



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
UNIDAD DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

NIVELES DE VITAMINA D EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA CLÍNICA DE GNECO ENDOCRINOLOGÍA EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
SUB ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN
PRESENTA:

Investigador Responsable
Dra. Imelda Hernández Marín
Titular del curso de posgrado de Biología de la Reproducción Humana

Asesor Metodológico
Dr. Leobardo Valle Molina

Alumna de Tesis
Dra. Judith Becerra Fragosó
Residente de sexto Año Biología de la Reproducción Humana

Ciudad de México , Agosto de 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

PRESENTACIÓN DE TESIS

TITULO: NIVELES DE VITAMINA D EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA CONSULTA DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

INVESTIGADORES RESPONSABLES: Dra. Judith Becerra Fragoso, Médico residente de sexto año de la subespecialidad de Biología de la Reproducción Humana, Hospital Juárez de México / Dra. Imelda Hernández Marín, Director de Tesis, Médico Adscrito y Jefe del Servicio de la subespecialidad de Biología de la Reproducción Humana, Hospital Juárez de México /Dr. Leobardo Valle Molina, , Asesor metodológico, Médico Adscrito del Servicio de Cardiología.

SERVICIOS PARTICIPANTES: Servicio de Biología de la Reproducción Humana, Consulta de Gineco Endocrinología del Hospital Juárez de México.

CORRESPONDENCIA: Dra. Imelda Hernández Marín. Correo electrónico: marime64@hotmail.com. Dirección: Hospital Juárez de México, Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Gustavo A. Madero, Magdalena de las Salinas, 0776, Teléfono: 5747-7560 Ext: 7414.

Gracias ...

A Dios

Por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, Por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por Brindarme una vida llena de aprendizajes, Experiencia y sobre todo felicidad

A mis amados padres

Por apoyarme en todo momento, por los valores que me han inculcado Y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación En el transcurso de mi vida, sobre todo por ser un Excelente ejemplo de vida

A mis Hermanos y Hermanas

Por ser parte importante de mi vida y representar la unidad familiar Por llenar mi vida de alegría y amor cuando mas lo he necesitado

A mi Esposo Angel

Por creer en mi, por su apoyo incondicional, por su gran Amor y entrega

A mi Familia

Por ser fuente constante de motivación

A mis asesores y profesores

Que en este andar por la vida, influyeron con sus lecciones y experiencias En fórmame como a una persona de bien y preparada Para los retos que pone la vida, A todos y cada uno de ellos

A mis amigos y compañeros

Que me apoyaron y me permitieron entrar en su vida durante estos dos años de convivir dentro y fuera del hospital

A mi querido Hospital Juárez de México

Por abrirme sus puertas, por ser la cuna de mi formación

Judith

ÍNDICE

1. Marco Teórico.....	6
2. Planteamiento del Problema.....	22
3. Justificación.....	23
4. Hipótesis.....	23
5. Objetivo General.....	24
○ Objetivo específico	24
6. Diseño de la Investigación.....	25
7. Material y métodos	25
8. Definición de la Población.....	20
○ Criterios de Inclusión.....	28
○ Criterios de Exclusión.....	28
○ Criterios de Eliminación.....	29
9. Variables.....	29
10. Tamaño de muestra y técnica de muestreo	31
11. Plan de análisis.....	32
12. Consideraciones Éticas	33
13. Resultados.....	34
14. Discusión.....	39
15. Conclusión.....	40
16. Cronograma de Actividades.....	41
17. Bibliografía.....	42
18. Anexos	45
19. Carta de consentimiento informado	46
20. Carta Revocacion de consentimiento	49

HOJA DE AUTORIZACIÓN

DR. JAIME MELLADO ABREGO

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR. VICTOR MANUEL FLORES MÉNDEZ

JEFE DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN

JEFE DE SERVICIO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR. LEOBARDO VALLE MOLINA

ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

Estudio aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Juárez de
México

2. MARCO TEÓRICO.

2.1. Síndrome de ovario poliquístico.

2.1.1. Definición.

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), inicialmente descrito por Stein y Leventhal en 1935 (1), es considerada la endocrinopatía mas frecuente en mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia de 6 a 10% alcanzando el 15% con base a los criterios diagnóstico (2). La expresión del Síndrome de ovario poliquístico (SOP) está caracterizado por hiperandrogenismo ó hiperandrogenemia, disfunción ovulatoria y ovarios poliquísticos por ultrasonografía (2,3) Tabla 1 . En el 2012, en donde se reunieron los Institutos Nacionales de Salud (NIH, National Institutes of Health), en donde decidieron mantener los criterios de Rotterdam en el 2003 como diagnóstico y clasificar el SOP en fenotipos de acuerdo a sus características clínicas y bioquímicas Tabla 2.

Fenotipo	Características
1	Hiperandrogenemia o Hiperandrogenismo + disfunción ovulatoria (HA + DO)
2	Hiperandrogenemia o Hiperandrogenismo + morfología de ovarios poliquísticos (HA + MOP)
3	Disfunción Ovulatoria + Morfología de ovarios poliquísticos (DO + MOP)
4	Hiperandrogenemia o hiperandrogenismo + Morfología de ovarios poquiticos (HA + MOP)

2.1.2. Fisiopatología

La resistencia a la insulina, se desarrolla por una alteración intrínseca a nivel post receptor, por lo que se produce una incapacidad para utilizar la glucosa por los tejidos blancos periféricos, lo que produce hiperinsulinemia e hiperinsulinismo tratando de compensarlo. En las mujeres con síndrome de ovario poliquístico existe una resistencia a la insulina en el tejido adiposo y muscular esquelético, el ovario continúa siendo sensible a la acción de la insulina. La hiperinsulinemia desempeña un papel patogénico esencial en el síndrome de ovario poliquístico por los siguientes mecanismos:

- A nivel hepático reduce la producción de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) así como de la proteína legadora de factor de crecimiento similar a la insulina -1 (IGF-1BP), con lo que aumentan las concentraciones circulantes de andrógenos y IGF libre. Por lo tanto estimula la producción de andrógenos por las células de la teca y el estroma ovárico (3)
- Presenta acción sobre el ovario de forma directa a través de receptores propios ejerciendo una acción estimulante de la producción de andrógenos a través del aumento de la actividad de la P45017c (3) Lo que ocasiona disrupción del desarrollo y maduración folicular.

2.1.3 Prevalencia

La prevalencia mundial del SOP depende de los criterios con que sea evaluado Tabla 3. Las variaciones en la prevalencia podrán ser explicadas debido a las diferencias étnicas y los criterios utilizados para el diagnóstico de SOP.

Tabla 3 Prevalencia de SOP de acuerdo a distintos criterios a nivel mundial.

Criterios	Prevalencia
NIH * 1990	5-10%
AE-PCOS **	10-15%
ESHRE / ASRM ***	6 -21%

* NIH (Instituto Nacionales de Salud) ** AE-PCOS Androgen Excess & PCOS society) *** ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology) ASRM (American Society for Reproductive Medicine)

De todos los criterios empleados para el diagnóstico de SOP los definidos por los NIH 2012 , extensión de los criterios de Rotterdam 2003, ha demostrado tener un enfoque mas conveniente en la practica clínica.

2.1.4 Patologías asociadas a Síndrome de Ovario Poliquístico

El SOP se asociaran con patologías endocrino metabólicas como son:

2.1.3.1 Obesidad. Su prevalencia en el SOP es de 50% . Las pacientes obesas que presentan SOP presentan alteración en la sensibilidad a la insulina; la obesidad puede ser una fuente adicional para el desarrollo de la resistencia a la insulina, siendo que en estas pacientes presentan hiperandrogenemia más severa, y niveles más bajos de SHBG. La testosterona circulante y dehidroepiandrosterona sulfato total y libre (DHEAS) niveles están elevados en el 50-75% de las mujeres con PCOS, si se utilizan ensayos de alta calidad (6,7).

2.1.3.2 Resistencia a la insulina. Es una suposición común de que todas las mujeres con SOP son resistentes a la insulina. Sin embargo, no todas las mujeres con SOP han documentado resistencia a la insulina por pruebas dinámicas. La prevalencia de la resistencia a la insulina es mayor en los obesos que los pacientes

no obesos. En general, entre el 50% y el 70% de las mujeres con SOP tienen resistencia a la insulina demostrable. Las complicaciones metabólicas de resistencia a la insulina, incluyendo el síndrome metabólico, la dislipidemia y la DM tipo 2 son más altos entre las mujeres con PCOS (4,6).

2.1.3.3 Dislipidemia. Puede ser la anomalía metabólica más común en el SOP, aunque el tipo y el alcance de las anormalidades han variado. La prevalencia de al menos un nivel anormal de lípidos (límitrofe o alto) se aproxima al 70%. Se han observado elevaciones LDL-C en mujeres con SOP(6).

2.1.3.4 Exceso de andrógenos. El exceso de andrógenos se puede identificar de dos maneras, clínicamente se define como hiperandrogenismo y este cuenta como una prevalencia aproximada de 72% en pacientes con SOP y otra forma de detección es bioquímicamente, la cual se define como hiperandrogenemia y ésta cuenta con una prevalencia de aproximadamente 70% cuando se trata de la evaluación del andrógeno Testosterona libre y de 20 a 30% cuando se tratan de la evaluación del andrógeno Dehidroepiandrostenediona sulfato (DHEA-s). (6).

