requeriría un tamaño de muestra muy grande para encontrar significancia estadística pero que probablemente la diferencia no sería biológicamente significativa, reforzando el hallazgo de que la deficiencia de Mg no influye en el GER.

Otra limitación del estudio es que, al no contar con un grupo de mujeres con IMC dentro de los límites de normalidad, no contamos con una variación amplia de datos que permitiera identificar el efecto de la deficiencia de Mg en mujeres con diferente IMC. Finalmente, reconocemos que el diagnóstico de deficiencia de Mg no se realizó con el estándar de oro que sería la determinación del mineral en la sangre total (plasma y eritrocitos). Sin

embargo, consideramos que al evaluarlo de tres maneras plasma, orina y dieta, nos aproximamos a una identificación más o menos adecuada de aquellas mujeres con deficiencia. De hecho, las nueve mujeres con las menores concentraciones de mg en la orina por creatinina corresponde a las mismas mujeres con menor valor absoluto en orina y en plasma, sugiriendo que la identificación de estas mujeres como deficientes fue adecuada.

A pesar de estas limitaciones, consideramos que la principal fortaleza del estudio estriba en que a nuestro conocimiento es el primero que explora la posibilidad de que la deficiencia de Mg influya en el GER. Dado que la influencia de esta deficiencia en la sensibilidad de la insulina, que representa un lado de la ecuación del balance energético, y que confirmamos en este estudio, resulta obligatorio explorar si existe efecto en el otro lado de la ecuación que es el gasto.

Otra fortaleza es que al estudiar mujeres con SOP y con deseo de embarazo, reunimos en una muestra pequeña a un grupo de mujeres con altas probabilidades de ser obesas, resistentes a la insulina y deficientes de magnesio y dispuestas a consentir en las evaluaciones invasivas como son la elaboración del clamp y la calorimetría que por otro lado son los estándares de referencia para determinar RI y GER.

En otros comentarios es importante mencionar que la dieta reportada en las mujeres de este estudio, corresponde una dieta excesiva en energía proveniente de todos los macronutrientes y específicamente de un exceso de azúcares, ácidos grasos saturados y colesterol, lo cual explica por lo

menos en forma parcial la alta frecuencia de alteraciones como hiperlipidemias y prediabetes. Por otro lado el consumo de nutrimentos identificados como protectores de RI como fibra, magnesio y ácidos grasos omega-3 se reportó deficiente, contribuyendo a la frecuencia de patologías y explicando, en el caso de los omega-3, la influencia de este factor en el riesgo de RI encontrado en nuestro estudio.

XVIII. CONCLUSIÓN

En conclusión, nuestros datos sugieren que la deficiencia de magnesio no se asocia con el gasto energético. Sin embargo, corroboramos que el estado de magnesio se asocia con riesgo de presentar resistencia a la insulina. Por otro lado, aunque no fue el objetivo del estudio, observamos que el consumo de omega 3 se asoció con menor riesgo de presentar resistencia a la insulina.

XIX. RECOMENDACIONES

Para clarificar los resultados del estudio, se sugiere agregar un grupo de mujeres con peso adecuado como control, así como la determinación de la deficiencia de Mg a través de la determinación de éste en sangre total.

En cuanto a las recomendaciones derivadas del estudio actual, se sugiere vigilar el consumo de Mg y de Omega-3 en la dieta de mujeres en edad reproductiva ya que un 57% de ellas presentaron una dieta deficiente de Mg y casi el 90% deficiente de ácidos grasos. De la misma manera se debe vigilar el consumo de azúcar, fibra y macronutrientes en general.

XX. Bibliografía

2. Williams G, Fruhbeck G. Obesity, science to practice. Ed Wiley-blackwell. 2009; p188-187
3. Hebebrand J, Hinney A, Knoll N, Volckmar L, Scherag A. Molecular genetic aspects of weight regulation. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(19): 338–44
4. Catellanos J. Norma oficial Mexicana NO,-174-SSA1-A998, Para el manejo de la obesidad. Ciudad de México; 1998
5. XU S, XUE Y. Pediatric obesity: Causes, symptoms, prevention and treatment. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016;11(1):15-20
6. World Health Organization 2011. Obesity and overweight, Fact sheet No 311, Updated february 2011. WHO, Geneva 2011
7. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Encuesta nacional de salud y nutrición: resultados nacionales. 2012; 186-180
8. Penna M, Markar S, Hewes J, Fiennes A, Jones N, Hashemi M. Adolescent Bariatric Surgery — Thoughts and Perspectives from the UK. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2014;11(1):573-582
9. Hajer G, Van Haeften T, Visseren F. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *European heart journal* 2008. 29: 2959-2971
10. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414: 799-806.
11. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev* 2005;26 (2):19-35

