



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No 3
“DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**INTERACCIÓN ENTRE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D, ALGUNOS
POLIMORFISMOS DE SU RECEPTOR, OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA,
CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DEL SOP.**

TESIS

Para obtener el título de especialista en Biología de la Reproducción Humana

Presenta:

Dra. Isabel Suárez Zaragoza

Asesores:

Dr. Víctor Saúl Vital Reyes
Dra. Mardia Guadalupe López Alarcón

Número de Registro: R-2018-785-101

Ciudad de México, Marzo de 2021



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.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS

Dra. Verónica Quintana Romero
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS

Dr. Juan Antonio García Bello
Jefe de División de Investigación en Salud
UMAE HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS

Dr. Victor Saúl Vital Reyes
Jefe de Servicio Biología de la Reproducción
UMAE HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS

Dra. Mardia Guadalupe López Alarcón
Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición
UMAE Hospital de Pediatría CMN “Siglo XXI” IMSS

Investigadores Responsables:

Dr. Víctor Saúl Vital Reyes

Jefe de Servicio de Biología de la Reproducción Humana

Hospital de Ginecología y Obstetricia #3, Centro Médico Nacional La Raza

Correo electrónico: victor.vital@imss.gob.mx

Dra. Mardia Guadalupe López Alarcón

Jefa de Unidad de Investigación Médica en Nutrición

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Correo electrónico: mardyalo@hotmail.com

Colaboradores:

M. SP Jorge Maldonado Hernández

Unidad de Investigación Médica en Nutrición

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Correo electrónico: jormh@yahoo.com.mx

MC Mónica Ivette Piña Agüero

Unidad de Investigación Médica en Nutrición

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Correo electrónico: monica_mip@hotmail.com

Alumna:

Dra. Isabel Suárez Zaragoza

Residente de la Subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana

Correo electrónico: i.suzi89@gmail.com



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Aprobación

Lunes, 03 de septiembre de 2018

Ref. 09-B5-61-2800/2018002 2 2 3

Dra. Mardia Guadalupe López Alarcón
Unidad de Investigación Médica en Nutrición Siglo XXI (U INVEST MED EN NUTRICION S XXI)
Nivel Central


Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **INTERACCIÓN ENTRE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D, ALGUNOS POLIMORFISMOS DE SU RECEPTOR, OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA, CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DEL SOP**, fue sometido a la consideración de este Comité Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2018-785-101.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comité en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,


Dr. Fabio Salazar Gómez
Presidente
Comité Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:
Se anexan documentos
SNN/ iah. F-CNIC-2018-180

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06720 56276900 ext. 21210 conisa@cis.gob.mx

AGRADECIMIENTOS

Son pocas las palabras para agradecer a cada una de las personas que me apoyaron a lo largo de este camino, agradezco al Dr. Vital por darme la oportunidad y la confianza de hacer lo que más me gusta Biología de la Reproducción, por todas las enseñanzas, la exigencia, la disciplina ya que eso me hizo ser mejor profesional y mejor persona. A la Dra. Mardia por la paciencia y toda la enseñanza brindada en el campo de la investigación, así como darme la confianza al permitirme ser parte del equipo de la Unidad de Investigación. A todo el equipo del laboratorio, compañeros (Aly, Aranza, Rocío, Mónica, Jorge, Israel), ya que sin ellos no hubiese sido posible realizar este trabajo. A mis profesores de la Raza, Dr. Compean, Dra. Caballero, Dr. Vite, Dra. Huerta, Dra. Salazar por todo el aprendizaje brindado en las consultas y en quirófano. A mis padres por siempre apoyarme.

Mil Gracias.

Isabel Suárez Zaragoza

ÍNDICE

1	RESUMEN	8
2	ANTECEDENTES	10
2.1	Vitamina D	10
2.2	Síndrome de Ovario Poliquístico.	14
2.3	Relación entre Vitamina D y Síndrome de Ovario Poliquístico	15
2.4	Relación entre obesidad, resistencia a la insulina y deficiencia de vitamina D con el Síndrome de Ovario Poliquístico.....	16
3	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
4	JUSTIFICACIÓN	20
5	OBJETIVOS	21
5.1	General	21
5.2	Específicos.....	21
6	HIPÓTESIS	22
7	MATERIALES Y MÉTODOS	23
7.1	Diseño.....	23
7.2	Población	23
7.3	Cálculo de tamaño de muestra	23
7.4	Criterios de selección	24
7.4.1	Inclusión	24
7.4.2	Exclusión	24
7.4.3	Eliminación.....	24
7.5	Cuadro operacional de variables	25
7.6	Descripción del estudio	27
7.6.1	Procedimientos	27
7.6.2	Determinaciones de laboratorio	28
8	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30
8.1	Análisis descriptivo	30
8.2	Análisis inferencial	30
9	CONSIDERACIONES ÉTICAS	31
10	FACTIBILIDAD	32
11	RESULTADOS	33
12	DISCUSIÓN	45
13	CONCLUSIÓN	48

14	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
15	ANEXOS	57
	Anexo 1. Carta de consentimiento informado casos.	57
	Anexo 2. Carta de consentimiento informado controles.	59
16	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	61

1 RESUMEN

INTERACCIÓN ENTRE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D, ALGUNOS POLIMORFISMOS DE SU RECEPTOR, OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA, CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DEL SOP.

Introducción: Hallazgos científicos recientes señalan la asociación entre el estado nutricional de vitamina D (VD) y el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP). Particularmente, la obesidad y la resistencia a la insulina (RI), frecuentes en SOP, se asocian con deficiencia de VD (DVD) e hiperandrogenemia (HA). Sin embargo, los resultados de trabajos de intervención con VD son inconsistentes en demostrar mejoría en parámetros clínicos del SOP, por lo que la asociación entre VD, obesidad, RI y SOP no es clara. La acción de la VD está regulada por su receptor (VDR) y se ha reportado que los polimorfismos del VDR Apal, BsmI, FokI y TaqI se asocian con parámetros metabólicos, hormonales y susceptibilidad de desarrollar SOP, lo que podría explicar la interacción entre DVD y SOP, pero hacen falta estudios que analicen con detalle esta relación.

Objetivo: Determinar la relación entre la DVD, los polimorfismos del VDR y el SOP, tomando en cuenta el papel de la obesidad y la RI.

Métodos: Se efectuó un estudio transversal analítico en pacientes con SOP y sus controles, de acuerdo a los criterios de Rotterdam, sin tratamiento hormonal ni suplementos vitamínicos, y sin patologías agregadas. Las variables de estudio fueron; estado nutricional de VD, polimorfismos del VDR (FokI, BsmI, Apal y TaqI), índice de corporal (IMC), y sensibilidad a insulina (M). Para el análisis estadístico se utilizó estadística paramétrica, y comparación de frecuencias entre pacientes con SOP y controles con Chi cuadrada. Se realizaron modelos de regresión lineal y logística para identificar predictores de riesgo.

Resultados: Se estudiaron 163 pacientes, 126 con SOP y 37 controles. La concentración media de VD fue de 17.25 ± 7.3 ng/ml para las pacientes con SOP y 17.94 ± 4.71 ng/ml para el grupo control; la frecuencia de DVD fue también comparable entre los grupos (65.6% vs 66.7% para SOP y controles respectivamente). Los polimorfismos Apal genotipo AA y FokI genotipo ff fueron más frecuentes en las pacientes con DVD

que en las no deficientes (63.9 vs 29.4%, $p=0.026$) y (33.3 vs 5.9%, $p=0.049$) respectivamente. No se encontró asociación en la frecuencia de los polimorfismos estudiados respecto al SOP, RI y obesidad. El modelo multivariado, ajustado por SOP, obesidad y RI, mostró una asociación significativa entre FokI y la concentración de VD (coeficiente: -3.42 ± 1.23 , $p=0.008$).

Conclusiones: La proporción de los polimorfismos del VDR Apal y FokI, y la frecuencia de DVD fueron altas en el total de la muestra. Sin embargo, la DVD fue más frecuente en las mujeres con estos polimorfismos, independientemente del SOP, obesidad y RI. Estos resultados sugieren que la suplementación con VD podría ser incluida como parte del tratamiento de las pacientes con SOP.

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico, receptor de vitamina D, polimorfismo, obesidad, resistencia a la insulina, FokI, BsmI, Apal y TaqI.

2 ANTECEDENTES

2.1 Vitamina D

La vitamina D (VD) es una hormona esteroidea sintetizada principalmente en la piel por la exposición a la luz ultravioleta, se ha reportado que del 10 al 20% proviene de la dieta (1). Las fuentes alimentarias más importantes de VD son los productos de origen animal como aceite de pescado, hígado, huevo y alimentos adicionados como: lácteos, jugos, cereales y suplementos vitamínicos (2).

La VD hace referencia a dos precursores biológicos: ergocalciferol (D_2) y colecalciferol (D_3), de los cuales la vitamina D_3 constituye entre el 80-90% de los metabolitos circulantes y se sintetiza principalmente en la piel por la acción de la luz ultravioleta B (280-315nm) (1). La exposición solar genera una conversión fotolítica del 7-dehidrocolesterol a pre-vitamina D_3 mediante una reacción de isomerización térmica no enzimática, esto ocurre en las membranas plasmáticas de los queratinocitos epidérmicos basales, suprabasales y en los fibroblastos dérmicos (3). La vitamina D_3 sintetizada cutáneamente se libera de la membrana plasmática a la circulación y se une a la proteína de unión de vitamina D (DBP) para ser transportada a la circulación sistémica (3, 4).

Las concentraciones séricas de vitamina D_3 alcanzan su punto máximo en 24 a 48 horas (h), posterior a la exposición de la radiación UV, los niveles de vitamina D_3 disminuyen exponencialmente con una vida media en suero que varía de 36 a 78 h. Como una molécula soluble en lípidos, la vitamina D_3 es captada por los adipocitos y es almacenada para su uso posterior (5).

La prevalencia de la deficiencia de VD (DVD) se reporta entre 30-60% en mujeres en edad reproductiva (1, 5, 6), lo que representa un importante problema de salud. Este rango tan amplio, probablemente se explica por la medición de diferentes metabolitos de la vitamina y por el uso de diferentes puntos de corte para el diagnóstico. De acuerdo con el Instituto de Medicina, las concentraciones de VD se clasifican como: suficiencia ($>30\text{ng/ml}$), insuficiencia ($21\text{-}29.99\text{ng/ml}$) y deficiencia ($<20\text{ng/ml}$) (2).

Independientemente de la fuente de obtención de la VD (D_2 y D_3), esta no es biológicamente activa, por lo cual, para su activación, requiere de un proceso de

hidroxilación de dos pasos para poder ejercer sus funciones (7). La VD una vez en circulación es transportada al hígado en donde se realiza la primera hidroxilación mediante la acción de la enzima 25-hidroxilasa, la cual produce una hidroxilación en el carbono 25 en el 7-dehidrocolesterol, dando lugar al calcifediol o 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), siendo la forma más presente en la circulación. Posteriormente, a nivel renal, en los túbulos proximales se produce la segunda hidroxilación, la cual es mediada por la enzima 1 α -hidroxilasa, la cual transforma la 25(OH)D en 1,25(OH)₂D₃ o calcitriol (7–9) (Figura 1).

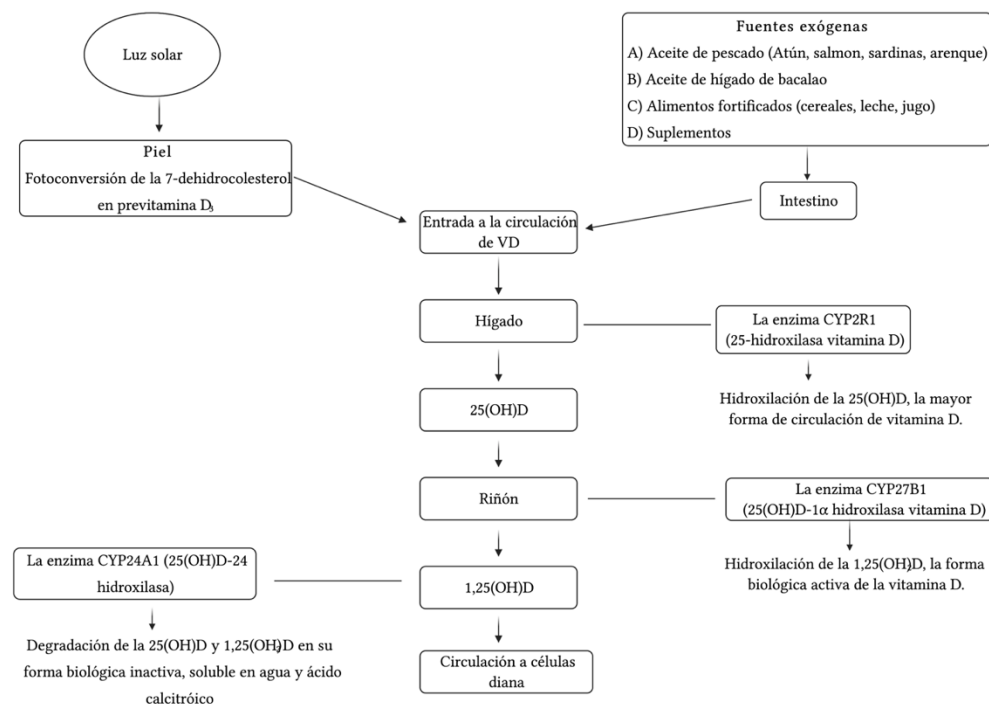


Figura 1 Síntesis de los precursores y metabolitos de la vitamina D (8).