2.1.3.5 Anomalías en Gonadotropinas. El aumento de LH se presenta en alrededor de 70% de mujeres con SOP. La amplitud del pulso y frecuencia induce el doble a triple elevación en la circulación de LH frente a los niveles de FSH. (7)

2.1.5 Diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico.

Se conocen las 3 características clave en el diagnóstico de SOP:

- a. Disfunción Ovulatoria y menstrual
- b. Hiperandrogenismo o Hiperandrogenemia
- c. Morfología ovárica característica por ovarios poliquísticos

No se puede realizar el diagnóstico hasta no excluir otra patología (7)

2.1.5.1 Disfunción Ovulatoria (DO). La DO se puede presentar clínicamente con alteraciones en el patrón menstrual en un 85% de las pacientes que como principal

alteración es oligomenorrea o amenorrea, sin embargo el 30% pacientes con DO la presentaran de forma subclínica, sin alteraciones en el patrón menstrual. La regularidad menstrual no es equivalente a ciclos ovulatorios, existe la posibilidad de que la oligoanovulación se presente en pacientes con polimenorrea o ciclos infrecuentes, aunque es relativamente raro en el 1.5% de las pacientes con SOP. (6)

2.1.5.2 Hiperandrogenemia e Hiperandrogenismo: La hiperandrogenemia se refiere a las concentraciones por arriba de la normalidad. La Testosterona (T) es el andrógeno que con mayor frecuencia se encuentra elevado, total o libre, en casi el 70% de las pacientes con SOP. Otros andrógenos que deben ser tomados en cuenta Androstenediona (A4) y la Dehidroepiandrosterona (DHEA) y Dehidroepiandrosterona Sulfatada (DHEA-s). (6)

El hiperandrogenismo es la expresión clínica de la elevación de andrógenos principalmente representado con Hirsutismo, acné, alopecia androgénica.

2.1.5.2.1 Hirsutismo. Es la Presencia de vello terminal en áreas restrictivas de patrón masculino o zonas dependientes de andrógenos. (6). El hirsutismo se clasifica con la escala de Ferriman-Gallwey que comprende nueve regiones: bigote, submandibular, interescapular, cara interna de antebrazos, tórax superior, abdomen, arena genital, cara interna de los muslos y región lumbar) con puntuación máxima de 4 puntos por región y un total de 39 puntos, para realizar el diagnóstico es por arriba de 8 puntos. (8) **Figura 2**

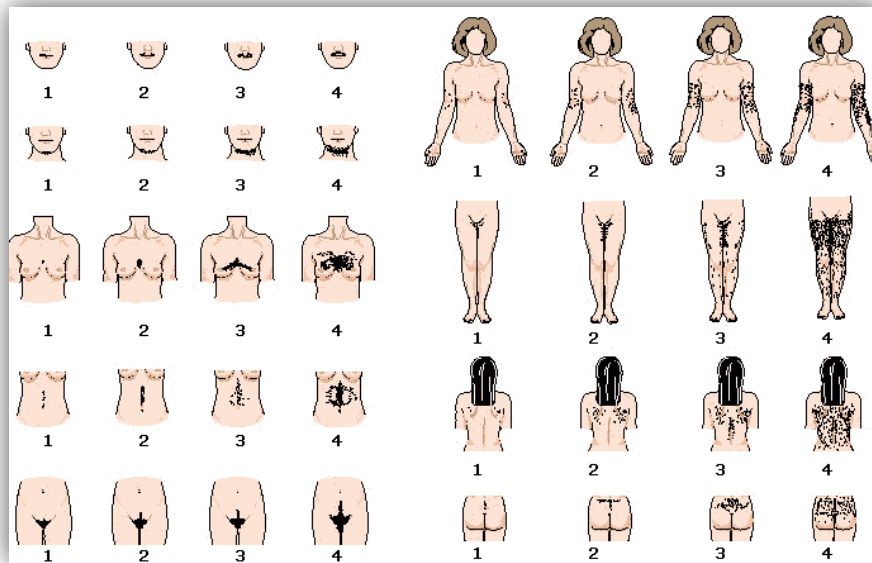


Figura 2 Escala de método visual para la puntuación del crecimiento del vello corporal en las mujeres modificado, reportado por Ferriman y Galwey en 1961. **Fuente:**

Endocrinología Basica 2012

2.1.5.2.2 Acné. Se encuentra presente en el 25% de las pacientes diagnosticadas con SOP. (6)

2.1.5.2.3 Alopecia androgénica. Es la respuesta a la presencia de Andrógenos endógenos en la unidad pilosebácea que puede estar asociado o no a Acné e hirsutismo. En donde la 5 alfa reductasa sintetiza dehidrotestosterona a partir de testosterona en la papila dérmica, el aumento de esa enzima ocasiona la pérdida del cabello. En las pacientes con SOP se presenta en un 5-50% de las pacientes. (6)

2.1.5.3 Morfología Ovárica (ovarios Poliquísticos). En Rotterdam en el 2003 se define como la presencia de 12 o más folículos con diámetro de 2 a 9 mm, en uno o en los dos ovarios o un incremento de volumen mayor o igual a 10 cc en al menos uno de los dos ovarios, tomando en cuenta que estos criterios no pueden ser aplicados si la paciente se encuentra en tratamiento con Hormonales orales, debido a que modifica la morfología

ovárica. La prevalencia de Ovarios poliquísticos es de mas del 80% en pacientes con SOP, sin embargo existen altas tasas de falsos positivos (6).

Para diagnosticar correctamente el SOP, los médicos necesitan excluir otras endocrinopatías que imitan el SOP (4). Estos trastornos incluyen hiperplasia adrenal no clásica, síndrome de Cushing, tumores productores de andrógenos y exceso de andrógenos producido por fármacos. Además, se deben descartar la disfunción ovulatoria por otras causas, incluida la disfunción tiroidea y la hiperprolactinemia, así como el embarazo en mujeres en edad reproductiva (2)

Tabla 1 Criterios Diagnostico de Síndrome de ovario Poliquistico (3)

	Instituto Nacional de Salud 1990	Rotterdam 2003	Sociedad de Exceso de Andrógenos y SOP 2009
<i>Criterios</i>	1) Hiperandrogenismo 2) Oligo - anovulación	1)Hiperandrogenismo 2)Oligo - anovulación 3)Ovarios Poliquisticos por USG	1)Hiperandrogenismo 2)Difusión ovulatoria (oligo - anovulación u ovarios poliquisticos)
<i>Diagnostico</i>	Ambos criterios	2/3 Criterios	Ambos criterios
<i>Prevalencia</i>	6-8 %	15-25%	10-15%

Fuente: Practice, C. (2016). Polycystic Ovary Syndrome. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1514916>

De todas los criterios para diagnostico de SOP, la definición de NIH 2012, (extensión de los criterios de los Rotterdam 2003), ha demostrado ser el enfoque más conveniente en la práctica clínica. (4,5,6)

2.2 Resistencia a la Insulina

2.2.1 Acciones de la Insulina

La insulina es la principal hormona anabólica y anti catabólica en el ser humano. Los principales efectos metabólicos de la insulina afectan al músculo al tejido adiposo y al hígado. (9)

En el músculo esquelético, la insulina estimula la captación de glucosa, que se dirige hacia la síntesis de glucógeno. Además, la insulina estimula la captación y el transporte de aminoácidos en el músculo y su incorporación a proteínas. También facilita la captación transcelular de ácidos grasos no esterificados en el músculo esquelético, en el hígado y en tejido adiposo, estimulando la síntesis de triglicéridos en estos tejidos. (10)

El tejido adiposo es un órgano de síntesis muy activo, siendo el principal tejido con actividad lipolítica, por lo tanto, con capacidad de liberar ácidos grasos a la circulación sistémica. La insulina también ejerce un efecto antilipolítico el cual representa el 90% del impacto fisiológico de esta hormona.

El metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas está regulado e integrado en el organismo.

Cuando la glicemia en sangre, es transferida a los tejidos, como músculo esquelético y cardíaco, tejido adiposo y otros, cuyo transporte al interior es facilitado por la hormona insulina, mientras que en otros tejidos (sistema nervioso) es trasladada al interior de las células (neuronas) sin la intervención de la insulina (difusión transgradiente). El transporte es facilitado (difusión – facilitación) por una familia de proteínas (glucotransportadoras) que entran y salen varias veces a través de la membrana celular. La localización, denominación y funciones de estas proteínas son diferentes para cada uno de sus siete miembros identificados.