12. Taylor AE. Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their Implications. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:S94-S100
13. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414:799-806
14. Dobrjansky A, Dunaif A, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38(9)1165-1174.
15. Silva Dantas W, Gualano B, Rocha MP, et al. Metabolic disturbance in polycystic ovary syndrome: Clinical and molecular effects on skeletal muscle tissue. *The Scientific World Journal* 2013.
16. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *Hum Reprod* 2013; 28:777-784
17. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications. *ENDOCR Rev* 2012; 33: 981-1030.
18. Acosta A, Escalona M, Maiz A, Pollak F, Leighton F. Determinación del índice de Resistencia a la insulina mediante HOMA en una población de la region metropolitan de Chile. *Rev mid chile* 2002: 1277-1231.
19. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005; 83(5):1454-1460.

20. Goodarazi MO, Quiñones MJ, Azzis R, et al. Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: Prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertil Steril* 2005; 84: 766-769.
21. Kauffman RP, Baker VM, Dimarino P, et al. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: A comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1362-1369.
22. Martinez A. Confiabilidad de la prueba de aliento con ¹³C glucose para el diagnóstico de resistencia a la insulina. tesis de maestria 2012
23. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 1: 141-146.
24. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013; 32: S13-S16.
25. Rotterdam. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum reprod.* 2004. 19 (1): 71-7
26. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007; 370: 685-697.
27. Marsh K, Brand-Miller J. The optimal diet for women with polycystic ovary syndrome. *Brit J Nutr* 2005; 94: 154-165.
28. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-47

29. Hatch R, Rosenfield R, Kim M, Tredway. Hirsutism: implications, etiology and management. *N Engl J Med* 2005; 353: 2578-88.
30. Ehrmann D. Polycystic ovary syndrome. *N ENGL J Med* 2005; 352: 1223-1236.
31. Anderson A, Solorzano C, Mc Cartney C. Childhood obesity and its impact on the development of adolescent PCOS. *Semin reprod med* 2014; 32 (3): 202-213
32. Georgopolus N, Saltamavros A, Vervita V, Karkoulas K, Adomakis G, Decavalas G. Basal metabolic rate is decreased in women with polycystic ovary syndrome and biochemical hyperandrogenemia and is associated with insulin resistance. *Fertility and sterility* 2009; 92 (1) 250-253
33. Churchill S, Wang E, Bhasin G, Alexander C, Bresee C, Pall M; et al. Basal metabolic rate in women with PCOS compared to eumenorrheic controls. *Clinical endocrinology* 2015; 83: 384-388.
34. Suverza A, Haula K. *El ABC de la evaluación del estado de nutrición*. Mac Grall Hill. 2010
35. Mooren F. Magnesium and disturbances in carbohydrate metabolism. *Diabetes, obesity and metabolism* 2015; 17: 813-823
36. Lovensio C. *medicina intensiva. Metabolismo del magnesio*. Intramed. 2006
37. Aranda P, Planells E, Llopis J. Magnesio. *Ars pharmaceutica* 2000; 41: 91-100
38. Tresguerres J, Ariznavarreta C, Cardinali D, Lozaga P, Mora F, Tamango J. *fisiologia humana*. 3°ed, ed mc graw hill. 2010

39. Hata A, Doi Y, Ninomiya T, Mukai N, Hirakawa Y, Hata J. et al; magnesium intake decrease type 2 diabetes risk through the improvement of insulin resistance and inflammation: the Hisayama study. *Diabetic medicine* 2013
40. Beritinato J, Wu C, Ratnayake W, Fernandez L, Lavergne C, Wood C, Swist E. Lower serum magnesium concentration is associated with diabetes, insulin resistance, and obesity in south asian and white Canadian women but not men. *Food and Nutrition* 2015; 59
41. Sharifi. F, Mazloomi S, Hajhosseini R, Mazloomzadeh. Serum magnesium concentrations in polycystic ovary syndrome and its association with insulin resistance. *Gynecological endocrinology*. 2012; 28(1): 7-11
42. IDR The National Academies, institute of Medicine. DRI Dietary Reference Intakes Applications in Dietary Assessment. A report of the subcommittee on interpretation and uses of dietary reference intakes and standing committee on the scientific. Evaluation of dietary reference intakes
43. Guerrero F, Rodríguez M. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. *Diabetol* 2002; 39 (4): 209-213
44. Kauffman R, Tullar P, Nipp R, Castracane D. Serum magnesium concentrations and metabolic variables in polycystic ovary syndrome. *AOGS*. 2011; 452-458.
45. Wang J, Persuitte G, Olendzki B, Wdick N, Zhang Z, Merriam P. Dietary magnesium intakes improves insulin resistance among non-diabetic individuals with metabolic syndrome participatin in dietary trial. *Nutrientes* 2013; 5: 3910-3919.