La forma activa de la VD (1,25(OH)₂D₃) actúa como una hormona en diversos procesos fisiológicos en más de 36 tipos de células que expresan el receptor de la vitamina (VDR; por su nombre en inglés: *vitamin D receptor*) (10). Estas funciones pueden ser biológicas (clásicas y no clásicas), no-genómicas o de respuesta rápida, y acciones genómicas (11–13). Dentro de las acciones genómicas, la VD regula la transcripción genética y activa una gran variedad de señales de transducción en la membrana plasmática de las células a través de la activación del receptor. Se estima que el VDR puede regular la expresión

de 500 genes del genoma humano y tiene su principal papel en la regulación del metabolismo mineral óseo a través de la activación de transportadores de calcio y fosfato, bombas iónicas en intestino y riñón, estimulando la actividad de osteoclastos y regulando la formación de tejido óseo por medio de factores de diferenciación (10, 12). Esto se vincula con la principal función biológica de la vitamina, que es mantener la homeostasis del calcio y fosforo extracelular a través de regular la interacción entre riñón, hueso, glándula paratiroidea e intestino, proceso esencial para la integridad ósea (8, 13). La interacción entre estos órganos y las funciones genómicas y no genómicas de la VD contribuye a la modulación homeostática de la absorción de calcio y fosfato dietario por mecanismos de transporte activo en el intestino delgado (9), y en la apertura de canales de calcio y cloro en osteoblastos. Por otra parte, la VD también participa en otros procesos biológicos como la migración de células endoteliales y la secreción de insulina por las células pancreáticas (14).

Todas estas acciones de la VD son reguladas por el VDR (9–11, 13), y la amplia distribución de los receptores en una gran variedad de tejidos, incluyendo las células endoteliales y las de músculo liso de la pared arterial, células β pancreáticas, monocitos, queratinocitos y neuronas, sugiere que la VD podría estar involucrada en la modulación de otras funciones fisiológicas relacionadas con la inmunidad, inflamación, proliferación celular, apoptosis, enfermedades degenerativas y en la reproducción (15, 16).

De esta manera, la acción de la VD es mediada por la unión de la forma activa de la vitamina la $1,25\text{OH}_2\text{D}_3$ a su receptor nuclear VDR, el cual es miembro de la familia de receptores hormonales nucleares (10, 11). El VDR ha sido identificado en órganos involucrados en el proceso reproductivo, como ovario (particularmente las células de la granulosa), útero, placenta, hipotálamo y glándula pituitaria, sugiriendo un papel potencial de la VD en la función reproductiva femenina (17). El VDR se localiza en el núcleo de las células, y una vez que es estimulado por el metabolito activo de la VD forma un heterodímero con el receptor retinoide X (RXR; retinoid X receptor) lo cual fomenta la unión de una serie de coactivadores para iniciar o inhibir la transcripción genética (12).

El gen ENSG00000111424 que se encuentra en el cromosoma 12q13.11, es el encargado de codificar el VDR. Cambios en este gen se han asociado con diabetes mellitus, resistencia a la insulina, menor secreción de insulina, osteoporosis, resistencia a la VD y algunos tipos de cáncer (12, 18, 19). Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP; por su nombre en inglés single nucleotide polymorphism) son una variante en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) con una frecuencia de un alelo de al menos 1%. Estos SNP son comunes en la población y pueden tener como resultado algún efecto biológico. Por su función se clasifican en: 1) SNP reguladores, los cuales dan alteraciones sobre los niveles de expresión genética debido a que se localizan en la parte promotora del gen; 2) SNP estructurales, son aquellos que están localizados en las regiones no codificantes o intrónicas y afectan la traducción y estabilidad del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) (20). Los polimorfismos localizados en regiones codificantes o exónicas se denominan SNP codificantes que se subdividen en: 1) Sinónimos y corresponde cuando un cambio de nucleótido no afecta al aminoácido y 2) No sinónimos, en donde el cambio de nucleótido modifica la estructura de los aminoácidos de la proteína codificada.

Se ha observado que algunos polimorfismos del VDR se asocian con alteraciones metabólicas como obesidad, resistencia a la insulina (RI) y dislipidemias, así como con alteraciones hormonales en mujeres en edad reproductiva (19, 21). Por ejemplo, se ha reportado que algunos de estos polimorfismos se asocian con la gravedad del síndrome de ovario poliquístico (SOP) y con los parámetros metabólicos y antropométricos (22–26). Entre los más estudiados se encuentran ApaI en el intrón 8 (C / A) (rs7975232), BsmI en el intrón 8 (G / A) (rs1544410), FokI en el exón 2 (C / T) (rs10735810), y TaqI en el exón 9 (T / C) (rs731236) (Figura 2).

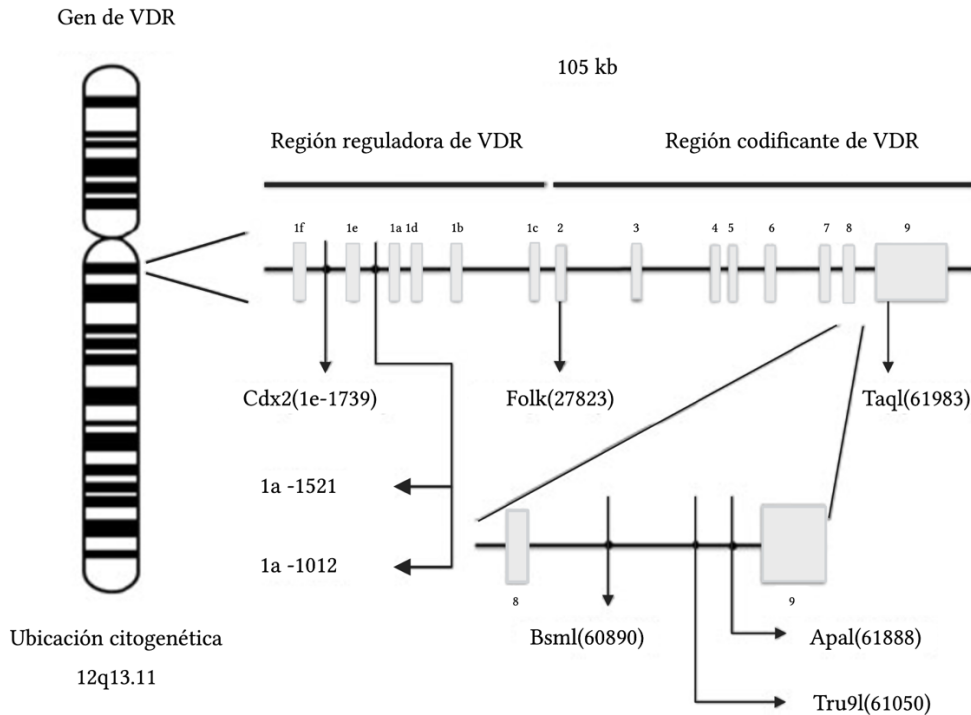


Figura 2. Localización y estructura del polimorfismo del receptor de vitamina D (26).

2.2 Síndrome de Ovario Poliquístico.

El síndrome de ovario poliquístico es el trastorno endocrinológico más común en las mujeres en edad reproductiva, el cual afecta hasta el 10 % de la población (27). Su etiología es desconocida, pero varios factores genéticos y ambientales están asociados con el síndrome (27, 28). Existen tres criterios para diagnosticar SOP: (I) Los criterios del Instituto Nacional de Salud (NIH) y el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) en 1990 (28); (II) Los criterios de Rotterdam del 2003, propuestos por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (29) y; (III) Los criterios de la Sociedad de Exceso de Andrógenos del 2006 (30). El primero establece que el diagnóstico se confirma si la mujer presenta hiperandrogenismo y disfunción ovulatoria; con los criterios de Rotterdam el diagnóstico se confirma si una mujer presenta dos de las siguientes tres manifestaciones: hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria y poliquistosis ovárica; y la Sociedad de Exceso de Andrógenos establece que las mujeres con SOP deben presentar hiperandrogenismo, además de disfunción ovárica, ovarios poliquísticos, o

ambos. En cualquier caso, el diagnóstico requiere la exclusión de patologías con presentación clínica similar, como hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cushing, secreción de andrógenos por tumores y otras causas de exceso de andrógenos (27–30) complicando así su diagnóstico.

Las alteraciones metabólicas son comunes en mujeres que sufren SOP. Entre el 30-70% cursan con obesidad, y hasta el 70% desarrolla RI (25, 26, 31). Aunque la obesidad podría ser la responsable de la RI y las alteraciones metabólicas asociadas, se sabe que la elevación de los andrógenos que acompaña al síndrome incrementa adicionalmente el riesgo metabólico (29, 32).

La asociación reportada entre obesidad y RI con SOP, así como la asociación entre obesidad y RI con la DVD, ha hecho que la comunidad científica enfoque la atención en la interrelación entre la obesidad, la RI, el metabolismo de la VD y los polimorfismos del VDR en pacientes con SOP con la intención de dilucidar algunos mecanismos involucrados y quizás nuevas alternativas de tratamiento (33–35).

2.3 Relación entre Vitamina D y Síndrome de Ovario Poliquístico

Las evidencias científicas muestran una asociación sólida entre la DVD y el SOP (33–36), también se ha reportado asociación entre la DVD y concentraciones elevadas de andrógenos y la hormona antimuleriana (HAM) (37–39), aunque esta evidencia no es tan robusta. Por otra parte, no todos los estudios de intervención en los que se suplementa vitamina D a pacientes con SOP muestran mejoría en las manifestaciones clínicas y bioquímicas, poniendo en duda el papel causal de la VD en el SOP (36, 38–40).

La asociación entre la DVD y la etiopatogenia del SOP la sugieren los resultados de varios estudios que encontraron que esta deficiencia es más común en mujeres con SOP que en mujeres sin el síndrome (36, 40). Sin embargo, se ha propuesto que la alta prevalencia de DVD en pacientes con SOP se debe al incremento del tejido adiposo en estas mujeres, lo cual favorece el secuestro de la vitamina en este tejido debido a su carácter de molécula lipofílica, sugiriendo una causalidad en reversa (33–35).

No obstante, evidencias más recientes refuerzan la hipótesis de que la VD participa en la etiopatogenia del SOP. Por ejemplo, una revisión meta-analítica ha reportado que las

pacientes con DVD tienen mayor riesgo de SOP independientemente de la presencia de obesidad (35, 36). También se ha reportado que algunos polimorfismos en el gen del VDR se asocian con manifestaciones bioquímicas del SOP, por ejemplo: Apal se ha relacionado con la susceptibilidad de desarrollar SOP (23) y con concentraciones altas de testosterona (25); Taql con el riesgo de resistencia a la insulina (31) y con concentraciones elevadas de testosterona, FSH y LH (25) y; Bsml con concentraciones bajas de SHBG (24). Además Taql se ha relacionado con aumento en el índice de masa corporal, RI y aumento en andrógenos libres (41). Aunado a lo anterior, se ha reportado que las concentraciones séricas de VD correlacionan negativamente con las de HAM, y que el receptor de la HAM (AMHR-II) en el líquido folicular de mujeres con DVD está expresado al doble, sugiriendo que la VD regula a la baja el gen AMHR-II, contrarrestando así el efecto represor de la HAM sobre los folículos (37). De hecho, se ha reportado que en mujeres con SOP el aporte de VD disminuye las concentraciones elevadas de HAM (17), pero estos resultados no han sido replicados y otros no han encontrado asociación (42, 43).