La insulina aumenta de manera muy rápida el transporte de glucosa como consecuencia del rápido incremento de las proteínas glucotransportadoras GLUT4 en la superficie de

células musculares y de adipocitos, proceso defectuoso en la mayor parte de las situaciones de resistencia a la insulina. (9)

2.2.2 Mecanismos moleculares de acción de la insulina

La insulina es una hormona sintetizada en las células Beta pancreáticas y secretada a circulación sistémica para poder unirse al receptor de la insulina que se encuentra la superficie celular de los tejidos diana. Los receptores de insulina son proteínas heterotetramérica compuesta por dos subunidades alfa idénticas extracelulares y dos subunidades beta transmembrana también idénticas entre si y unidas por puentes disulfuro.

Figura 3 (10,12)

Las unidades alfa contienen los sitios de unión de la insulina. Tras la unión insulina-receptor, la sub unidad beta se autofosforila, produciendo un aumento de la actividad catalítica tirosinacinasas de esta que a su vez, fosforila diversos sustratos proteicos endógenos que son denominados, Insulin receptor substrate-1 (IRS-1), IRS-2, IRS-3, IRS -4 , GAB 1 , Cbl y Shc, que su principal papel es actuar como proteínas intracelulares de anclaje para otras proteínas y estimular una serie de cascadas de reacciones de fosforilación y desfosforilación catalizada por enzimas como la fosfatidilinositol-3-quinasa, o por enzimas quinasa asociadas a microtubulos (MAP) con la consiguiente consecución de acontecimientos producidos por la acción de la insulina, como son el transporte de la glucosa al interior de la célula (acción rápida), síntesis de glucógeno, síntesis proteica, síntesis de ácidos grasos (acción intermedia), crecimiento celular, transcripción y expresión génica (acciones tardías). (10, 12)

2.2.3 Mecanismos moleculares responsables de la resistencia a la insulina (RI)

Los mecanismos por los que aparece la RI son múltiples y están relacionados con la variabilidad individual, se clasificaran según el nivel topográfico.

- a. Pre receptor, antes de la unión insulina –receptor
- b. Receptor en la unión insulina-receptor
- c. Post receptor, tras la unión de insulina-receptor

La Pre receptor y la receptor se deben a anticuerpos, proteínas neutralizantes, que van a interferir con el contacto entre la insulina y su receptor celular (anticuerpos anti insulina).

(12)

Los defectos Post-receptor son los principalmente implicados en situaciones patológicas (obesidad, Diabetes Mellitus tipo 2) y se asocian a las siguientes alteraciones.

1. Defecto en las vías de transmisión de señales generadas tras la unión de la insulina al receptor, como alteraciones en la actividad del receptor de la insulina, en la activación de proteínas ISR.
2. Antagonismo de la acción de la Insulina por adipocitocinas derivadas del tejido adiposo como son la leptina, el TNF-alfa, la resistina, adiponectina o la proteína acrp30, que tienen efectos paracrinos y autocrinos, que pueden modular la actividad de otros tejidos sensibles a la insulina.
3. Antagonismo por niveles elevados de ácidos grasos no esterificados y / o ácidos grasos libres.
4. Resistencia a la insulina y factor genético, genotipo ahorrador fue citado por Neel en donde esta integrado por determinados genes que podrían conferir la susceptibilidad individual o el tipo étnico, la hipótesis del genotipo ahorrador propone que la selección genética habría favorecido a aquellos con los que se logra una conservación energética óptima que permita a los organismos individuales sobrevivir en periodos de hambre.

5. Aumento de estrés oxidativo el cual es asociado a disfunción endotelial precoz en la obesidad, DM tipo 2 , inhibe la señalización del receptor de la insulina y reduce la efectividad de su acción, promoviendo o potenciando la resistencia a la insulina.
6. Patologías asociadas a una producción inapropiada de determinadas hormonas contra reguladoras opuestas a la acción de la insulina, como la hormona del crecimiento, catecolaminas.

El exceso de depósito de grasa en el compartimento intra abdominal parece ser el primer momento en la inducción de la Resistencia a la insulina, a través de un flujo excesivo de ácidos grasos no esterificados al hígado, que resulta de la inefectiva acción antilipolítica de la insulina y a su vez perpetúa la resistencia. (12)

2.2.4 Métodos Diagnóstico de Resistencia a la insulina

Existen métodos directos de diagnóstico , que precisan toma de múltiples muestras, costosos, complicados y de difícil aplicación en poblaciones grandes, esta es la causa de utilizar métodos indirectos a través de modelos matemáticos, que expresan las alteraciones metabólicas producidas en la resistencia a la insulina.

2.2.4.1 Métodos Directos

2.2.4.1.1 Pinzamiento o Clamp euglucémico hiperglucémico,(CEH) se considera el Gold estándar y el patrón de los métodos que cuantifican la sensibilidad a la insulina in vivo. Esta técnica se basa en la administración por vía intravenosa de una cantidad constante de insulina (previamente establecida) y una cantidad variable de glucosa, con el objetivo de mantener la glucemia del individuo en un cifra prefijada (euglucemia pinzada). La cantidad de glucosa administrada se estima mediante un algoritmo matemático, que tiene en cuenta

las concentraciones glucémicas precedentes. La medida básica de CEH es el valor M , que es el promedio de glucosa infundida al sujeto e los 20 minutos de la prueba, una vez alcanzado el estado estacionario. El valor M representa la sensibilidad a la insulina. (13)

2.2.4.1.2 La prueba de supresión pancreática este método es diseñado para cuantificar la sensibilidad a la insulina que consiste en suprimir la secreción de esta mediante la administración de fármacos. El protocolo consiste en la administración por vía intravenosa de una cantidad constante de glucosa e insulina, así como de propanolol y epinefrina o bien somatostatina, es un procedimiento complicado y poco reproducible en la practica clínica.

2.2.4.2 Métodos indirectos

2.2.4.2.1 Valores plasmáticos de insulina en ayunas. Es considerado un método simple sin embargo tiene una sensibilidad muy baja.

2.2.4.2.2 Homeostasis model assessment (HOMA) y su similar Continuos infusión of glucose with model assessment (CIGMA) (15,16)

Ambas técnicas están basadas en modelos matemáticos denominados estructurales. El HOMA como el CIGMA, proporciona una medida semicuantitativamente de la sensibilidad a la insulina , de esa manera que in sujeto delgado sano tendrá, de promedio, una sensibilidad a la insulina igual a uno y una función de la célula beta del 100%. (15)

Los resultados de estos modelos proporcionan nomogramas en los que a cada par de valores de glucemia e insulinemia le corresponden otros dos de sensibilidad a la insulina y de funcionamiento de la célula beta. En el HOMA, los valores de glucemia e insulinemia se obtienen después de una noche de ayuno (tres determinaciones consecutivas a intervalos de 5 minutos). En el CIGMA, el protocolo experimental es más complejo y requiere la infusión intravenosa de una cantidad constante de glucosa durante una o dos horas. Los

resultados obtenidos por diversos autores, en comparación con los del CEH, han sido buenos ($r = 0,88$ para el HOMA y $r = 0,81$ para el CIGMA). (17,18)

El índice de HOMA utiliza la formula descrita por Matthews et. al. Insulinemia (microU/ml) * (glucemia (mmol/l) / 22.5, siendo el punto de corte para definir resistencia a la insulina el percentil 75. (17,18)

HOMA = Glucosa (mg/dl) * Insulina (uU/ml) / 405 en donde el punto de corte para población latina es 2.5

2.2.4 Resistencia a la insulina y el Síndrome de Ovario Poliquístico

El SOP se asocia con frecuencia a la RI y se considera que la insulina es esencial en la génesis del SOP. Estudios recientes han encontrado que el 31-35% de estas pacientes presenta intolerancia oral a la glucosa y del 7,5% al 10% presenta diabetes mellitus en la tercera década de la vida. Del 50 al 80% de las mujeres con SOP son obesas, con lo que se podría pensar que la RI que presentan es secundaria la obesidad, sin embargo, afecta también a las pacientes con índice de masa corporal normal. (19)

La asociación de RI e hiperandrogenismo también se apoya en la prevalencia elevada de DM tipo 2 en los familiares de las pacientes afectadas de SOP, lo que sugiere además una predisposición genética.(19)

2.3 Vitamina D

La Vitamina D es una Hormona esteroidea, su precursor el 7-dehidrocolesterol es un intermediario normal, en la vía de colesterol que se encuentra presente en piel, la radiación UV-B induce la conversión de 7-dehidrocolesterol a provitamina D₃ que isomería espontáneamente al colecalciferol (Vitamina D₃) (La vitamina D y la fertilidad: una revisión sistemática), La vitamina D₃ se libera en la circulación y es transportada por la proteína de unión a vitamina D (VDBP), aproximadamente el 80-90 % se deriva de la producción de luz solar inducida por la piel. Una pequeña cantidad de vitamina D del cuerpo deriva de la dieta y/o suplementos estos pueden derivar de plantas u hongos que contienen ergocalciferol (vitamina D₂) aceite de hígado de bacalao que contiene vitamina D₃.