46. Climanco K, Soares A, Pereira D, Silva J, Silva F, Colli C, et al. Influence of magnesium on insulin resistance in obese women. *Biol trace elem res* 2014; 305: 305-310
47. Hata A, Doi Y, Ninomiya T, Mukai N, Hirakawa Y, Hata J, et al. Magnesium intake decreases type 2 diabetes risk through the improvement of insulin resistance and inflammation: the Hisayama study. *Diabet med* 2013; 30: 1487-1494.
48. Sang J, Whan C, Sun O, Chul K, Do K. dietary magnesium intake and metabolic syndrome in the adult population: dose-response meta-analysis and meta-regression. *Nutrients* 2014; 6: 6005-6019.
49. Pértegas S, Pita S. Determinación del tamaño de muestral para calcular la significación del coeficiente de correlación. 2001
50. IDR The National Academies, institute of Medicine. DRI Dietary Reference Intakes Applications in Dietary Assessment. A report of the subcommittee on interpretation and uses of dietary reference intakes and standing committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes.

XXI. Anexo

a. Anexo 1. Carta consentimiento



Carta de consentimiento informado para participar en el proyecto: Correlación entre los cambios anatomofuncionales ultrasonográficos, en la carótida interna, y el hiperandrogenismo de pacientes con Síndrome de Ovario Poliquistico.

México, DF a _____ de _____ del año 2016

Número de Registro _____

Estimada señora _____

Se le invita a participar en una protocolo diseñado para evaluar la correlación entre los niveles de andrógenos en sangre y las alteraciones que se producen en el flujo y grosor de la capa íntima media de la arteria carótida interna que se llevará a cabo en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, ubicada en el cuarto piso del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional siglo XXI y el servicio de biología de la Reproducción del Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3 del Centro Médico Nacional la Raza, su participación en este protocolo es totalmente voluntaria: Si USTED NO DESEA PARTICIPAR, NO TIENE QUE HACERLO, le suplicamos tomarse el tiempo para leer este documento y manifestar cualquier duda que pudiera surgir, se le informa que usted se encuentra en absoluta libertad de abandonar el protocolo en cualquier momento, si es que así lo desea sin que esto afecte la atención brindada por el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Las mujeres en edad reproductiva con síndrome de ovario poliquístico tienen mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, estos incluyen factores de riesgo controlables como la dislipidemia, la hipertensión, diabetes y obesidad. De hecho, una de cada tres mujeres mueren de enfermedades cardiovasculares y más mujeres mueren de ECV que las cinco causas de muerte. El eco-Doppler es siempre la primera prueba que se debe realizar, ya que es segura, fiable, disponible en la mayoría de los centros sanitarios y no invasiva, por lo que está exenta de riesgos para el paciente.

El objetivo del estudio es identificar si los cambios anatomofuncionales de la arteria carótida interna de paciente con síndrome de ovario poliquístico se asocia al hiperandrogenismo independientemente del índice de masa corporal y la resistencia a la insulina.

Para evaluar los cambios anatomofuncionales de las arterias carótidas internas se me ha explicado que mi participación en el estudio consistirá en permitir o no realización de un ultrasonido doppler de arterias carótidas interna derecha e izquierda, un clamp hiperinsulémico-euglicémico así como también toma de muestra de sangre para determinaciones hormonales.

A su llegada se le realizará una prueba de embarazo en orina y se entregará el resultado, posteriormente se procederá a realizar antropometría que consiste en realizar la medición con una balanza con estadiómetro, de peso y talla, posteriormente medición de cintura y cadera con una cinta no elástica. En un segundo tiempo un ultrasonido doppler de arterias carótidas derecha e izquierda en el cual se empleará un equipo marca Samsung Medison sonosax R3 con transductor lineal de 7.5 a 13 MHz, que se ubicará a cada lado del cuello del paciente, previa aplicación de gel al transductor. Dicha exploración se realizará en una habitación con medidas adecuadas y luz atenuada, para lograr una mejor apreciación de los detalles, con el paciente en decúbito supino sobre una camilla, cuello en extensión y ligeramente rotado, con ambos brazos en supinación, pegados al cuerpo.