Todos estos hallazgos sugieren que el metabolismo de la VD está relacionado con el riesgo de SOP, no sólo por la acción de la vitamina en la sensibilidad a la insulina, sino también por un efecto directo sobre algunos de los procesos hormonales reproductivos que actuarían en forma independiente y probablemente a través de variantes genéticas del receptor. Sin embargo, las evidencias no son sólidas.

2.4 Relación entre obesidad, resistencia a la insulina y deficiencia de vitamina D con el Síndrome de Ovario Poliquístico.

Mucha investigación se ha llevado a cabo para aclarar la participación de la obesidad y la RI en las alteraciones metabólicas y hormonales de mujeres afectadas por SOP, pero aún queda pendiente mucho por aclarar. En principio, se acepta que la obesidad y la RI interfieren con la síntesis y actividad de las hormonas sexuales (estrógenos, testosterona, LH), así como también con las de moléculas involucradas en el transporte y acción de las hormonas (SHBG, IFGBG), contribuyendo a un incremento en la circulación de hormonas metabólicamente activas y la consecuente sobreestimulación

ovárica (27–30). Sin embargo, la posibilidad de que el SOP se presente también en mujeres sin obesidad y sin RI sugiere que la participación de estas alteraciones es sólo parcial y otros mecanismos deberán estar involucrados (32).

Debido a que la DVD podría estar implicada en el riesgo de RI, se ha propuesto que también influye en el riesgo de SOP, pero tampoco se ha establecido si lo hace sólo en forma indirecta al afectar la sensibilidad a la insulina o tiene un efecto directo sobre el riesgo de desarrollar SOP (35, 40). El mecanismo exacto de la interacción entre la VD y la RI es desconocido, sin embargo, en la presencia del sitio de respuesta a la vitamina D en el gen promotor de insulina, se ha encontrado la presencia de VDR y la expresión de la enzima 1 α -hidroxilasa en la célula β pancreática. De esta manera, la VD puede influir en la secreción de insulina indirectamente a través de la regulación de flujo de calcio a través de la membrana celular en la célula beta, modular la entrada de calcio por regulación de la calbindina, además de controlar el aumento de la hormona paratiroidea que puede suprimir la liberación de insulina e inducir resistencia a la insulina (Figura 3) (14, 21, 22).

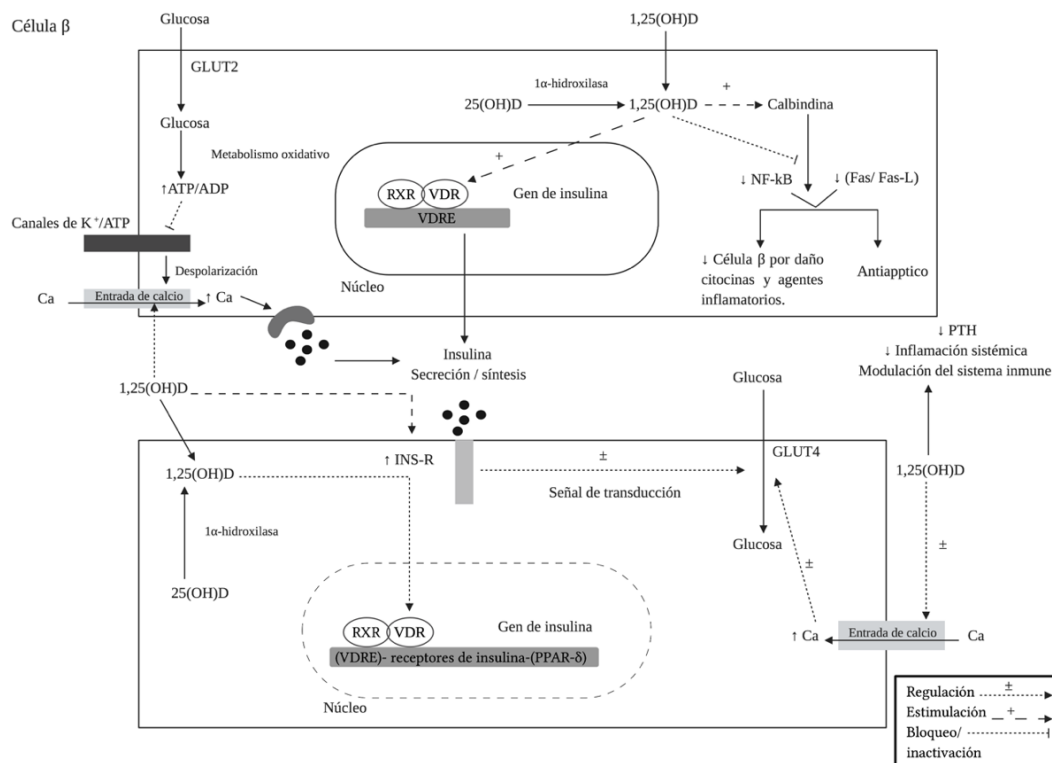


Figura 3. Rol de la vitamina D en la homeostasis de la glucosa y su función en la célula B pancreática (14).

Otro factor a tomar en cuenta es que la VD modula el sistema inmune y por lo tanto la DVD podría afectar la respuesta inmune, la cual también está asociada con la RI (8, 44, 45). Aunque todos estos mecanismos probables son plausibles, no existe información suficiente al respecto, por lo que el papel que juegan aún no se ha establecido.

En pacientes con SOP, se ha propuesto que podría participar también el hecho de que la VD tiene un efecto potencial en la expresión del receptor de insulina, en la actividad de LH, en la regulación de la biosíntesis de estrógenos a través de influir en el gen de la aromatasa, en la regulación de la función del calcio en las células beta, y en la modulación de la respuesta inmune (17), pero la participación de ninguno de estos mecanismos ha quedado bien establecida. De hecho, se ha observado que la expresión génica de la aromatasa esta disminuida en los folículos de las pacientes con SOP en comparación con los controles (37).

Finalmente, aunque la mayoría de los estudios de suplementación con VD no han encontrado mejoría en las manifestaciones clínicas y bioquímicas del SOP. Un estudio reciente ha reportado que la suplementación con VD a pacientes con SOP resultó en una disminución en las concentraciones de androstenediona y testosterona séricas (38, 39), y otro estudio reportó una mejoría en los ciclos menstruales y en la ovulación (17, 46) pero estos estudios no analizan si el efecto es secundario a la mejoría en la sensibilidad a la insulina y al aumento de SHBG.

La debilidad de las evidencias se puede deber a varios factores: a que el SOP no esté bien identificado ya que la mayoría de los estudios no hacen diagnóstico de exclusión; a que los estudios analicen por separado la asociación del SOP con obesidad, con RI, y con DVD, sin tomar en cuenta la coexistencia de los tres factores; y/o a que no se ha tomado en cuenta el papel de las variantes genéticas del VDR, lo cual podría influir en la respuesta al tratamiento.

3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha demostrado que la DVD es más común en mujeres con SOP que en mujeres sanas (21, 22). Además, las pacientes con SOP presentan frecuentemente RI, factor que también se asocia con deficiencia de VD (33–35). Por otra parte, los estudios de intervención no son consistentes para demostrar un efecto benéfico de la suplementación con VD en las pacientes con SOP (42, 43).

La debilidad de las evidencias se puede deber a varios factores: 1) A que el SOP no esté bien identificado, ya que la mayoría de los estudios no hacen diagnóstico de exclusión; 2) A que los estudios analicen por separado la asociación del SOP con obesidad, con RI, y con DVD, sin tomar en cuenta la coexistencia de los tres factores y 3) A que no se ha tomado en cuenta el papel de las variantes genéticas del VDR.

Englobando toda la información, es de gran importancia analizar aquellas variantes como: la deficiencia y los polimorfismos de la vitamina D genéticos, los cuales podrían influir en la asociación que existe entre el SOP y la RI. De tal manera, si se logra indentificar el efecto de la DVD y la presencia de polimorfismos en mujeres con SOP y RI, sería una clave fundamental para el tratamiento en esta patología.

Acorde a los razonamientos científicos, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la relación entre la deficiencia de Vitamina D y polimorfismos de su receptor en pacientes con obesidad, resistencia a la insulina y síndrome de ovario poliquístico?

4 JUSTIFICACIÓN

El SOP es frecuente en mujeres en edad reproductiva, este se ha asociado con obesidad, RI y DVD , en este grupo de pacientes se ha observado un incremento de morbilidades como diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular, dislipidemia y síndrome metabólico, todas estas patologías corresponden a los temas prioritarios de investigación médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. Tanto el SOP como la DVD son factores de riesgo adicionales para patologías relevantes en el control de la morbimortalidad de mujeres en edad reproductiva.

Por otra parte, las opciones de tratamiento actuales para estas patologías fracasan, justificando la búsqueda de nuevas alternativas. Para esto es necesario abundar en los mecanismos fisiopatológicos asociados con estas alteraciones que frecuentemente coexisten en la práctica clínica. Aclarar el papel de la VD y los polimorfismos de su receptor en pacientes con SOP, obesidad y RI, lo cual brindará información sobre posibles alternativas adyuvantes en el tratamiento de pacientes con SOP.

Dentro de las terapias adyuvantes, el identificar a una paciente con deficiencia de vitamina D se podría proponer como tratamiento para mejorar mejorar las enfermedades metabólicas asociadas al síndrome, así como también modular las características clínicas y bioquímicas del SOP.

5 OBJETIVOS

5.1 General

- Determinar la relación de la DVD y los polimorfismos del VDR con el SOP tomando en cuenta el papel de la obesidad y la RI.

5.2 Específicos

- Establecer la frecuencia de DVD y de los polimorfismos del VDR FokI, ApaI, BsmI y TaqI en una muestra de pacientes con SOP.
- Evaluar el riesgo de SOP en relación con la DVD y de los polimorfismos mencionados.
- Analizar la asociación entre los polimorfismos del VDR con la obesidad y la RI.
- Determinar la asociación entre SOP y DVD tomando en cuenta la presencia de RI y los polimorfismos asociados.

6 HIPÓTESIS

La DVD se asocia positivamente con la RI y la obesidad en pacientes con el síndrome de ovario poliquístico, esta asociación se modificará en relación a la presencia de los polimorfismos Apal, BsmI, FokI y TaqI.

7 MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Diseño

Se efectuó un estudio transversal, comparativo, analítico y correlacional.

7.2 Población

Pacientes de la consulta externa del servicio de Biología de la Reproducción Humana en el Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3, del Centro Médico Nacional la Raza, Hospital de la mujer y de la Unidad de Medicina Familiar No 20. Las pacientes sin SOP se reclutaron entre las mujeres que voluntariamente aceptaron participar.

7.3 Cálculo de tamaño de muestra

De acuerdo a los objetivos, el tamaño de muestra se calculó asumiendo un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80%. Para probar la correlación entre dos variables, se utilizó la fórmula de Wayne (47), considerando un coeficiente de correlación de 0.5 entre la concentración de VD y la de testosterona.

$$n = ((Z\alpha + Z\beta) / (\frac{1}{2} \ln (1+r/1-r)))^2 + 3$$

$$n = ((1.96 + 0.845) / (\frac{1}{2} \ln (1+0.5/1-0.5)))^2 + 3$$

$$n = 29$$

Por último, para el análisis de los SNP se utilizó la fórmula de proporciones. Tomando en cuenta una frecuencia de BsmI de 85.2% en SOP y de 89% en controles (23).

$$n = \frac{Z\alpha\sqrt{2P1(1-P1)} - Z\beta\sqrt{P2(1-P2) + P1(1-P1)}}{P2 - P1}^2$$

$$n = 212$$

El tamaño de muestra final propuesto para el estudio es de 212 pacientes. Para esta tesis se presenta el análisis de 163 mujeres con muestra de material genético disponible para el análisis de polimorfismos.

7.4 Criterios de selección

7.4.1 Inclusión

- Pacientes con edad de 18 a 38 años con SOP acorde a los criterios de Rotterdam
- Pacientes con edad de 18 a 38 años sanas sin SOP acorde a los criterios de Rotterdam
- Pacientes con y sin SOP que acepten participar y hayan firmado la carta de consentimiento informado.

7.4.2 Exclusión

- Enfermedad crónica degenerativa.
- Manejo médico los últimos 3 meses.
- Ingesta de suplementos vitamínicos (vitamina D).