2.3.1 Metabolismo y Síntesis de la Vitamina D

La vitamina D que es ingerida por la dieta o captada de la piel se metaboliza en el hígado por la enzima 25-hidroxilasa (codificada por CYP2R1) a 25 D OH, que se utiliza para determinar el estado de la vitamina D, la cual es metabolizada en los riñones por la enzima 1-hidroxilasa a su forma activa, 1,25-hidroxivitamina D₃ (1,25 OH), las acciones biológicas de la vitamina D están mediada por el receptor de la vitamina D (VDR) que se distribuye a través de diversos tejidos, incluyendo las glándulas paratiroides, esqueleto, riñón, intestino, ovario, endometrio, mama, próstata, testículo, placenta, tejido adiposo, célula B pancreática y sistema inmunológico (10).

La vitamina D se une al VDR nuclear, esto a su vez se une al elemento de respuesta a la vitamina D que se encuentra en las regiones promotoras de los genes diana (10).

Esta vía metabólica de formación del complejo activo de vitamina D evitar concentraciones tóxicas para el organismo.

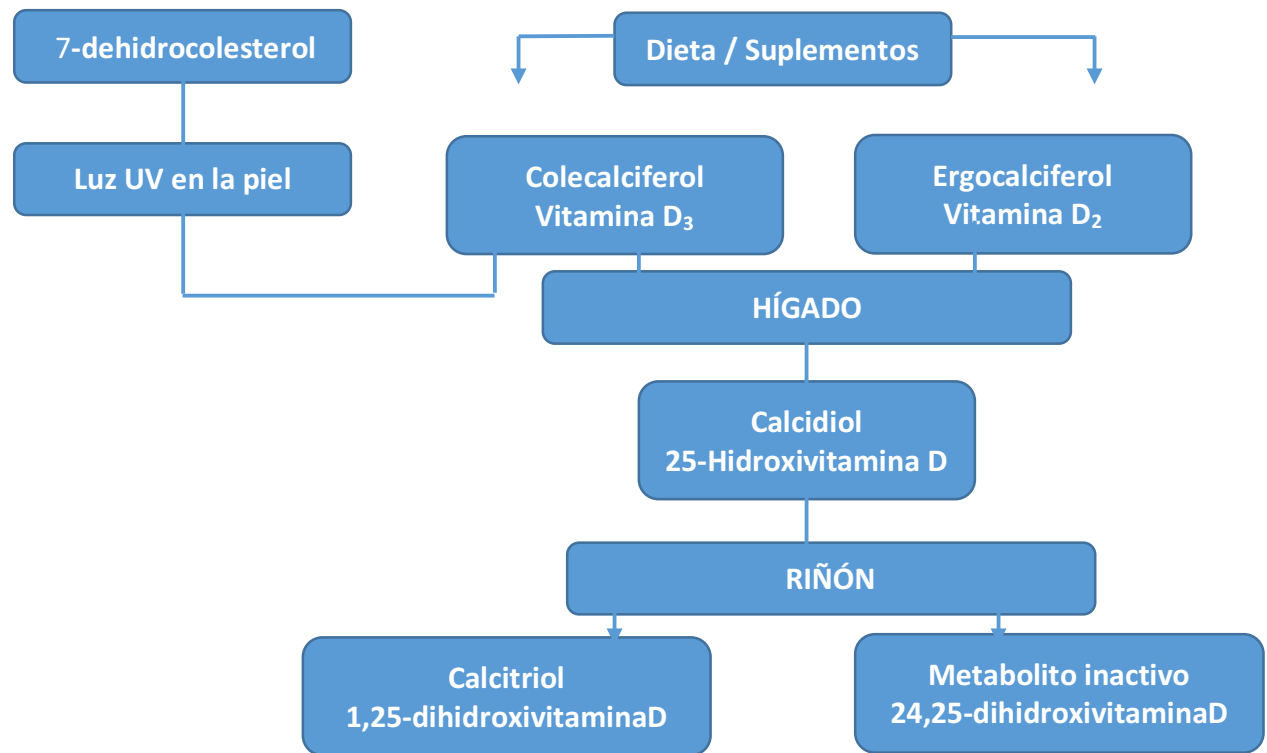


Figura 1 Metabolismo y síntesis de vitamina D

2.3.2 Valores Normales de Vitamina D

El Calcidiol dada su vida media de 3-4 semanas, es la sustancia mas utilizada y recomendada en la practica habitual para determinar las concentraciones de vitamina D. Sin embargo, todavía no existe consenso sobre los valores de calcidiol para definir deficiencia de vitamina D, Hasta hace unos años, se utilizaban de manera prácticamente generalizada los criterios de Lips, que definían la hipovitaminosis D como las concentraciones de calcidiol 50 nmol/L. Datos recientes apoyan que concentraciones de calcidiol de 75-80nmol/L permiten conseguir una mayor supresión de la parathormona (PTH), una mayor absorción intestinal de calcio y una mayor densidad mineral ósea (Tabla 2).

Tabla 2 Definiciones de Hipovitaminosis D

Definiciones	
LIPS, IOM	
Suficiencia	Mayor de 75 mmol/L o 30 ng/mL
Deficiencia	Calcidiol Menor o igual 40 mmol/L o 20 ng/ml
Insuficiencia	Calcidiol 52-73 mmol/L o 21-29 ng/mL
Endocrine Society Sociedad de Endocrinología	
Hipovitaminosis D	Calcidiol menor o igual 75 mmol/L o 30 ng/mL

Calcidiol (25-Hidroxivitamina D), **IOM** (Institutes of Medicine)

2.3.3 Vitamina D y Síndrome de Ovario Poliquístico

El SOP se asocia con trastornos reproductivos y cardiometabólicos incluyendo obesidad, resistencia a la insulina y Diabetes mellitus tipo 2, niveles bajos de vitamina D se asocian de manera similar con el aumento de obesidad y trastornos cardiometabólicos.

Existe cierta evidencia que sugiere que la vitamina D deficiente podría estar involucrada en la patogénesis de la resistencia a la insulina, síndrome metabólico en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico (11, 12), Existen estudios que correlacionan niveles bajos de 25 OH D se encuentran asociados a pacientes con síndrome de ovario poliquístico y a resistencia a la insulina. Estos hallazgos sugieren que la vitamina D juega un papel importante en la resistencia a la insulina y particularmente en las pacientes con SOP. Esta idea es apoyada por el hecho de que el receptor de la vitamina D (VDR) regula más de 3%

del genoma humano, incluyendo genes que son cruciales para el metabolismo de la glucosa (20, 21)

2.3.4 Papel de la Vitamina D en la secreción de insulina

Existen receptores específicos de la vitamina D (VDR) en la célula Beta pancreática, la expresión de la enzima 1- α hidroxilasa en la célula beta pancreática la cual va a realizar la conversión de 25 OH vitamina D en 1-25 OH vitamina D que es el metabolito activo y que a su vez va activa directamente la transcripción del gen del receptor de la insulina humana, se activa el proliferador de peroxisomas receptor- δ el cual estimula la expresión del receptor de insulina y así mejora el transporte de glucosa mediada por insulina. Se van a expresar el receptor de vitamina D a nivel muscular esquelético humano y en tejido adiposo, que son los principales determinantes de la sensibilidad a la insulina en forma periférica (23).

La vitamina D se encuentra deficiente en presencia de parathormona (PTH) elevada que a su vez eleva el calcio intracelular, la elevación sostenida de calcio intracelular puede inhibir desde la sensibilidad del calcio intracelular, la célula beta pancreática depende de un aumento del calcio intracelular agudo para la secreción de insulina, se ha reportado que la PTH se encuentra inversamente asociada con la sensibilidad a la insulina. (23).

3. Planteamiento del problema

El SOP es el trastorno endocrino más frecuente en las mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia de 5-10% en base a los criterios de Rotterdam 2003. El síndrome de ovario poliquístico cursa con resistencia a la insulina, obesidad y alteraciones en el metabolismo de los lípidos. La literatura actual reporta niveles bajos de vitamina D están presentes en pacientes con SOP y RI.

NIVELES DE VITAMINA D EN PACIENTE CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA CLÍNICA DE GINECO ENDOCRINOLOGÍA EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

- Las pacientes portadoras de Síndrome de ovario Poliquístico se relaciona con niveles bajos de vitamina D con una prevalencia de 67 – 87%,¹
- La adición de comorbilidades como el Síndrome metabólico, la obesidad y Diabetes Mellitus tipo 2 aumento la prevalencia de un 87 % a un 90%.
- En el mundo se han realizado estudios relacionados con niveles bajos de vitamina D en pacientes con SOP y RI, encontrando beneficios al suplementar la dieta de estas pacientes con preparados de vitamina D. TABLA.

ESTUDIO	N=	Nivel de 25 OHD Pre ng/ml	Intervención	Duración de la intervención	Nivel de 25 OHD post ng/ml	Diseño de estudio
Kolsa et al ¹	15	15.2 +/- 7.2	1 Microgramo/día	3 meses	28.6 +/- 6.6	Un solo brazo
Selimoglu et al ²	11	16.9 +/- 16	300,000 UI Dosis Única	3 semanas	37.1 +/- 14.6	Un solo brazo
Wehr et al ³	45	28.0 +/- 11.0	20, 000 UI semana	24 semanas	52.4 +/- 21.5	Un solo Brazo
THys-Jacobs et al ⁴	13	11.2 +/- 6.9	1500 mg de Carbonato de calcio día y 50 000 UI semana	6 meses	30 - 40	Un solo brazo

En todos los estudios presentaron mejoría en cuanto, niveles de glucosa, insulina, recuperación del patrón menstrual.