Para realizar el Clamp, se le darán dos piquetes para colocar dos catéteres, el primero para sacar sangre y el segundo para administrar glucosa e insulina, el primer catéter se coloca en una venosa

a la altura de la muñeca y se utilizara para toma de muestras de sangre de 0.5cc cada 5 minutos durante 3 horas, y cada 30 minutos de 3 cc para medir insulina. Durante el tiempo que dure el clamp, su mano deberá permanecer envuelta en un cojín caliente que se utiliza con la finalidad de mediciones mas exactas, a través del mismo catéter se le pasará un "suero" con el único objetivo de mantener la vena permeable. El segundo catéter se colocará en el pliegue del codo para administrar una infusión de insulina y una infusión de glucosa, la glucosa y la insulina son sustancias que están normalmente presentes en la sangre y en este estudio se administrarán con el objetivo de evaluar la sensibilidad del cuerpo a la acción de la insulina. Para disminuir el dolor ocasionado por la colocación de ambos catéteres, se adormecerá la piel con una pomada anestésica.

Durante el tiempo del estudio usted deberá permanecer acostada y no podrá levantarse de la cama, en este lapso usted podrá ver televisión o tomar una siesta. Una vez concluidas las 3 horas se retirará la infusión de insulina y se mantendrá la infusión de glucosa por espacio de 1 a 2 horas más. Durante este tiempo se proporcionara un almuerzo sustancioso (generalmente hamburguesa de pollo o res, papas fritas, refresco y postre) para que no se le vaya a "bajar el azúcar". Una vez que usted haya terminado de comer y que la glucosa se encuentre estable se procederá a retirar ambos catéteres y el estudio habrá terminado. Los riesgos que conlleva el clamp, incluyen: dolor o "moretón" en sitio donde se coloquen lo catéteres. En ocasiones aisladas puede haber una "baja de azúcar", sin embargo este riesgo es mínimo, la cantidad total de sangre extraída será de 40-50ml, lo cual no representa ningún riesgo para su salud

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio.

Los investigadores responsables se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que les plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo todo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto. Los investigadores me han dado la seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven del estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque en algún momento pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

México, D.F. a _____ de _____ de _____, después de haber leído y comprendido este documento, es mi deseo participar en dicho protocolo de investigación:

Nombre y firma de la paciente o de quien autoriza

Nombre y firma del testigo 1

Nombre y firma del testigo 2

b. Anexo 2. Historia clínica

EXPEDIENTE CLÍNICO. ANVERSO. Efecto de una intervención con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 o con magnesio en el perfil inflamatorio, metabólico y hormonal de pacientes con síndrome de ovario poliquístico y obesidad. Ensayo clínico controlado



FECHA: _____

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI

NOMBRE: _____ EXPEDIENTE: _____

EDAD: _____ FECHA DE NACIMIENTO: _____ AFILIACIÓN: _____

OCUPACIÓN: _____ TELÉFONO: _____

Antecedentes Heredo-Familiares:

Antecedentes Personales no patológicos (Incluir: tabaquismo, alcoholismo, alergias)

Medicación previa/medicación actual (Incluir suplementos alimenticios, multivitamínicos, minerales)

Antecedentes gineco-obstétricos

Prueba inmunológica de embarazo (___/___/___): _____

Antecedentes Personales Patológicos

Avenida Cuauhtémoc No. 330, 4to piso, Colonia Doctores, CP 06720, tel. 56-27-69-00 ext. 22483 y 22484

EVALUACIÓN DE ACTIVIDAD FÍSICA. Efecto de una intervención con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 o con magnesio en el perfil inflamatorio, metabólico y hormonal de pacientes con síndrome de ovario poliquístico y obesidad. Ensayo clínico controlado



FECHA: _____

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI

NOMBRE: _____ EXPEDIENTE: _____

Actividad física (Incluir: tipo, evolución, duración, frecuencia, intensidad)

Evolución al mes 3. FECHA: _____

Evolución al mes 6. FECHA: _____

Avenida Cuauhtémoc No. 330, 4to piso, Colonia Doctores, CP 06720, tel. 56-27-69-00 ext. 22483 y 22484

c. Anexo 3. Recordatorio de 24 horas

Recordatorio de 24 hrs. Basal. Efecto de una intervención con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 o con magnesio en el perfil inflamatorio, metabólico y hormonal de pacientes con síndrome de ovario poliquístico y obesidad. Ensayo clínico controlado

Recordatorio de 24 horas

Día y fecha		Descripción del Alimento / Bebida		
Hora	Ocasión	Alimento / Bebida	Cantidad	Ingrediente

Exploración física:

Peso: _____ C. Abdominal: _____

Talla: _____ C. Cadera: _____

TA: _____

Avenida Cuauhtémoc No. 330, 4to piso, Colonia Doctores, CP 06720, tel. 56-27-69-00 ext. 22483 y 22484