7.4.3 Eliminación

- Datos incompletos.
- A las cuales no se les realizó el clamp o que no se pudo obtener material genético.

7.5 Cuadro operacional de variables

Variables Dependientes	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicador	Escala de Medición	Fuente
Estado nutricio de vitamina D	Hormona esteroidea liposoluble que induce respuestas fisiológicas en diversos tejidos que expresan sus receptores (4).	Concentraciones plasmáticas de 25(OH)D ₃	ng/ml Deficiencia (<20 ng/ml) No = 0 Si = 1	Cuantitativa continua Cualitativa dicotómica	Quimio-luminiscencia
Polimorfismos del receptor de vitamina D (FokI, BsmI, ApaI y TaqI)	Polimorfismos de un solo nucleótido que se localizan en el gen receptor de vitamina D. Representan variaciones genéticas más comunes del genoma humano (20).	FokI (FF, Ff, ff) BsmI (BB, Bb, bb) TaqI (TT, Tt, tt) ApaI (AA, Aa, aa)	Presencia o ausencia de polimorfismo No = 0 Si = 1	Cualitativa nominal policotómica	RT-PCR y PCR-RFLP
Variables independientes					
Síndrome de ovario poliquístico	Patología cuyo diagnóstico es por exclusión y que se caracteriza por: hiperandrogenismo clínico o bioquímico, anovulación u oligoovulación y ovario poliquístico (27).	Que cumpla con los criterios de Rotterdam (por lo menos dos de los siguientes criterios: anovulación u oligoovulación, hiperandrogenismo clínico o bioquímico, ovarios poliquísticos, es decir, más folículos que	Presencia o ausencia No = 0 Si = 1	Cualitativa nominal dicotómica	Criterios de Rotterdam

		midan de 2 a 9 mm o volumen >10cc por lo menos en un ovario.			
Resistencia a la insulina	Trastorno metabólico caracterizado por una respuesta biológica atenuada a la acción de esta hormona que trae como consecuencia una disminución en la captación de glucosa por las células del músculo y tejido adiposo, una disminución en la producción hepática de glucógeno y un aumento en la producción hepática de glucosa (32).	Valor M derivado del Clamp RI = $M < 6.0$	mL/Kg * min RI 0= No 1= Si	Cuantitativa continua Cualitativa nominal dicotómica	Clamp hiperinsulinémico-euglicémico
Obesidad	Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (48).	Determinada por $IMC \geq 30$	Kg/m ² $IMC \geq 30$ 0= No 1= Si	Cuantitativa continua Cualitativa nominal dicotómica	Resultado obtenido por báscula de Inbody 230

7.6 Descripción del estudio

Para este estudio se incluyó un grupo de mujeres reclutadas en estudios previos a las cuales se les determinó la sensibilidad a la insulina y composición corporal, y de las cuales contábamos con muestras almacenadas de suero a -70°C para determinar hormonas y VD, así como el material genético para la determinación de los polimorfismos.

Las mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión y que aceptaron participar en el protocolo firmaron la carta de consentimiento informado, se citaron en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición (UIMN) del CMN Siglo XXI con 8 horas de ayuno. En la UIMN se tomaron mediciones antropométricas, se realizó el clamp hiperinsulinémico-euglicémico (clamp), la primera muestra de sangre obtenida al canalizar para iniciar el clamp se centrifugó para separar el suero, el cual se guardó en alícuotas para determinar testosterona total, SHBG, 25OHD_3 y el material genético para determinar los polimorfismos del receptor de la vitamina D (ApaI, TaqI, FokI y BsmI).

7.6.1 Procedimientos

Antropometría: Se realizó por personal entrenado y estandarizado de la UIMN. El peso, la estatura y la circunferencia de cintura y cadera se midieron en una báscula de pedestal con estadiómetro y cinta métrica no elástica. Se calculó el IMC dividiendo el peso en kg entre el cuadrado de la estatura en metros de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$(\text{IMC} = \text{peso (kg)}/\text{estatura (m}^2))$$

Composición corporal y distribución de la grasa: Se midió la masa grasa y la masa libre de grasa utilizando bioimpedancia eléctrica (In Body).

Clamp Hiperinsulinémico-euglicémico (clamp): Se realizó de acuerdo a la técnica descrita por el doctor De Fronzo (49). Para administrar la infusión de insulina y glucosa se colocó un catéter intravenoso antecubital en cualquiera de los dos brazos. La infusión

de insulina se calculó con base a la superficie corporal (SC), se administro un bolo inicial (80mU insulina/m²SC x min durante 10 minutos) y posteriormente se mantuvo a una tasa constante de 40 mU insulina/m²SC x min. Se utilizó insulina de acción rápida (Humulin R, Laboratorios Lilly), la infusión de glucosa (dextrosa 20% laboratorios Pisa) se ajusto para mantener la euglucemia (aproximadamente 90 ± 3mg/dl). Se colocó un catéter intravenoso en posición retrógrada en dorso de la mano contralateral, la cual se mantuvo en un cojín eléctrico, con el objetivo de arterializar la sangre venosa. El catéter distal se utilizó para tomar las muestras de sangre y determinar la glucosa plasmática, las muestras se recolectarán cada 5 minutos durante 180 minutos, el volumen de cada muestra fue de 0.5ml. Una vez concluido el clamp la paciente recibió un almuerzo sustancioso, con el objetivo de evitar la hipoglucemia derivada de la infusión de insulina. Se calculó el valor M como parámetro de resistencia a la insulina (RI) mediante la siguiente fórmula.

$$M = ((SET/GIR)-((Glucosa2- Glucosa1)*0.095)-0.02)$$

7.6.2 Determinaciones de laboratorio

Determinaciones sanguíneas: Previo ayuno de 10 horas, se tomó una muestra de sangre al iniciar el clamp de aproximadamente 10 ml, se colocó en tubos vacutainer, uno con EDTA para obtener el DNA, y otro sin EDTA para obtener el suero para las determinaciones bioquímicas. Las alícuotas se almacenaron a -70°C hasta las determinaciones de testosterona total (TT) por UPLC-MS; 25-OHD₃ y SHBG e insulina por quimioluminiscencia; con las concentraciones de testosterona y SHBG se calcularon la testosterona libre (TL) y biodisponible (TB) utilizando el método de Vermeulen a través de la página <http://www.issam.ch/freetesto.htm> (50).

Determinación de polimorfismos: La obtención de ADN leucocitario se realizó mediante un Kit de extracción Quick-gDNA marca Zymo de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Se realizó discriminación alélica por técnica de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR, por su nombre en inglés: “*Real Time Polymerase*

Chain Reaction) en tiempo real, con uso de sondas Taqman® para FokI, Apal, TaqI; y por técnica de reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP, por su nombre en inglés: *Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism*) para BsmI. Se categorizó a las mujeres del estudio en 4 grupos para cada polimorfismo según su genotipo: FF, Ff, ff para FokI, AA, Aa, aa para Apal, TT, Tt, tt para TaqI y BB, Bb, bb para BsmI.

La información obtenida se recolectó en base de datos específicamente elaborada para el proyecto.

8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico *IBM SPSS Statistics versión 22* y el programa *Minitab versión 17*. Se realizó una prueba de Kolmogorov-Smirnov para identificar la distribución de las variables.

Se estratificaron a las participantes con base a la presencia de SOP.

8.1 Análisis descriptivo

Las variables cualitativas están representadas en forma de porcentaje y las variables cuantitativas como media y desviación estándar.

La frecuencia de los polimorfismos en la población estudiada se presenta en porcentaje.

8.2 Análisis inferencial

La comparación entre grupos de las variables cuantitativas, se realizó mediante una prueba T Student para grupos independientes.

En cuanto a las variables cualitativas, se realizó por medio de una prueba Chi cuadrada.

Se crearon 3 modelos de herencia para evaluar las diferencias de los polimorfismos entre los grupos: codominante (AA vs Aa vs aa), dominante (AA vs Aa+aa) y recesivo (AA+Aa vs aa).

La asociación entre las concentraciones de vitamina D y resistencia a la insulina (M) con el IMC, % grasa, Escala Ferriman-Gallwey, SHBG, TT, TL y TB, se analizó por medio de correlación de Pearson. Se realizaron modelos de regresión lineal múltiple con el fin de analizar el efecto que tienen los polimorfismos sobre la RI, concentraciones de VD, tomando en cuenta la presencia de SOP y obesidad.

Por último, para identificar si la DVD y los polimorfismos eran predictores de SOP, se realizó un modelo de regresión logística.

Se consideró un valor de $p < 0.05$ para significancia estadística.

9 CONSIDERACIONES ÉTICAS

La investigación se apega a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, contenida en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en 1964, enmendada en Tokio, Japón en 1975 y ratificada en la 52a asamblea general realizada en Edimburgo, Escocia en octubre del año 2000. Corresponde al apartado II, investigación biomédica no terapéutica con humanos (investigación biomédica no clínica), también se apega a la Ley general de salud en materia de investigación para la salud y a la NOM 012 (51).

El estudio se considera de riesgo mayor al mínimo. A todas las participantes (con y sin SOP) al momento de aceptar participar en el estudio, se les pidió que firmaran un consentimiento informado en donde se incluyó de manera clara y precisa los procedimientos a realizar, así como los riesgos y beneficios esperados (Anexo 1 y Anexo 2).

10 FACTIBILIDAD

Las pacientes se reclutaron del servicio de consulta externa del servicio de Biología de la Reproducción de la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinoza de los Reyes Sánchez”, del Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS, del Hospital de la mujer y de la Unidad de Medicina Familiar No 20 IMSS. La evaluación nutricia y determinaciones bioquímicas se efectuaron en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Hospital de Pediatría, “Centro Médico Nacional Siglo XXI”, IMSS, Ciudad de México.

La factibilidad financiera fue gracias al apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) destinado para la compra de reactivos y material de laboratorio mediante el concurso de apoyo financiero para el desarrollo de protocolos de investigación y desarrollo tecnológico sobre temas prioritarios de salud IMSS con el número de solicitud aprobada # 2018-3-22.

11 RESULTADOS

Los resultados mostrados, corresponden a un total de 163 participantes, de las cuales, 126 corresponden al grupo SOP y 37 al grupo control.

En el cuadro 1 se describen algunas características clínicas y antropométricas. Aunque el grupo de pacientes con SOP presentó mayor IMC, porcentaje de grasa, y perímetro de cintura, los valores del grupo control también se encontraron por arriba de los límites de referencia. El grupo SOP presentó además mayor puntuación en la escala Ferriman-Gallwey.

Cuadro 1. Características antropométricas de la población de estudio estratificado con base a la presencia o no de SOP.

Variables	SOP n = 126	Controles n = 37	p*	Rango de referencia
	Media ± DE	Media ± DE		
Edad, (años)	28.98 ± 5.55	28.51 ± 5.15	0.636	---
IMC,(kg/m²)	33.2 ± 5.56	26.5 ± 6.75	0.001	18-25 ^a
Grasa, (%)	44.6 ± 5.77	37.25 ± 8.95	<0.001	<30 ^b
Cintura, (cm)	102.05 ± 13.41	86.35 ± 13.50	<0.001	<80 ^a
ICC, (cm)	0.91 ± 0.08	0.91 ± 0.16	0.507	<0.85 ^a
Escala Ferriman-Gallwey	11.98 ± 5.87	4.85 ± 2.64	0.001	<8 ^c

IMC: Índice de masa corporal, %, ICC: Índice cintura-cadera, DE: Desviación estandar, cm: centímetros
*Obtenida mediante prueba T de Student para grupos independientes.

Fuente: ^a: Organización Mundial de la Salud (52), ^b: Jackson AS y cols (53), ^c: Azziz R y cols (30).

Las concentraciones de testosterona total, testosterona libre y biodisponible fueron mayores, y las de SHBG menores, en el grupo SOP que en el control. Sólo las medias de testosterona libre y biodisponible del grupo SOP se encontraron arriba del valor de referencia (Cuadro 2).

Cuadro 2. Características hormonales de la población de estudio estratificado con base a la presencia o no de SOP.