Por lo tanto surge pregunta de investigación:

¿Cuáles son los niveles de vitamina D en pacientes con síndrome de Ovario Poliquístico y Resistencia a la insulina en la población que asiste a la clínica de Gineco-endocrinología en el Hospital Juárez de México?

4. Justificación

En el mundo se han realizado estudios relacionados con niveles de vitamina D en pacientes con SOP sin embargo en México no contamos con estudios suficientes que relacionen los niveles de vitamina D con SOP y con Resistencia a la insulina.

La información derivada de estudios observacionales sobre la asociación del SOP y sus componentes con la hipovitaminosis D apoya la existencia de una estrecha relación entre 2 procesos muy prevalentes en la población general y que condicionan un mayor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2. En este contexto, aun en ausencia de causalidad bien definida, por la elevada prevalencia y la estrecha relación, la hipovitaminosis D podría considerarse un elemento más del Síndrome de Ovario Poliquístico y podría justificar la inclusión de la determinación de la vitamina D en la evaluación de los pacientes con Síndrome de Ovario poliquístico + Resistencia a la insulina para poder suplementar la dieta de las pacientes.

5. Pregunta de Investigación

¿Cuál es el nivel de la Vitamina D en pacientes con síndrome de ovario poliquístico con resistencia a la insulina en la consulta externa de Biología de la Reproducción en el Hospital Juárez de México?

6. Objetivos

6.1 General

Establecer los niveles de vitamina D (25 Hidroxivitamina D) en pacientes con Síndrome de ovario poliquístico y resistencia a la insulina en la población atendida en el servicio de Biología de la Reproducción Humana del hospital Juárez de México

6.2 Específicos

- Evaluar la relación que hay entre niveles de vitamina D y resistencia a la insulina en paciente con síndrome de ovario poliquístico.

7. Material y Métodos

Tipo de estudio

Se llevara acabo un estudio:

- Observacional
- Descriptivo
- Transversal

Previa aprobación por los comités de investigación y Bioética del Hospital Juárez de México.

Se incluirán en el estudio a todas las pacientes de 20 a 40 años de edad en quienes se realizo el diagnostico de Síndrome de Ovario Poliquístico de acuerdo a lo establecido en los criterios de Rotterdam 2003. Se tomara valores séricos de Glucosa e insulina para determinar HOMA-IR como parámetro objetivo de resistencia a la insulina tomando como punto de corte para ser positivo mayor de 2.5.

A las pacientes se les realizara historia clínica completa, exploración física completa incluyendo somatometria, calculo de índice de masa corporal (IMC) para su clasificación de acuerdo a la organización mundial de la salud, signos vitales, escala de Ferriman Galwey (valorando 9 puntos anatómicos considerándose positiva para hirsutismo con un puntaje igual o mayor a 8). Se realiza exámenes de laboratorio, colesterol, colesterol de alta densidad, colesterol de baja densidad, triglicéridos, Glucosa, insulina, así como concentraciones séricas de perfil de Andrógenos basal en ayuno, incluyendo Testosterona total (TT), Testosterona libre (TL), Delta 4 androstenediona ($\Delta 4A$), dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato dehidroepiandrosterona (DHEA-s).

Se solicitara Ultrasonido endovaginal o pélvico basal como protocolo diagnostico, con la finalidad de determinar la morfología ovárica.

Se realizara determinación de Prolactina, Hormona estimulante de la tiroides (TSH), y 17 alfa hidroxiprogesterona ($17\alpha OHP$), con el fin de descartar otras endocrinopatías.

7.1 Método de Análisis de Vitamina D

El ensayo ADVIA Centaur Vitamin D Total (VitD) es una prueba de diagnóstico *in vitro* para la determinación cuantitativa de 25 (OH) vitamina D total en suero y plasma (con EDTA, heparina de litio, heparina de sodio) humanos utilizando los sistemas ADVIA Centaur y ADVIA Centaur XP. El ensayo ADVIA Centaur VitD está diseñado para su uso como ayuda en la determinación de suficiencia de vitamina D.

7.1.1 Principios del análisis

El ensayo ADVIA Centaur VitD es un inmunoensayo competitivo de anticuerpos de un paso de 18 minutos que utiliza un anticuerpo monoclonal de ratón anti-fluoresceína unido de forma covalente a partículas paramagnéticas (PMP), un anticuerpo monoclonal de ratón anti-25(OH) vitamina D marcado con éster de acridinio (AE) y un análogo de la vitamina D marcado con fluoresceína.

Existe una relación inversa entre la cantidad de vitamina D presente en la muestra del paciente y la cantidad de unidades relativas de luz (RLUs) detectadas por el sistema.

7.1.2 Recolección y manipulación de las muestras

El instituto estadounidense sobre normas de laboratorio Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ha elaborado las siguientes recomendaciones para la manipulación y el almacenamiento de muestras de sangre:

Recolección de muestras

- Todas las muestras de sangre deben recolectarse de acuerdo con las precauciones universales de venopunción. Todas las muestras deben manipularse como si pudieran transmitir enfermedades.
- Para este ensayo se recomienda utilizar muestras de suero y plasma (con EDTA, heparina de litio, heparina de sodio) humanos.
- Dejar que las muestras coagulen adecuadamente antes de la centrifugación.
- Mantener los tubos tapados y en posición vertical en todo momento.
- Una vez recogidas las muestras, éstas deben analizarse lo antes posible.
- No deben utilizarse muestras que hayan estado almacenadas a temperatura ambiente durante más de 24 horas.
- No utilizar muestras con contaminación microbiana evidente.

Conservación de las muestras

- Si el ensayo no se completa en el transcurso de 24 horas, tapar bien las muestras y refrigerarlas a una temperatura entre 2 y 8°C durante un máximo de 7 días. Las muestras pueden almacenarse en el coágulo hasta 6 días.
- Si las muestras no se analizan en el transcurso de 7 días, congelarlas a una temperatura inferior o igual a -20°C.
- Las muestras pueden congelarse hasta 4 veces y deben mezclarse perfectamente después de descongelarlas.
- No almacenar las muestras en congeladores con mecanismo antiescarcha.

Se realizara en el laboratorio central del Hospital Juárez de México con un costo mínimo de 85 peso y máximo de 648 pesos de acuerdo al nivel socioeconómico otorgado por trabajo social.

8. Criterios de Selección

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Pacientes de 20-40 años con diagnóstico de SOP por los criterios de Rotterdam 2003	Pacientes fuera del rango de edad
Pacientes con diagnóstico de Resistencia a la Insulina con fórmula HOMA	Pacientes que no cuenten con el diagnóstico de Resistencia a la insulina
Pacientes que deseen entrar al estudio	Pacientes que no deseen entrar al estudio
Pacientes sin enfermedad sistémica que se encuentre asociada a Hipovitaminosis D como: enfermedad tiroidea sin tratamiento, Insuficiencia Renal, cáncer, enfermedad Inflamatoria intestinal, asma y trastornos de la alimentación.	Pacientes con diagnóstico de enfermedad tiroidea sin tratamiento, Insuficiencia Renal, cáncer, enfermedad Inflamatoria intestinal, asma y trastornos de la alimentación, diabetes mellitus, enfermedad tiroidea sin tratamiento, o cualquier otra enfermedad sistémica

9. Criterios de eliminación

- Mujeres que cuenten con estudios incompletos

10. Definición de Variables

Denominación	Tipo de Variable	Definición	Indicador	Nivel de Medición
Vitamina D (25-OH D)	Cuantitativa continua	Cantidad de 25 Hidroxipolivitamina D en sangre periférica	Suficiente 30 ng/ml Deficiente 20 ng/ml Insuficiente 21-29 ng/ml	Continua
Edad	Cuantitativa continua	Cantidad de años que tiene de vida un individuo, cumplidos a la fecha de la realización del estudio	Se expresa en años cumplidos	Discreta
Índice de Masa Corporal (IMC)	Cuantitativa continua	Indicador antropométrico del estado nutricional de la población	Se obtiene de la relación entre el peso expresado en kilogramos sobre el cuadrado de la talla Normal 18.5-24.9 Sobrepeso 25-29.9 Obesidad Grado I 30-34.9 Obesidad Grado II 35-39.9 Obesidad grado III mayor a 40	Ordinal
Peso	Cuantitativa Continua	Es la Fuerza que ejerce la gravedad sobre un cuerpo determinado	Medición en Kilogramos obtenido por pesaje en balanza.	Continua
Talla	Cuantitativa continua	Distancia que existe entre el vertex y el plano de sustentación	Medición obtenida en centímetros	Continua
Circunferencia abdominal	Cuantitativa continua		Normal menor de 88 cm	Continua
Hirsutismo	Cuantitativa continua	Exceso de vello terminal con patrón masculino	Medida por la escala de Ferriman-Gallwey	Dicotómica
Acné	Cualitativa	Patología Propia de las glándulas sebáceas como manifestación clínica de SOP	Grados de severidad	Ordinal
Disfunción ovárica	Cualitativa	Alteración del ciclo menstrual	Expresada según alteración de la frecuencia, cantidad y duración	Dicotómica
Perfil Andrógenos	Cuantitativa continua	Prueba de laboratorio Utilizada para medir cantidad sérica de Andrógenos	Variabes medidas de acuerdo a parámetros normales	Continua
Triglicéridos	Cuantitativa continua	Formados por moléculas de glicerolesterificado con 3 ácidos grasos	Valor ideal menor a 150 mg/dl	Continua
HDL	Cuantitativa continua	Partículas caracterizadas por su alto contenido de	Valor normal mayor a 50 mg/dl	Continua

NIVELES DE VITAMINA D EN PACIENTE CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA CLÍNICA DE GINECO ENDOCRINOLOGÍA EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

		fosfolípidos. Sus proteínas se encargan de transportar el colesterol de la sangre y los tejidos al hígado y facilitar su eliminación		
Glucosa	Cuantitativa continua	Monosacárido soluble en agua presente en la sangre y en consecuencia, en cada una de las células del organismo	Valor normal en ayunas menor a 100 mg/dl	Continua
Insulina	Cuantitativa continua	Hormona segregada por célula B páncreas que regula la cantidad de glucosa en sangre	Valor normal Menor a 15 mU/ml	Continua
HOMA	Cuantitativa continua	Índice determinado de resistencia a la insulina.	Valor obtenido por la fórmula $\frac{\text{Glucosa} \times \text{Insulina}}{405}$ Valor normal menor 2.5 Resistencia a la insulina mayor de 2.5	Continua
Criterio ecográfico de SOP	Cualitativa continua	Evaluación del patrón ecográfico ovárico en ultrasonido basal (3-5 día de ciclo)	Variable medida de acuerdo a volumen ovárico, número de folículos	Dicotómica

11. Tamaño de muestra y técnica de muestreo

El tamaño mínimo de la muestra se calculó de acuerdo con la fórmula

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2}$$

Dónde:

n = Tamaño muestral

Z_{α}^2 = Nivel de significancia 1.96 (95%)

p = Proporción de Pacientes con Síndrome de Ovario poliquístico con Resistencia a la insulina 0.85 (85%) (24)

q = 1-p 1-0.85 = 0.15

d = Precisión relativa que se requiere para el estudio (9% \approx 0.09) 0.0081

$$n = \frac{1.96^2 \times 0.85 \times 0.15}{0.09^2} = 60.46$$

Considerando el 20%

El tamaño mínimo de muestra considerando el 20% de pérdida será 72

Tipo de muestreo: Muestreo no probabilístico consecutivo.

12. Plan de analisis

La recopilación de la información, se sometió a revisión y codificación; este proceso fue responsabilidad del investigador, esto con la finalidad de disminuir la variabilidad y lograr un mejor control sobre la calidad de los datos. Se elaboró la base de datos y se realizó el análisis utilizando el paquete estadístico SPSS versión 20.

12.1 Análisis univariado

Se consideraron las variables cualitativas y se expresaron como frecuencias absolutas y relativas; de la misma forma con las variables cuantitativas (edad, Índice de masa corporal) se realizó prueba de normalidad y se obtuvieron medidas de tendencia central y de dispersión. Se estimaron prevalencias puntuales con intervalos de confianza al 95%.

13. Consideraciones Éticas

Con base al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, Título segundo “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, Capítulo I: Artículo 16, en este estudio se debe proteger la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándose sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice. Artículo 17, Fracción I, ésta investigación fue de “Investigación sin riesgo”, ya que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. Los resultados de la investigación se han de proporcionar al responsable del programa para implementar las medidas de control necesarias.

Debido a que los datos recolectados fueron utilizados únicamente con fines estadísticos, se garantizó la confidencialidad de la información.

14. Resultados

Inicialmente, se calculó la media \pm desviación estándar (SD) para las variables continuas y frecuencias para las variables categóricas para mostrar características de la población.

Se estudiaron 86 pacientes en el periodo de Marzo de 2017 a Marzo 2018 en la consulta externa de Biología de la Reproducción Humana Clínica De Gineco-endocrinología del Hospital Juárez de México.

La edad media fue de 27.70, el 61.6% de los pacientes eran residentes del Estado de México, 32.6 % residentes de la Ciudad de Mexico, 4.6% foraneos y 1.2% fuera del país.

El IMC la media fue de 29.05. En la tabla 1 se muestran las características generales de la población de estudio. Tabla 1.

TABLA 1 Características de la población estudiada

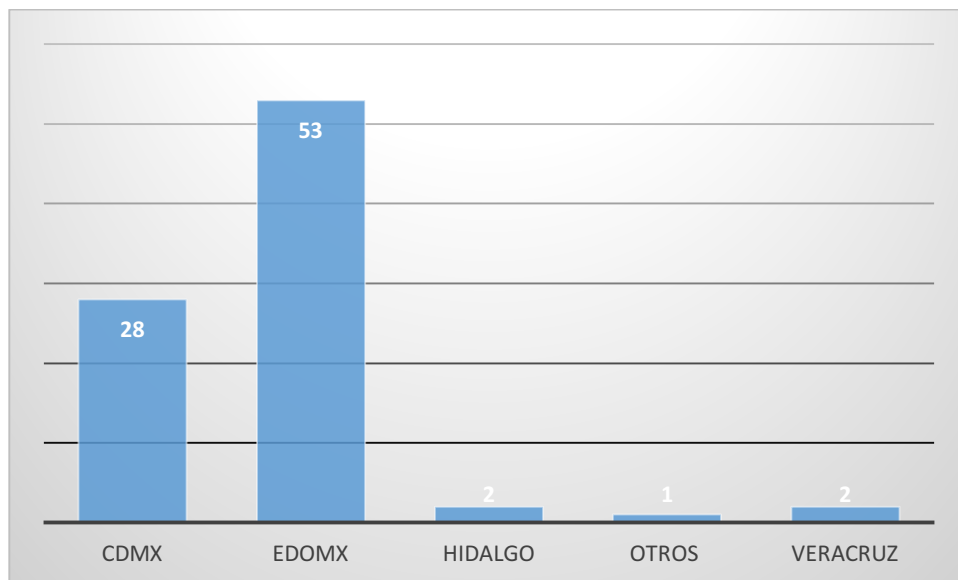
Características	Estadística Descriptiva
Edad media en años	27.70 \pm 5.31
Peso promedio en kg	73.2 Kg \pm 6.34
Estatura media en cm	169 cm \pm .50
IMC media en kg/cm ²	29.05 \pm 5.31
Mujeres con resistencia a la insulina	100% (n=86)
Mujeres con peso normal	16.3 %
Mujeres con sobrepeso	39.5 %
Mujeres con obesidad	44.3 %
Mujeres con Vitamina D normal	16.3 %
Mujeres con Vitamina D insuficiente	46.5 %
Mujeres con Vitamina D deficiente	37.2 %
Total de pacientes (n)	86

De acuerdo a su lugar de residencia la población en estudio, el 32.6 % (n=28) se encuentran en la Ciudad de México , 61.6% (n=53) radican en el Estado de México, el 2.3 %(n=2) del estado de Hidalgo, el 2.3% (n=2) del Estado de Veracruz, solo el 1.2 % (n=1) radican en otro estado de la republica . Tabla 2 Grafico 1.

TABLA 2 Lugar de residencia de la población

	Porcentaje (%)	n
Ciudad de México	32.6	28
Estado de México	61.6	53
Hidalgo	2.3	2
Veracruz	2.3	2
Otros estados de la republica	1.2	1
Total	100	86

GRAFICA 1 Lugar de residencia de la población

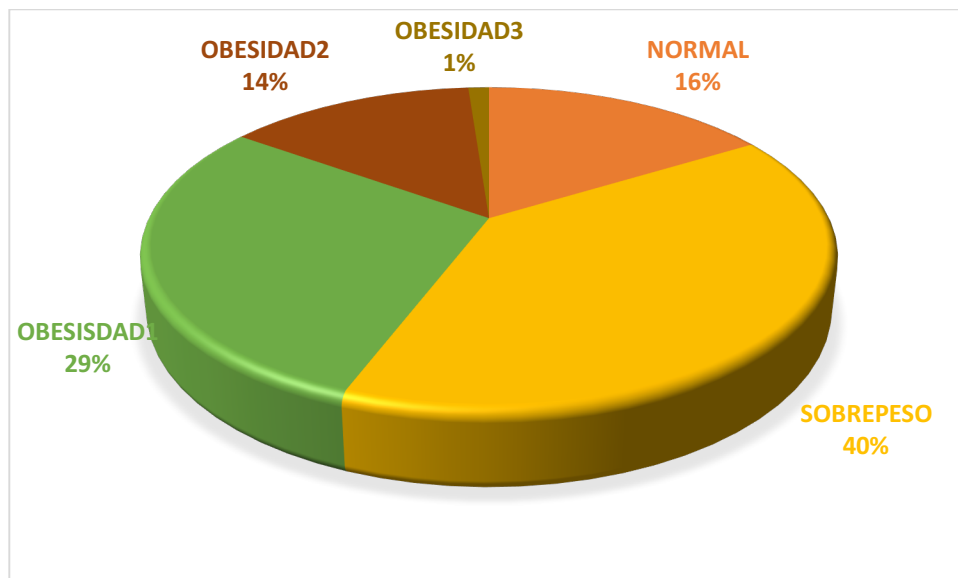


Considerando el tamaño total de muestra n=86 se tomo el índice de masa corporal Kg/m², el cual se encuentra de el 16.3 % (n=14) se encuentra dentro de su peso normal, 39.5 % (n=34) sobrepeso, Obesidad 44.3 % (n=38) de las cuales el 29.1% en obesidad grado 1, el 14 % en obesidad grado 2 y el 1.2% en obesidad grado 3. Tabla 3, Grafico 2.