Variables	SOP n = 126	Controles n = 37	p*	Rango de referencia
	Media ± DE	Media ± DE		
TT, ng/dl	38.04 ± 22.76	25.75 ± 16.55	0.006	<60.0 ^a
TL, ng/dl	0.79 ± 0.55	0.42 ± 0.36	0.001	<1.90 ^a
TL, %	2.09 ± 0.48	1.65 ± 0.46	<0.001	<2 (30)
TB, ng/dl	18.60 ± 12.95	10.02 ± 8.53	0.001	<10.0 ^a
TB, %	49 ± 11.48	38.85 ± 10.79	<0.001	<40 ^b
SHBG, nmol/L	27.24 ± 15.81	42.89 ± 20.39	0.045	>25 ^a

TT: Testosterona total, TL: Testosterona libre, TB: Testosterona biodisponible, SHBG: Globulina fijadora de hormonas sexuales, DE: Desviación estándar.

*Obtenida mediante prueba T de Student para grupos independientes.

Fuente: ^a: Endocrine Self-Assessment Program (54), ^b: Azziz R (30)

Por otro lado, el grupo de las participantes con SOP presentó un valor M menor que el de grupo control, y en el rango de resistencia a la insulina (Cuadro 3).

Cuadro 3. Valor M del Clamp estratificado con base a la presencia o no de SOP.

Variables	SOP n = 126	Controles n = 37	p*	Rango de referencia
	Media ± DE			
RI	4.45 ± 2.08	8.13 ± 3.66	0.01	<6 ^a

RI: Resistencia a la insulina

*Obtenida mediante prueba T de Student para grupos independientes.

Fuente: ^a: Tam C y cols (55).

Las concentraciones de VD se determinaron en una muestra de 50 pacientes de las cuales tuvimos muestra de suero suficiente. La concentración media de la 25OHD, así como la frecuencia de DVD, fueron comparables entre los grupos (Cuadro 4).

Cuadro 4. Características de las concentraciones de VD estratificada con base a la presencia de SOP.

Variables	SOP n = 32	Controles n = 18	p*	Rango de referencia
	Media ± DE	Media ± DE		
Concentraciones de 25OHD₃	17.25 ± 7.53	17.94 ± 4.71	0.655*	---
Concentraciones suficientes de vitamina D	11 (34.4)	6 (33.3)	0.941**	>30 ng/ml ^a
Concentraciones deficientes de vitamina D	21 (65.6)	12 (66.7)		<20 ng/ml ^a

*Obtenida mediante Prueba T de Student para grupos independientes.

**Obtenida mediante Prueba Chi-cuadrada

Fuente: ^a: Institute of Medicine (1).

Para el análisis de los polimorfismos Apal, Bsml, Taql y Fokl, se analizó una muestra de 117 participantes de las cuales se tuvo una muestra suficiente para su determinación, donde 89 corresponden al grupo SOP y 28 al grupo control. En el Cuadro 5 se muestran las frecuencias genotípicas de los diferentes polimorfismos comparadas con otros estudios realizados en diferentes regiones de México. Se observa que en el genotipo predominante de Fokl fue Ff, de Bsml bb, de Apal AA y por último, Taql fue tt. La distribución de las frecuencias de los genotipos encontradas en nuestro estudios fueron comparables a las reportadas en otros estudios realizados en México, excepto por Apal en el que detectamos mayor frecuencia de AA, mientras que en los otros estudios analizados se encontró mayor frecuencia de aa (Cuadro 5).

Cuadro 5. Frecuencia genotípica de los polimorfismos FokI, BsmI, ApaI y TaqI comparado con diferentes estudios.

Polimorfismo	Fuente (año)	Población	Genotipos (%)		
			FF	Ff	ff
FokI					
	Cervin Serrano (2014)	Sinaloa (n=100)	32.0	51.0	17.0
	Silva-Ramírez (2018)	Monterrey (n=457)	17.5	47.7	34.8
	González Mercado (2013)	Guadalajara (n=88)	27.2	51.1	21.6
	Piña Agüero (2019)	Ciudad de México (n=195)	35.3	44.6	20.1
	Estudio actual (2020)	Ciudad de México (n=117)	29.9	44.4	25.6
BsmI			BB	Bb	bb
	Bermúdez- Morales (2017)	Ciudad de México (n=180)	5.6	33.3	61.1
	Silva-Ramírez (2018)	Monterrey (n=457)	3.0	37.0	60.0
	González Mercado (2013)	Guadalajara (n=88)	4.5	43.2	52.3
	Piña Agüero (2019)	Ciudad de México (n=195)	7.8	31.3	60.9
	Estudio actual (2020)	Ciudad de México (n=117)	2.7	42.5	54.9
ApaI			AA	Aa	aa
	Silva-Ramírez (2018)	Monterrey (n=457)	17.5	47.7	34.8
	González Mercado (2013)	Guadalajara (n=88)	19.6	47.1	33.3
	Estudio actual (2020)	Ciudad de México (n=117)	45.9	32.4	21.6
TaqI			TT	Tt	tt
	Bermúdez- Morales (2017)	Ciudad de México (n=180)	9.4	22.7	67.7
	Silva-Ramírez (2018)	Monterrey (n=457)	6.5	43.5	50
	González Mercado (2013)	Guadalajara (n=88)	6.8	40.9	52.3
	Estudio actual (2020)	Ciudad de México (n=117)	1.9	44.2	53.8

Genotipo FokI dominante FF, Ff codominante, ff recesivo. Genotipo BsmI dominante BB, Bb codominante, bb recesivo. Genotipo ApaI dominante AA, Aa codominante, aa recesivo. Genotipo TaqI: dominante TT, Tt codominante, tt recesivo.

Fuente: Cervin-Serrano (56), Silva-Ramírez (57), González-Mercado (58), Piña-Agüero (59).

La frecuencia de los polimorfismos Apal, BsmI, TaqI y FokI estratificado con base a la presencia de SOP, no muestra diferencia entre los grupos (Cuadro 6).

Cuadro 6. Frecuencia genotípica de los polimorfismos FokI, BsmI, Apal y TaqI estratificado con base a la presencia o no de SOP.

Polimorfismos	Genotipos (%)					*p
		n	FF	Ff	ff	
FokI	SOP	89	31.5	41.5	27	0.537
	Controles	28	25	53.6	21.4	
BsmI			BB	Bb	bb	0.216
	SOP	89	3.5	45.9	50.6	
	Controles	28	---	32.1	67.9	
Apal			AA	Aa	aa	0.394
	SOP	89	48.2	28.9	22.9	
	Controles	28	39.3	42.9	17.9	
TaqI			TT	Tt	tt	0.706
	SOP	89	2.6	43.6	53.8	
	Controles	28	---	46.2	53.8	

Genotipo FokI dominante FF, Ff codominante, ff recesivo. Genotipo BsmI dominante BB, Bb codominante, bb recesivo. Genotipo Apal dominante AA, Aa codominante, aa recesivo. Genotipo TaqI: dominante TT, Tt codominante, tt recesivo.

*Obtenida mediante prueba Chi-cuadrada.

Se comparó la frecuencia de los polimorfismos Apal, FokI, BsmI y TaqI entre los grupos con y sin SOP, resistencia a la insulina, obesidad y DVD. Encontramos que el genotipo codominante y dominante (AA) del polimorfismo Apal, así como el genotipo codominante (Ff) y el genotipo recesivo (FF + Ff) del polimorfismo FokI, fueron más frecuentes en las mujeres con DVD (Cuadro 7 y Cuadro 8). En cuanto a los polimorfismos BsmI y TaqI no mostraron diferencia en su frecuencia entre los grupos de estudio (Cuadro 9 y Cuadro 10).

Cuadro 7. Frecuencia de los genotipos del polimorfismo Apal estratificado con base a la presencia o ausencia de SOP, resistencia a la insulina, obesidad y deficiencia de vitamina D.

Variables	Genotipos					
	Codominante		Dominante		Recesivo	
SOP	AA Aa aa	40 (48.2) 24 (28.9) 19 (22.9)	AA Aa + aa	40(48.2) 43(51.8)	AA + Aa aa	64 (77.1) 19 (22.9)
No SOP	AA Aa aa	11 (39.3) 12 (42.9) 5 (17.9)	AA Aa + aa	11 (39.3) 17 (60.7)	AA + Aa aa	23 (82.1) 5 (17.9)
		*p = 0.394		*p = 0.413		*p = 0.576
RI	AA Aa aa	34 (47.2) 23 (31.9) 15 (20.8)	AA Aa + aa	34 (47.2) 38 (52.8)	AA + Aa aa	57 (79.2) 15 (20.8)
No RI	AA Aa aa	17 (43.6) 13 (33.3) 9 (23.1)	AA Aa + aa	17 (43.6) 22 (56.4)	AA + Aa aa	30 (76.9) 9 (23.1)
		*p = 0.929		*p=0.714		*p = 0.784
OB	AA Aa aa	42 (50) 25 (29.8) 17 (20.2)	AA Aa + aa	42(50) 42(50)	AA + Aa aa	67 (79.8) 17 (20.2)
No OB	AA Aa aa	9 (33.3) 11 (40.7) 7 (25.9)	AA Aa + aa	9 (33.3) 18 (66.7)	AA + Aa aa	20 (74.1) 7 (25.9)
		*p = 0.317		*p = 0.131		*p = 0.532
DVD	AA Aa aa	21 (63.9) 7 (21.2) 5 (15.2)	AA Aa + aa	21 (63.6) 12 (36.4)	AA + Aa aa	28 (84.8) 5 (15.2)
No DVD	AA Aa aa	5 (29.4) 10 (58.5) 2 (11.8)	AA Aa + aa	5 (29.4) 12 (70.6)	AA + Aa aa	15 (88.2) 2 (11.8)
		*p = 0.026		p = 0.022		p = 0.554

SOP: Síndrome de ovario poliquístico, RI: Resistencia a la insulina, OB: obesidad, DVD: Deficiencia de vitamina D.

*Obtenida mediante prueba Chi-cuadrada

Cuadro 8. Frecuencia de los genotipos del polimorfismo FokI estratificado con base a la presencia o ausencia de SOP, resistencia a la insulina, obesidad y deficiencia de vitamina D.

Variables	Genotipos					
	Codominante		Dominante		Recesivo	
SOP	FF Ff ff	28 (31.5) 37 (41.6) 24 (27)	FF Ff + ff	28 (31.5) 61 (68.5)	FF + Ff ff	65 (73) 24 (27)
No SOP	FF Ff ff	7 (25) 15 (53.6) 6 (21.4)	FF Ff + ff	7 (18.9) 21 (56.8)	FF + Ff ff	22 (78.6) 6 (21.4)
		*p = 0.537		*p = 0.515		*p = 0.558
RI	FF Ff ff	24 (31.6) 32 (42.1) 20 (26.3)	FF Ff + ff	24 (31.6) 52 (68.4)	FF + Ff ff	56 (73.7) 20 (26.3)
No RI	FF Ff ff	11 (26.8) 20 (48.8) 10 (24.4)	FF Ff + ff	11 (26.8) 30 (73.2)	FF + Ff ff	31 (75.6) 10 (24.4)
		*p = 0.776		*p=0.592		*p = 0.820
OB	FF Ff ff	27 (30.3) 39 (43.8) 23 (25.8)	FF Ff + ff	27(30.3) 62 (69.7)	FF + Ff ff	66 (74.2) 23 (25.8)
No OB	FF Ff ff	8 (28.6) 13 (46.4) 7 (25)	FF Ff + ff	8 (28.6) 20 (71.4)	FF + Ff ff	21 (75) 7 (25)
		*p = 0.970		*p = 0.859		*p = 0.929
DVD	FF Ff ff	7 (21.2) 15 (45.5) 11 (33.3)	FF Ff + ff	7 (21.2) 26 (78.8)	FF + Ff ff	22 (66.7) 11 (33.3)
No DVD	FF Ff ff	8 (47.1) 8 (47.1) 1 (5.9)	FF Ff + ff	8 (47.1) 9 (52.9)	FF + Ff ff	16 (94.1) 1(5.9)
		*p = 0.049		*p = 0.059		*p = 0.030

SOP: Síndrome de ovario poliquístico, RI: Resistencia a la insulina, OB: obesidad, DVD: Deficiencia de vitamina D.

*Obtenida mediante prueba Chi-cuadrada.

Cuadro 9. Frecuencia de los genotipos del polimorfismo BsmI estratificado con base a la presencia o ausencia de SOP, resistencia a la insulina, obesidad y deficiencia de vitamina D.