TABLA 3. Diagnostico de acuerdo al Índice de Masa corporal (IMC)

	Porcentaje (%)	n
Normal	16.3	14
Sobrepeso	39.5	34
Obesidad grado 1	29.1	25
Obesidad grado 2	14	12
Obesidad grado 3	1.2	1
Total	100	86

GRAFICO 2. Diagnostico de acuerdo Índice de Masa Corporal (IMC)

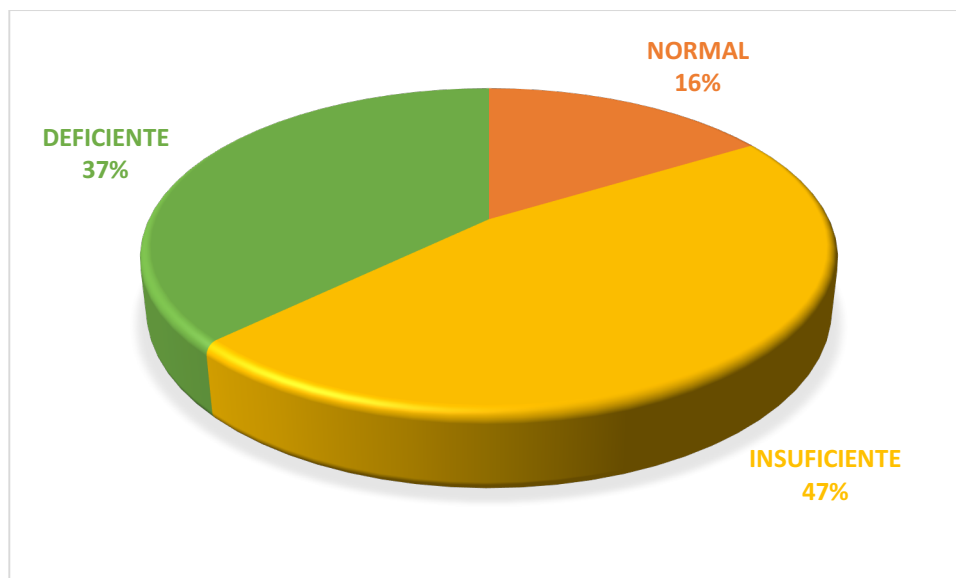


Del total de la población estudiada y valorando el estatus de vitamina D (niveles séricos de 25 OH vitamina D) , se encontró que 16.3 % (n=14) tiene valores dentro de parámetros normales, el 46.5% (n =40) se encuentra insuficiente y 37.2 % (n= 32) se encuentra deficiente en total 83.7% (n =72) presentan alteración en los valores de vitamina D. Tabla 3, Grafico 2.

TABLA 4 Diagnostico de acuerdo a niveles de Vitamina D

Tabla 4. Estatus de Vitamina D		
	Porcentaje (%)	n
Normal	16.3	14
Insuficiente	46.5	40
Deficiente	37.2	32
Total	100	86

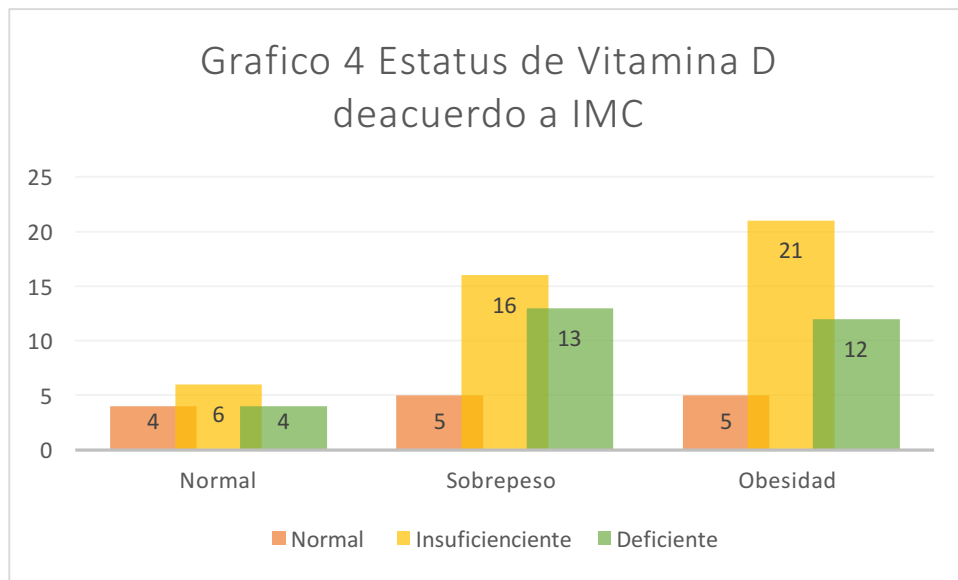
GRAFICO 3. Diagnostico de acuerdo a niveles de Vitamina D



Se calculo la prevalencia de Hipovitaminosis D, según el Índice de Masa Corporal y se encontró la siguiente relación Tabla 5 Grafica 4

Tabla 5

	Normal	Sobrepeso	Obesidad
Normal	4	5	5
Insuficiente	6	16	21
Deficiente	4	13	12
total	14	34	38



15. Discusión

Las pacientes con SOP son conocidas por presentar alteraciones metabólicas tales como resistencia a la insulina, dislipidemia, alteraciones en el IMC, dando como resultado repercusiones metabólicas y cardiovasculares importantes como la Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial sistémica, enfermedad cardiovascular, Síndrome metabólico.

Los mecanismo moleculares que subyacen a las diversas manifestaciones de clínicas y metabólicas de SOP aun no están claramente entendidas. La hipovitaminosis D se ha considerado de interés en los últimos años como una posible etiología detrás de la resistencia a la insulina debido a sus efectos pleiotropicos sobre distintos mecanismo celulares.

En nuestro estudio se demostró un papel positivo de hipovitaminosis D en la etiología de la resistencia a la insulina en el SOP. Nuestros Hallazgos están en concordancia con los estudios similares llevados a cabo por Hahn et al ²⁵, Alabama et al ²⁶, Wehr el tal ²⁷ y Surajeet el al ²⁸ en donde los pacientes con resistencia a la insulina y SOP el 83% presento alteraciones en los niveles de vitamina D.

Se han propuesto mecanismo para explicar la asociación entre deficiencia de vitamina D y la resistencia a la insulina: 1. La vitamina D puede tener influencia positiva en la acción de la insulina, ya que estimula la expresión de receptor de la insulina y de ese modo promover la capacidad de respuesta para el transporte de glucosa, 2. La transcripción del gen de la insulina humana se encuentra activado por 1,25 OH vitamina D, 3. Debido al papel en la inmunidad de la vitamina D, la hipovitaminosis podría inducir una mayor respuesta inflamatoria lo que se encuentra ampliamente asociado con la Resistencia a la Insulina ²³.

Estudios han demostrado que el receptor de vitamina D (VDR) y la vitamina D como tal metabolizan enzimas en los tejidos reproductivos en mujeres, se ha identificado la importancia que presenta la vitamina D en la esteroidogénesis gonadal.

En estudios previos los investigadores han informado la asociación entre polimorfismo del receptor de vitamina D y el SOP, esto es comprensible, ya que el VDR regula más de 3% del genoma Humano, incluyendo genes que son cruciales para el metabolismo de la glucosa²⁹.

16. Conclusión

La deficiencia de vitamina D es muy común en las mujeres con SOP y se asocia con su sintomatología, incluyendo Resistencia a la insulina, factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, infertilidad e hirsutismo.

Las teorías demuestran fehacientemente el papel de la vitamina D en la etiopatogenia de las diversas características del Síndrome de Ovario Poliquístico, Resistencia a la insulina, alteraciones en la esteroidogénesis ovárica y la obesidad entre otros. Esto requiere de estudios de intervención a gran escala para evaluar el papel de los suplementos de vitamina D para la prevención y el tratamiento del Síndrome de Ovario Poliquístico.

17. Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	ENE-FEB 2018	MAR-ABR 2018	MAY-JUN 2018	JUL-AGO 2018	SEP-OCT 2018	NOV-DIC 2018	ENE-FEB 2018	MAR-ABRIL 2018	MAYO 2018
REALIZACIÓN Y REVISIÓN DE PROTOCOLO	X	X	X						
AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO			X	X					
RECOLECCIÓN DE DATOS			X	X	X	X	X	X	
ANÁLISIS DE DATOS								X	X
PRESENTACIÓN DE TESIS									X

18. Bibliografía.

1. Stein I. Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-5
2. Pcos, A. (2012). Consensus on women ' s health aspects of polycystic ovary syndrome, 97(1). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.024>
3. Vivas, C. A., Castaño-trujillo, P., García-trujillo, G., & Liliana, M. (2011). Redalyc.Síndrome de ovario poliquístico. Fisiopatología en mujeres obesas y no obesas.
4. Practice, C. (2016). Polycystic Ovary Syndrome. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1514916>
5. Mira, R. A. Síndrome de ovario poliquístico. Teorías sobre su patología. *Revista bioquímica y patología clínica*. (Vol. 69) No 2, 2005.
6. Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Escobar-morreale, F., & Ph, D. (2009). *The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report* (Vol. 91). <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.035>
7. Goodarzi, M. O., Dumesic, D. A., Chazenbalk, G., & Azziz, R. (2011). Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature Publishing Group*, 7(4), 219–231. <http://doi.org/10.1038/nrendo.2010.217>
8. Pablo, L., Rivero, L., Marín, I. H., Sarmiento, H. P., Méndez, K. G., Nazik, G., Zavala, M. (2012). Artículo original Correlación entre insulino-resistencia e hiperandrogenismo •, 80(1), 30–35.
9. Zierath JR, Krook A, Wallberg-Henriksson H. Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetología* 2000; 43: 821-35.
10. Kenneth L. Glucose homeostasis and insulin action. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Becher Editor. Third edition 2000: 1303-6.
11. Maddux BA, See W, Lawrence JC Jr, Goldfine AL, Goldfine ID, Evans JL. Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat muscle cells by micromolar concentrations of alpha-lipoic acid. *Diabetes* 2001; 50: 404-10.
12. Olivares-Arellano. Bases moleculares de las acciones de la insulina *REB* 27(1): 9-18, 2008
13. DeFronzo RA, Obin JD, Andres R. The glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237: E214-E223.
14. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1979; 236: E667-E677.

15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetología* 1985; 28: 412-9.
16. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, Burnett MA, Darling P, Bown EG, et al. Continuous infusion of glucose with model assessment: Measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. *Diabetología* 1985; 28: 401
17. Bonora E, Moghetti P, Zaccaro C. et al. Estimates of in vivo insulin action in man: Comparison of insulin tolerance tests with euglycaemic and hyperglycaemic clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 374-8.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetología* 1985; 28: 412-9.
19. Caumo A, Bergman RN, Cobelli C. Insulin sensitivity from meal tolerance test in normal subjects: A minimal model index. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4396-402.
20. McAuley KA, Williams SM, Mann JL, Walker RJ, Ledwith-Barned NJ, Temple LA, Duncan AS. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001; 24: 460-64.
21. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine* 2007 357 266–281. (doi:10.1056/NEJMra070553)
22. PittasAG, LauJ, HuFB& Dawson-HughesB. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 2017–2029. (doi:10.1210/jc.2007-0298)
23. Alvarez, J. A., & Ashraf, A. (2010). Review Article Role of Vitamin D in Insulin Secretion and Insulin Sensitivity for Glucose Homeostasis, 2010(March 2009). <https://doi.org/10.1155/2010/351385>
24. Thomson, R. L., Spedding, S., & Buckley, J. D. (2012). Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome, 343–350. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04434.x>
25. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2006;114:577–83.
26. Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome.

Metabolism Clinical and Experimental 2011;60:1475–81.

27. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2009;161:575–82.
28. Patra, S. K., Nasrat, H., Goswami, B., & Jain, A. (2012). Vitamin D as a predictor of insulin resistance in Polycystic Ovarian Syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 6(3), 146–149. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2012.09.006>
29. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine* 2007;357:266–81.

NIVELES DE VITAMINA D EN PACIENTE CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA CLÍNICA DE GINECO ENDOCRINOLOGÍA EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

19. Anexos

19.1 Hoja de recolección de datos

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO Cordinación de investigación en Salud BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA		EXPEDIENTE	
		F. DE INGRESO	
I. FECHA DE IDENTIFICACIÓN Y DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS			
Fecha: Día Mes Año		Especialidad	
Nombre del paciente (Apellido, Primer, Apellido Materno y Nombre(s))		No. de Expediente	
Número de paciente		Agrupado	
Dirección Calle y número		Municipio o delegación	
Localidad		Estado	
Fecha de nacimiento: Día Mes Año		Sexo: Femenino Masculino	
Etnia		Color de la piel	
II. ANTECEDENTES DE ENFERMEDADES FAMILIARES			
MENARSA: MENARSA [] ELLABIC [] PUBARCA []		FECHA DE ÚLTIMA MENSTRUACION [] [] [] []	
FENOMENOS ANÓVIOS		TIPO: REGULAR [] IRREGULAR [] AMENORRUEA []	
Gravidas: [] Partos [] Abortos [] Cesáreas []		ALTERNATIVAS: [] [] [] []	
COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS: SI [] NO []		ÚLTIMO EVENTO OBSTÉTRICO: [] [] [] []	
III. DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO			
FECHA DE DIAGNÓSTICO SOP [] [] [] []		Día Mes Año	
CRITERIOS DE ROTTERDAM 2003		SI [] NO []	
GLUCOSA ANOVULATORIA		SI [] NO []	
HIPERANDROGENISMO / HIPERANDROGENISMO		FERRIMAN GALLWEY [] []	
CRITERIOS ULTRASONOGRÁFICOS		[] [] [] []	
DÍA [] MES [] AÑO [] [] []		UTERO [] [] [] []	
OVARIO IZQUIERDO [] [] [] []		OVARIO DERECHO [] [] [] []	
[] [] [] []		ENDOMETRIO [] [] [] []	

III. DIAGNÓSTICO DE RESISTENCIA A LA INSULINA	
FECHA DE DIAGNÓSTICO IR [] [] [] []	
Día Mes Año	
GLUCOSA [] mg/dl	HOMA []
INSULINA [] μU/ml	ACANTOSIS NIGRICANS SI [] NO []

IV. EXÁMENES DE LABORATORIO			
IDL	DÍA [] MES [] AÑO [] [] []	DIAGNÓSTICO	1 []
LDL	[] [] [] [] [] []		2 []
COLESTEROL TOTAL	[] [] [] [] [] []		3 []
TRIGLICÉRIDOS	[] [] [] [] [] []		4 []
TSH	[] [] [] [] [] []		5 []
PROLACTINA	[] [] [] [] [] []		
25 HIDROXI VITAMINA D	[] [] [] [] [] []		
[]	[] [] [] [] [] []		
[]	[] [] [] [] [] []		
[]	[] [] [] [] [] []		
[]	[] [] [] [] [] []		
[]	[] [] [] [] [] []		
[]	[] [] [] [] [] []		
[]	[] [] [] [] [] []		

19.2 carta de consentimiento informado

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo:

NIVELES DE VITAMINA D EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA CONSULTA DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

Investigador principal: Dra. Imelda Hernández Marín

Teléfono 5528582030 Dirección: Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Magdalena de las Salinas, 07760 Ciudad de México

Sede y servicio donde se realizará el estudio: Consulta de Biología de la Reproducción del Hospital Juárez de México, Ciudad de México

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

No existen estudios en México que valoren los niveles de vitamina D en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y resistencia a la insulina

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos conocer los niveles de vitamina D en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y resistencia a la insulina.

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Al conocer los niveles de vitamina D se podrá establecer un punto de corte y así identificar las deficiencias de esta vitamina para poder suplementar la dieta.

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y..... (Aquí se deberá detallar el o los procedimientos a seguir, anotando aquellos que pueden causar molestias, o que se acompañen de un riesgo igual o superior al mínimo, o bien que tienen efectos adversos en un

determinado plazo. Al igual que en el apartado anterior, en un lenguaje claro para una persona sin conocimientos médicos).

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera implica realizar la toma sérica de 25 OH Vitamina D, para el estudio.

Posterior analizar la información y reportarla.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

6. ACLARACIONES

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez, Director de Investigación o el M. en C. Reynaldo Sánchez Rodríguez presidente del Comité de Ética en Investigación. En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

**Firma del participante o del padre o tutor Fecha

**Testigo 1 Fecha (parentesco)

**Testigo 2 Fecha (parentesco)

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

NIVELES DE VITAMINA D EN PACIENTE CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA CLÍNICA DE GINECO ENDOCRINOLOGÍA EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador Fecha

9.3 Carta de revocación del consentimiento

Título del protocolo: **NIVELES DE VITAMINA D EN PACIENTE CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA CLÍNICA DE GINECO ENDOCRINOLOGÍA EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

Investigador principal: Dra. Imelda Hernández Marín

Sede donde se realizará el estudio: Consulta de Biología de la Reproducción del Hospital Juárez de México, Ciudad de México

Nombre del participante: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

_____.

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo Fecha

Testigo Fecha
c.c.p El paciente.