Variables	Genotipos					
	Codominante		Dominante		Recesivo	
SOP	BB	3 (35)	BB	3 (3.5)	BB + Bb	42 (49.4)
	Bb	39 (45.9)	Bb + bb	82 (96.5)	bb	43 (50.6)
	bb	43 (50.6)				
No SOP	BB	0 (--)	BB	0 (--)	BB + Bb	9 (32.1)
	Bb	9 (32.1)	Bb + bb	28 (100)	bb	19 (67.9)
	bb	19 (67.9)				
		*p = 0.216		*p = 0.573		*p = 0.111
RI	BB	2 (2.8)	BB	2 (28)	BB + Bb	33 (46.5)
	Bb	31 (43.7)	Bb + bb	69 (96.5)	bb	38 (53.5)
	bb	38 (53.5)				
No RI	BB	1 (2.4)	BB	1(2.4)	BB + Bb	18 (42.9)
	Bb	17 (40.5)	Bb + bb	41 (97.6)	bb	24 (57.1)
	bb	24 (57.1)				
		p = 0.930		*p = 1.0		*p = 0.708
OB	BB	3 (3.6)	BB	3(3.6)	BB + Bb	39 (46.4)
	Bb	36 (42.9)	Bb + bb	81 (96.4)	bb	45 (53.6)
	bb	45 (53.6)				
No OB	BB	0 (--)	BB	0 (--)	BB + Bb	12 (27.9)
	Bb	12 (41.4)	Bb + bb	29 (100)	bb	17 (58.6)
	bb	17 (58.8)				
		*p = 0.564		*p = 0.568		*p = 0.638
DVD	BB	0 (---)	BB	0 (--)	BB + Bb	9 (27.3)
	Bb	9 (52.9)	Bb + bb	33 (100)	bb	24 (72.7)
	bb	24 (47.1)				
No DVD	BB	0 (---)	BB	0 (--)	BB + Bb	9 (52.9)
	Bb	9 (52.9)	Bb + bb	17 (100)	bb	8 (47.1)
	bb	8 (47.1)				
		*p = 0.073		---		*p = 0.073

SOP: Síndrome de ovario poliquístico, RI: Resistencia a la insulina, OB: obesidad, DVD: Deficiencia de vitamina D.

*Obtenida mediante prueba Chi-cuadrada

Cuadro 10. Frecuencia de los genotipos del polimorfismo TaqI estratificado con base a la presencia o ausencia de SOP, resistencia a la insulina, obesidad y deficiencia de vitamina D.

Variables	Genotipos					
	Codominante		Dominante		Recesivo	
SOP	TT	2 (2.6)	TT	2(2.6)	TT + Tt	36 (46.2)
	Tt	34 (43.6)	Tt + tt	76 (97.4)	tt	42 (53.8)
	tt	42 (53.8)				
No SOP	TT	0 (--)	TT	0 (--)	TT + Tt	12 (46.2)
	Tt	12 (46.2)	Tt + tt	26 (100)	tt	14 (53.8)
	tt	14 (53.8)				
		*p = 0.706		*p = 0.561		*p = 1.0
RI	TT	1 (1.5)	TT	1 (1.5)	TT + Tt	31 (45.6)
	Tt	30 (44.1)	Tt + tt	67 (97.2)	tt	37 (54.4)
	tt	37 (54.4)				
No RI	TT	1 (12.8)	TT	1 (2.8)	TT + Tt	17 (47.2)
	Tt	16 (44.4)	Tt + tt	35 (97.2)	tt	19 (52.8)
	tt	19 (52.8)				
		*p = 0.895		*p = 0.575		*p = 0.874
OB	TT	1 (1.3)	TT	1 (1.3)	TT + Tt	36 (30)
	Tt	35 (43.8)	Tt + tt	79 (98.7)	tt	44 (36.7)
	tt	44 (55)				
No OB	TT	1 (4.2)	TT	1(4.2)	TT + Tt	12 (50)
	Tt	11 (45.8)	Tt + tt	23 (95.8)	tt	12 (50)
	tt	12 (50)				
		*p = 0.631		*p = 0.410		*p = 0.667
DVD	TT	0 (--)	TT	0 (--)	TT + Tt	12 (37.5)
	Tt	12 (37.5)	Tt + tt	32 (100)	tt	20 (62.5)
	tt	20 (62.5)				
No DVD	TT	0 (--)	TT	0 (--)	TT + Tt	9 (52.9)
	Tt	9 (52.9)	Tt + tt	17 (100)	tt	8 (47.1)
	tt	8 (47.1)				
		*p = 0.073		---		*p = 0.073

SOP: Síndrome de ovario poliquístico, RI: Resistencia a la insulina, OB: obesidad, DVD: Deficiencia de vitamina D.

*Obtenida mediante prueba Chi-cuadrada.

En el Cuadro 11 se presentan los resultados derivados del modelo de regresión múltiple que analiza los predictores de sensibilidad a la insulina. Se corrió un modelo separado para cada polimorfismo para evitar colinearidad. En todos los casos, la sensibilidad a la insulina se asoció negativamente con la presencia de SOP y de obesidad, pero los polimorfismos no mostraron asociación con la resistencia a la insulina aun después de ajustar por estas variables. Sin embargo, aunque los polimorfismos no mostraron una relación significativa, Bsml tendió a asociarse en forma negativa con la sensibilidad a la insulina (coeficiente: -0.73 ± 0.39 , $p = 0.068$). Es decir, las pacientes con el polimorfismo Bsml tendieron a presentar menor sensibilidad a la insulina, independientemente de la presencia de SOP y obesidad.

Cuadro 11. Modelo de regresión lineal múltiple de los polimorfismos Apal, FokI, Bsml y TaqI ajustado por la presencia de SOP y obesidad.

	MODELO 1		MODELO 2		MODELO 3		MODELO 4	
	Coeficiente \pm EE	p	Coeficiente \pm EE	p	Coeficiente \pm EE	p	Coeficiente \pm EE	p
Apal	-0.143 ± 0.27	0.607						
FokI			0.198 ± 0.23	0.409				
Bsml					-0.73 ± 0.39	0.068		
TaqI							0.661 ± 0.43	0.135
Intercepto	6.74 ± 0.564		5.91 ± 0.52		8.66 ± 1.06		5.71 ± 0.72	
SOP ^a	-1.12 ± 0.28	<0.001	-0.951 ± 0.23	<0.001	-1.23 ± 0.29	<0.001	-1.33 ± 0.30	<0.001
Obesidad ^b	-1.50 ± 0.29	<0.001	-1.40 ± 0.23	<0.001	-1.66 ± 0.28	<0.001	-1.51 ± 0.2	<0.001

SOP: Síndrome de ovario poliquístico, EE: Error estándar

^a: comparado con grupo control, ^b:comparado con grupo normopeso.

Se analizó también el efecto de los polimorfismos en la concentración de vitamina D tomando en cuenta la obesidad, el SOP y la resistencia a la insulina, observando que el polimorfismo FokI se asoció negativamente (coeficiente: -3.42 ± 1.23 , $p = 0.008$) con las concentraciones de VD (Cuadro 12).

Cuadro 12. Modelo de regresión lineal múltiple de los SNP en la concentración de VD ajustado por la presencia de SOP, obesidad y RI.

Variables	MODELO 1		MODELO 2		MODELO 3		MODELO 4	
	Coeficiente ± EE	p	Coeficiente ± EE	p	Coeficiente ± EE	p	Coeficiente ± EE	p
Apal	1.88 ± 1.33	0.164						
FokI			-3.42 ± 1.23	0.008				
Bsml					-0.2.69 ± 2.05	0.196		
TaqI							1.61 ± 2.0	0.425
Intercepto	14.47 ± 2.39		24.05 ± 2.56		24.73 ± 5.62		15.38 ± 3.00	
SOP ^a	-0.41 ± 1.24	0.743	-0.25 ± 1.17	0.829	-0.71 ± 1.27	0.579	-0.16 ± 1.31	0.903
Obesidad ^b	-0.26 ± 1.18	0.827	-0.47 ± 1.12	0.675	-0.17 ± 1.19	0.890	-0.04 ± 1.23	0.975
RI ^c	-0.06 ± 1.28	0.966	-0.17 ± 1.21	0.890	-0.03 ± 1.29	0.982	0.26 ± 1.34	0.848

SOP: Síndrome de ovario poliquístico, RI: Resistencia a la insulina, EE: Error estándar

^a: comparado con grupo control, ^b: comparado con grupo normopeso, ^c: comparado con grupo sin resistencia a la insulina.

Finalmente, se analizó el efecto predictor de los polimorfismos estudiados sobre el riesgo de presentar DVD con un modelo de regresión logística, detectando una tendencia a que las portadoras de BsmI tuvieran más riesgo de presentar deficiencia de la vitamina (OR= 4.43; IC= 0.82, 23.9; p = 0.084) (Cuadro 13).

Cuadro 13. Modelo de regresión logística de los polimorfismos (Apal, FokI, BsmI, TaqI) con el riesgo de presentar SOP.

Variable	OR	IC	p
Vitamina D	0.99	0.88, 1.11	0.546
Apal			
AA vs Aa	3.00	0.67, 13.32	0.248
AA vs aa	0.65	0.05, 7.62	
Aa vs aa	0.21	0.01, 2.51	
FokI			
FF vs Ff	1.25	0.28, 5.60	0.797
FF vs ff	0.68	0.09, 4.80	
Ff vs ff	0.54	0.09, 3.20	
BsmI			
BB vs Bb	--	--	0.084
BB vs bb	--	--	
Bb vs bb	4.43	0.82, 23.92	
TaqI			
TT vs Tt	1.63	0.36, 7.30	0.518
TT vs tt	--		
Tt vs tt	--		

OR: Odd Ratio, IC: Intervalo de confianza.

12 DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como propósito demostrar la relación entre la deficiencia de vitamina D y los polimorfismos de su receptor con el SOP tomando en cuenta el papel de la obesidad y la resistencia a la insulina.

Como se sabe, el SOP representa una de las principales alteraciones ginecológicas más frecuente que afecta a las mujeres en edad reproductiva, además de presentar alteraciones a nivel ginecológico, el SOP se encuentra asociado con la presencia de enfermedades metabólicas como la obesidad y la resistencia a la insulina. Los resultados de nuestro estudio muestran que las pacientes con SOP presentaron mayor obesidad, resistencia a la insulina, hiperandrogenismo e hiperandrogenemia datos que son característicos de la enfermedad, lo cual sirvió de control para una adecuada caracterización de las pacientes (27–29).

De los resultado obtenidos en este estudio, el 77.6% de las pacientes con SOP presentaron RI, éstas cifras son silimiales a lo reportado en el estudio por Tosi y cols (2017), en donde ellos deteminaron una prevalencia de RI de 74% en pacientes con SOP (60), lo cual es comparable con nuestros resultados, ya que incluyeron el estándar de oro para la determinación de la RI.

La prevalencia de deficiencia de VD en la actualidad es considerada un problema de salud a nivel mundial, nuestros resultados de un subgrupo de 50 mujeres muestran que el 65% presenta deficiencia de vitamina D, éstas cifras son superiores a lo reportado por Contreras-M y Villalpando-S (2017) (6), en donde determinaron que el 36.8% de las mujeres en edad reproductiva presentaron deficiencia de VD. Probablemente esta diferencia se explica porque nuestra muestra no representa a la población de mujeres en edad reproductiva ya que una alta proporción presentaron obesidad, RI y SOP.

Las frecuencias alélicas de los polimorfismos de la Vitamina D encontradas en esta investigación para Apal, Bsml, Taql y FokI, fueron similares a los reportadas por otros autores que han evaluado las frecuencias genotípicas de estos polimorfismos en la

población mexicana, para FokI la frecuencia alélica más común fue Ff similar a la reportada por Silva-Ramírez et al. en 2018 (44.4 vs 47.7%) (57), para BsmI la frecuencia alélica más frecuente fue bb (54.9%) porcentaje que es muy parecido al reportado por González-Mercado et al. en 2013 (58), la frecuencia alélica mayor para ApaI fue AA la cual fue más alta a la reportada por Silva-Ramírez (45.9 vs 17.5 %) y por González-Mercado (45.9 vs 19.6 %) respecto a TaqI la frecuencia alélica más habitual fue tt, la cual fue similar a la reportada por González-Mercado (53.8 vs 52.3 %) y Silva-Ramírez (2018) (53.8 vs 50 %) (57, 58).

Respecto a la frecuencia de los cuatro polimorfismos en las pacientes control y con SOP, no se encontró diferencia, datos similares a los reportados por Bagheri et al. en 2012 donde la distribución de los alelos y los genotipos no tuvieron diferencias entre el grupo control y el grupo con SOP (61), en otro estudio realizado por Jedrzejuk- Łaczmański et al. en 2015 (62) en donde incluyeron a 85 pacientes control y 92 mujeres con SOP, estudiaron los mismos cuatro polimorfismos y encontraron deficiencia de vitamina D en ambos grupos, así mismo la frecuencia de los polimorfismos fue comparable sin asociarse al SOP, más adelante Bagheri et al. en 2013 (63), estudió a 38 pacientes con SOP y 38 controles, en donde reportó que TaqI fue el genotipo más frecuente en las pacientes con SOP en la población Iraní. Por otra parte en un estudio realizado por El-Shal et al. en 2013 (31) en donde incluyó una muestra más grande 150 pacientes con SOP y 150 controles, analizó los polimorfismos TaqI y ApaI en población Egipcia y encontró que TaqI presentaba una prevalencia mayor en las pacientes con SOP obesas, además de tener mayor resistencia a la insulina, concentraciones mayores de testosterona total y libre, así como menor concentración de vitamina D, respecto a ApaI no hubo diferencias entre los grupos, datos diferentes a lo que se encontró en este estudio donde ApaI y FokI fueron más frecuentes en las pacientes con DVD, estos resultados se podrían deber principalmente a la diferencia racial.

En relación al efecto de los polimorfismos, se han propuesto mecanismos a través de los cuales el VDR ejerce acción sobre la sensibilidad a la insulina, nuestros resultados muestran una tendencia del polimorfismo BsmI, datos similares reportó Fei-Fei Han en

2017 (64) en un metaanálisis en donde se incluyeron 9232 pacientes con resistencia a la insulina y se encontró una asociación significativa con el polimorfismo BsmI (OR, 1.50; 95% CI, 1.16–1.93; P = 0.002), de la misma manera se encontró asociación con Apal (OR, 1.62; 95% CI, 1.03–2.53; P = 0.04) en población asiática. En un estudio más reciente por Lone en 2020 (41), en donde se incluyó a 470 pacientes, 235 con SOP y 235 controles, no se observó asociación significativa entre los polimorfismos de VDR y el riesgo de SOP, sin embargo si se encontró asociación entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de SOP (OR 3.41, 95% CI 1.77 - 6.579) en pacientes con concentraciones menores a 15 ng/ml de VD, en este estudio se observó que las pacientes con SOP, obesidad y resistencia a la insulina tienen menor concentración de vitamina D.

Al evaluar el efecto de los polimorfismos en la concentración de VD, tomando en cuenta el papel de la obesidad, el SOP y la RI solo se encontró asociación con el polimorfismo FokI (p= 0.008), datos diferentes a los reportados en el metaanálisis realizado por Xiao-Yuan Shi en 2019 (41), en el cual se incluyeron 3587 participantes, 1922 con SOP y 1665 controles, los resultados reportados, mencionan que no se identificó asociación entre FokI y la concentración de vitamina D o la susceptibilidad a desarrollar SOP, sin embargo se identificó asociación estadísticamente significativa para el polimorfismo VDR Apal y la susceptibilidad de desarrollar SOP (OR = 1.19, 95%CI = 1.06~1.34, p = 0.004) pero no para la concentración de vitamina D.

En la actualidad se conocen los múltiples beneficios que la VD aporta al organismo, sin embargo, hay pacientes que no mejoran las concentraciones de VD a pesar de la suplementación adecuada. Los resultados obtenidos en este estudio muestran que la presencia de polimorfismos influye en las concentraciones de vitamina D, lo cual es relevante para identificar deficiencia de VD y de tal forma se puede establecer la suplementación de VD como clave fundamental para el tratamiento en pacientes con SOP.

13 CONCLUSIÓN

En conclusión, nuestros datos detectaron que:

- a) Los polimorfismos Apal y FokI fueron más frecuentes en mujeres con DVD
- b) FokI se asoció con menores concentraciones de VD
- c) Bsml tendió a asociarse con mayor riesgo de deficiencia de esta vitamina.
- d) Bsml se asoció en forma limítrofe con menor sensibilidad a la insulina después de ajustar por la presencia de SOP y obesidad.

Una limitación de este estudio es el tamaño de la muestra, la cual se debe ampliar, es necesario más estudios en la población mexicana para comprender mejor el impacto de la vitamina D en el riesgo a desarrollar síndrome de ovario poliquístico.

14 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *New Engl J Medicine*. 2007;357(3):266–81.
2. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2011;96(1):53–8.
3. Holick MF. The Cutaneous Photosynthesis of Previtamin D3: A Unique Photoendocrine System. *J Invest Dermatol*. 1981;77(1):51–8.
4. Bikle D. Vitamin D: production, metabolism, and mechanisms of action. Editors: In Endotext [Internet]. South Dartmouth: MD Text, Inc. 2000. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>.
5. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Ann Epidemiol*. 2009;19(2):73–8.
6. Contreras-Manzano A, Villalpando S, Robledo-Pérez R. Vitamin D status by sociodemographic factors and body mass index in Mexican women at reproductive age. *Salud Pub Mex*. 2016;59(5):518–25.
7. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. *Endocrin Metab Clin*. 2010;39(2):243–53.
8. Khammissa RAG, Fourie J, Motswaledi MH, Ballyram R, Lemmer J, Feller L. The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *Biomed Res Int*. 2018; 2018:1–9.
9. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol-renal*. 2005;289(1): F8–28.

10. Rochel N, Wurtz JM, Mitschler A, Klaholz B, Moras D. The Crystal Structure of the Nuclear Receptor for Vitamin D Bound to Its Natural Ligand. *Mol Cell*. 2000;5(1):173–9.
11. Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW, Thompson PD, Hsieh JC, Remus LS, et al. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J Endocrinol*. 1997;154 Suppl: S57-73.
12. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$: Genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Cl En*. 2011;25(4):543–59.
13. Weisman Y. Non-classic unexpected functions of vitamin D. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2010;2(8):103–7.
14. El-Fakhri N, McDevitt H, Shaikh MG, Halsey C, Ahmed SF. Vitamin D and Its Effects on Glucose Homeostasis, Cardiovascular Function and Immune Function. *Horm Res Paediat*. 2014;81(6):363–78.
15. Santoro D, Sebekova K, Teta D, Nicola LD. Extraskkeletal Functions of Vitamin D. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:1–2.
16. Holick MF. Vitamin D: Extraskkeletal Health. *Endocrin Metab Clin*. 2010;39(2):381–400.
17. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertil Steril*. 2014;102(2):460-468.e3.
18. Köstner K, Denzer N, Müller CSL, Klein R, Tilgen W, Reichrath J. The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature. *Anticancer Res*. 2009;29(9):3511–36.
19. Jain R, Hurst PR von, Stonehouse W, Love DR, Higgins CM, Coad J. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with insulin resistance and response to vitamin D. *Metabolism*. 2012;61(3):293–301.

20. Ramírez-Bello J, Vargas-Alarcón G, Tovilla-Zárate C, Fragoso JM. Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rSNP) y de los SNP-ARN estructurales (srSNP) en enfermedades complejas. *Gac Med Mex.* 2013;(149):220–8.
21. 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. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(4):575–82.
22. Li HWR, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CKM. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 2011;60(10):1475–81.
23. Mahmoudi T. Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk. *Fertil Steril.* 2009;92(4):1381–3.
24. Ranjzad F, Mahban A, Shemirani AI, Mahmoudi T, Vahedi M, Nikzamir A, et al. Influence of gene variants related to calcium homeostasis on biochemical parameters of women with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Gen.* 2011;28(3):225–32.
25. Dasgupta S, Dutta J, Annamaneni S, Kudugunti N, Battini MR. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome among Indian women. *Indian J Medical Res.* 2015;142(3):276–85.
26. Reis GVOP dos, Gontijo NA, Rodrigues KF, Alves MT, Ferreira CN, Gomes KB. Vitamin D receptor polymorphisms and the polycystic ovary syndrome: A systematic review. *J Obstet Gynaecol Re.* 2017;43(3):436–46.
27. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97(1):28-38. e25.

28. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: Towards a Rational Approach. Eds. Polycystic Ovary Syndrome, Blackwell Scientific, Boston, 377-384.
29. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19–25.
30. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009;91(2):456–88.
31. El-Shal AS, Shalaby SM, Aly NM, Rashad NM, Abdelaziz AM. Genetic variation in the vitamin D receptor gene and vitamin D serum levels in Egyptian women with polycystic ovary syndrome. *Mol Biol Rep*. 2013;40(11):6063–73.
32. Vital-Reyes VS, Carrillo-Martínez CR, Hinojosa-Cruz JC, Martínez-Basilía A, López-Alarcón M. Frecuencia de resistencia a la insulina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico con el clamp hiperinsulinémico euglucémico. *Ginecol Obstet Mex*. 2014;(82):785–90.
33. Keshavarz MA, Moradi S, Emami Z, Rohani F. Association between serum 25(OH) vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Neth J Medicine*. 2017;75(5):190–5.
34. Krul-Poel YHM, Snackey C, Louwers Y, Lips P, Lambalk CB, Laven JSE, et al. The role of vitamin D in metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(6):853–65.
35. 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. *Exp Clin Endocr Diab*. 2006;114(10):577–83.

36. Bacopoulou F, Koliaas E, Efthymiou V, Antonopoulos CN, Charmandari E. Vitamin D predictors in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2017;47(10):746–55.
37. Merhi Z, Doswell A, Krebs K, Cipolla M. Vitamin D Alters Genes Involved in Follicular Development and Steroidogenesis in Human Cumulus Granulosa Cells. *J Clin Endocrinol Metabolism.* 2014;99(6): E1137–45.
38. Azadi-Yazdi M, Nadjarzadeh A, Khosravi-Boroujeni H, Salehi-Abargouei A. The Effect of Vitamin D Supplementation on the Androgenic Profile in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Horm Metab Res.* 2017;49(03):174–9.
39. Karadağ C, Yoldemir T, Yavuz DG. Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and androgen levels in vitamin-D-deficient polycystic ovary syndrome patients. *J Obstet Gynaecol Re.* 2018;44(2):270–7.
40. Pal L, Zhang H, Williams J, Santoro NF, Diamond MP, Schlaff WD, et al. Vitamin D Status Relates to Reproductive Outcome in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Secondary Analysis of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metabolism.* 2016;101(8):3027–35.
41. Shi XY, Huang A-P, Xie D-W, Yu XL. Association of vitamin D receptor gene variants with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2019;20(1):32.
42. Cappy H, Giacobini P, Pigny P, Bruyneel A, Leroy-Billiard M, Dewailly D, et al. Low vitamin D3 and high anti-Müllerian hormone serum levels in the polycystic ovary syndrome (PCOS): Is there a link? *Ann D'endocrinologie.* 2016;77(5):593–9.
43. Drakopoulos P, Vijver A van de, Schutyser V, Milatovic S, Anckaert E, Schiettecatte J, et al. The effect of serum vitamin D levels on ovarian reserve markers: a prospective cross-sectional study. *Hum Reprod.* 2017;32(1):208-214.

44. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2007;92(6):2017–29.
45. Fedirko V, Torres-Mejía G, Ortega-Olvera C, Biessy C, Angeles-Llerenas A, Lazcano-Ponce E, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of breast cancer: results of a large population-based case–control study in Mexican women. *Cancer Cause Control*. 2012;23(7):1149–62.
46. Firouzabadi R deghani, Aflatoonian A, Modarresi S, Sekhavat L, MohammadTaheri S. Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS. *Complement Ther Clin*. 2012;18(2):85–8.
47. Pértegas-Díaz S, Pita-Fernández S. Cálculo del poder estadístico de un estudio. *Cad Aten Primaria*. 2003; 10:59-63.
48. Guía de práctica clínica: Prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y obesidad en la obesidad exógena. Secretaría de Salud, 2012. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/046_GPC_Obesidad_Adulto/IMSS_046_08_EyR.pdf
49. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol-endoc M*. 1979;237(3): E214.
50. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 1999;84(10):3666–72.
51. Norma Oficial Mexicana, NOM-012-SSA3-2012. Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013.
52. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [Internet]. [cited 2021 Jan 2]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>

53. Jackson A, Stanforth P, Gagnon J, Rankinen T, Leon A, Rao D, et al. The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: The Heritage Family Study. *Int J Obesity*. 2002;26(6):789–96.
54. Endocrine Society, Tannock RL. ESAP Endocrine Self-Assessment Program. Endocrine Society. 2020. 212 p.
55. Tam CS, Xie W, Johnson WD, Cefalu WT, Redman LM, Ravussin E. Defining Insulin Resistance from Hyperinsulinemic-Euglycemic Clamps. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1605–10.
56. Serrano SC, Villareal DG, Aguilar-Medina M, Romero-Navarro JG, Quintana JGR, Meraz EA, et al. Genetic Polymorphisms of Interleukin-1 Alpha and the Vitamin D Receptor in Mexican Mestizo Patients with Intervertebral Disc Degeneration. *Int J Genomics*. 2014; 2014:1–7.
57. Silva-Ramírez B, Saenz-Saenz CA, Bracho-Vela LA, Peñuelas-Urquides K, Mata-Tijerina V, Escobedo-Guajardo BL, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and pulmonary tuberculosis in a Mexican population. *Indian J Tuberc*. 2019;66(1):70–5.
58. González-Mercado A, Sánchez-López JY, Regla-Nava JA, Gámez-Nava JI, González-López L, Duran-González J, et al. Association analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in postmenopausal Mexican-Mestizo women. *Genet Mol Res*. 2013;12(3):2755–63.
59. Piña-Agüero MI. Frecuencia de los polimorfismos del gen receptor de vitamina D (FokI y BsmI) y su asociación con la función de la célula beta pancreática en adultos de la Ciudad de México [Tesis maestría en ciencias]. Universidad La Salle, Ciudad de México; 2019.

60. Tosi F, Bonora E, Moghetti P. Insulin resistance in a large cohort of women with polycystic ovary syndrome: a comparison between euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp and surrogate indexes. *Hum Reprod.* 2017;32(12):2515–21.
61. Bagheri M, Rad IA, Jazani NH, Nanbakhsh F. Lack of Association of Vitamin D Receptor FokI (rs10735810) (C/T) and BsmI (rs1544410) (A/G) Genetic Variations with Polycystic Ovary Syndrome Risk: A Case-control Study from Iranian Azeri Turkish Women. *Mædica.* 2012;7(4):303–8.
62. Jedrzejuk D, Łaczmański Ł, Milewicz A, Kuliczowska-Płaksej J, Lenarcik-Kabza A, Hirnle L, et al. Classic PCOS phenotype is not associated with deficiency of endogenous vitamin D and VDR gene polymorphisms rs731236 (TaqI), rs7975232 (ApaI), rs1544410 (BsmI), rs10735810 (FokI): a case–control study of lower Silesian women. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(12):976–9.
63. Bagheri M, Rad IA, Jazani NH, Nanbakhsh F. Vitamin D Receptor TaqI Gene Variant in Exon 9 and Polycystic Ovary Syndrome Risk. *Int J Fertil Steril.* 2013;7(2):116–21.
64. Han F, Lv Y, Gong L, Liu H, Wan Z, Liu L. VDR Gene variation and insulin resistance related diseases. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):157.

15 ANEXOS

Anexo 1. Carta de consentimiento informado casos.

Estimada Señora _____ México, D.F. a _____
Se le invita a participar en un protocolo diseñado para identificar si la deficiencia de vitamina D se asocia con el riesgo de presentar síndrome de ovario poliquístico (SOP). Este protocolo se llevará a cabo en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, ubicada en el 4^{to} piso del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Su participación en este protocolo es totalmente voluntaria; SI USTED NO DESEA PARTICIPAR, NO TIENE QUE HACERLO. Le suplicamos tomarse el tiempo necesario para leer este documento y manifestar cualquier duda que pudiera surgir. Se le informa que aun cuando decida participar, 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 (IMSS).

El objetivo del estudio es investigar si la deficiencia de vitamina D se relaciona con el riesgo de tener SOP, o si es por la obesidad y la resistencia a la insulina (que es cuando el organismo no responde en forma normal a la insulina que produce el cuerpo) que frecuentemente acompañan al SOP. Esto es importante porque el tratamiento sería diferente de acuerdo a si influye más en el riesgo las hormonas elevadas, la deficiencia de la vitamina, la obesidad, o la resistencia a la insulina. Por esta razón, es probable que usted no reciba ningún beneficio hasta el final del estudio. También le informamos que los resultados obtenidos serán tratados con absoluta confidencialidad ya que su nombre no aparecerá en ninguna publicación o presentación de los mismos. Los resultados obtenidos de sus muestras le serán entregados personalmente.

Para que usted pueda participar, deberá reunir los siguientes requisitos: Tener entre 18 y 38 años, no padecer enfermedades crónicas como diabetes, no haber recibido tratamiento hormonal o suplementos de vitaminas en los últimos tres meses, y que su médico le haya diagnosticado síndrome de ovario poliquístico. Si usted cumple con estos requisitos, en la primera entrevista se obtendrá su historia clínica, información de su dieta, y se le dará una cita para que acuda a la Unidad de Investigación Médica en Nutrición en donde se hará un estudio llamado CLAMP que sirve para identificar si usted ya tiene resistencia a la insulina y en qué grado, un estudio de composición corporal llamado DXA y que es como una radiografía del cuerpo entero para identificar cuánta grasa tiene y en dónde se acumula más. Para realizar estos estudios se le solicitará que se presente a las 7:00 AM, después de 8 horas de ayuno y acompañada de un familiar. A su llegada, se realizará una prueba de embarazo en orina para asegurarnos que no está embarazada, y una vez que se tenga el resultado se realizará el DXA. Para esta prueba usted deberá permanecer acostada durante 10 minutos mientras se hace un escaneo de su cuerpo. El DXA emite una pequeña cantidad de radiación (Rayos X), pero es menor que una radiografía y no conlleva ningún riesgo o molestia. Después se realizará el CLAMP, para lo cual se le darán dos “piquetes” para colocar dos catéteres en las venas del brazo; el primero para sacar sangre y el segundo para pasarle glucosa e insulina. El primer catéter se coloca en una vena a la altura de la muñeca y se utilizará para tomar muestra de sangre de 0.5 ml (menos de ½ cucharadita) cada 5 minutos durante 3 horas, y cada 30 minutos de 3ml (más o menos 1 cucharadita) para medir insulina. Durante el tiempo que dure el CLAMP, su mano deberá permanecer envuelta en un cojín caliente que se utiliza para obtener mediciones más 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 de glucosa. La glucosa y la insulina son sustancias que están normalmente presentes en la sangre y en este estudio se administran 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 de estudio usted deberá permanecer acostada y no podrá levantarse de la cama, en este lapso usted puede ver televisión o tomar una siesta. Una vez concluidas 3 horas se retirará la infusión de insulina y se mantendrá la de glucosa por espacio de 1 a 2 horas más. Durante este tiempo se le proporcionará una comida sustanciosa (generalmente hamburguesa de res o pollo, papas fritas, refresco y postre) para que no 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 el sitio donde se coloquen los catéteres. En ocasiones aisladas puede haber una “baja de azúcar”, sin embargo, este

riesgo es mínimo y el personal que realiza el estudio está capacitado para resolverlo. La cantidad total de sangre extraída será de 40-50ml, lo cual no representa ningún riesgo para su salud. Una vez concluido el CLAMP usted habrá terminado su participación en el estudio.

Como parte de su tratamiento se le darán las indicaciones para una dieta saludable y ejercicio. Si se detectó obesidad se le indicará una dieta para bajar de peso y se le recomendará que realice actividad física consistente en una caminata de una hora tres veces por semana.

Cuando se le ponga el catéter para empezar el clamp, se guardará una muestra de sangre de 10 ml, una parte se utilizará para medir la vitamina D y unas hormonas que se encuentran elevadas en el SOP, y la otra parte para obtener el material genético para detectar si usted tiene unos polimorfismos (cambios en sus genes que no producen enfermedad pero que se pueden asociar con algunos cambios en el metabolismo) que se han encontrado en pacientes con la deficiencia de vitamina D.

Ponga una X en el cuadro que corresponda:

Sí autorizo que se tomen las muestras sanguíneas

No autorizo que se tomen las muestras sanguíneas

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con la responsable del proyecto Dra. Mardia López Alarcón al teléfono: 56-27-69-44, correo electrónico: mardyalopez@hotmail.com o con la Dra. Isabel Suárez Zaragoza al teléfono 5527029650, correo electrónico: i.suzi89@gmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS en Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque B de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56-27-69-00 extensión 21230, Correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com

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

Nombre y Firma

PACIENTE: _____

QUIEN OBTIENE EL CONSENTIMIENTO: _____

Nombre, dirección, relación y firma del

TESTIGO 1: _____

TESTIGO 2: _____

Anexo 2. Carta de consentimiento informado controles.

Estimada Señora _____ México, D.F. a _____

Se le invita a participar en un protocolo diseñado para identificar si la deficiencia de vitamina D se asocia con el riesgo de presentar síndrome de ovario poliquístico (SOP). Este protocolo se llevará a cabo en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, ubicada en el 4^{to} piso del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Su participación en este protocolo es totalmente voluntaria; SI USTED NO DESEA PARTICIPAR, NO TIENE QUE HACERLO. Le suplicamos tomarse el tiempo necesario para leer este documento y manifestar cualquier duda que pudiera surgir. Se le informa que aun cuando decida participar, 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 (IMSS).

El objetivo del estudio es investigar si la deficiencia de vitamina D se relaciona con el riesgo de tener SOP, o si es por la obesidad y la resistencia a la insulina (que es cuando el organismo no responde en forma normal a la insulina que produce el cuerpo) que frecuentemente acompañan al SOP. Esto es importante porque el tratamiento sería diferente de acuerdo a si influye más en el riesgo las hormonas elevadas, la deficiencia de la vitamina, la obesidad, o la resistencia a la insulina. Esto es importante porque el tratamiento sería diferente de acuerdo a si influye más en el riesgo las hormonas elevadas, la obesidad, o la resistencia a la insulina. Sabemos que usted NO tiene SOP, pero es indispensable incluir mujeres sanas para poder comparar los resultados. Por esta razón, usted no recibirá ningún beneficio por su participación. También le informamos que los resultados obtenidos serán tratados con absoluta confidencialidad ya que su nombre no aparecerá en ninguna publicación o presentación de los mismos. Los resultados obtenidos de sus muestras le serán entregados personalmente.

Para que usted pueda participar, deberá reunir los siguientes requisitos: Tener entre 18 y 38 años, no padecer enfermedades crónicas como diabetes, y no haber recibido tratamiento hormonal ni suplementos de vitaminas en los últimos tres meses. Si usted cumple con estos requisitos, en la primera entrevista se obtendrá su historia clínica, información de su dieta, y se le dará una cita para que acuda a la Unidad de Investigación Médica en Nutrición en donde se hará un estudio llamado CLAMP que sirve para identificar si usted ya tiene resistencia a la insulina y en qué grado, un estudio de composición corporal llamado DXA y que es como una radiografía del cuerpo entero para identificar cuánta grasa tiene y en donde se acumula más. Para realizar estos estudios se le solicitará que se presente a las 8:00 AM, después de 8 horas de ayuno y acompañada de un familiar. A su llegada, se realizará una prueba de embarazo en orina para asegurarnos que no está embarazada, y una vez que se tenga el resultado se realizará el DXA. Para esta prueba usted deberá permanecer acostada durante 10 minutos mientras se hace un escaneo de su cuerpo. El DXA emite una pequeña cantidad de radiación (Rayos X), pero es menor que una radiografía y no conlleva ningún riesgo o molestia.

Posteriormente se realizará el CLAMP, para lo cual se le darán dos “piquetes” para colocar dos catéteres en las venas del brazo; el primero para sacar sangre y el segundo para pasarle glucosa e insulina. El primer catéter se coloca en una vena a la altura de la muñeca y se utilizará para tomar muestra de sangre de 0.5 ml (menos de ½ cucharadita) cada 5 minutos durante 3 horas, y cada 30 minutos de 3ml (más o menos 1 cucharadita) para medir insulina. Durante el tiempo que dure el CLAMP, su mano deberá permanecer envuelta en un cojín caliente que se utiliza para obtener mediciones más 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 de glucosa. La glucosa y la insulina son sustancias que están normalmente presentes en la sangre y en este estudio se administran 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 de estudio usted deberá permanecer acostada y no podrá levantarse de la cama, en este lapso usted puede ver televisión o tomar una siesta. Una vez concluidas 3 horas se retirará la infusión de insulina y se mantendrá la de glucosa por espacio de 1 a 2 horas más. Durante este tiempo se le proporcionará una comida sustanciosa (generalmente hamburguesa de res o pollo, papas fritas, refresco y postre) para que no 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 el sitio donde se coloquen los catéteres. En ocasiones aisladas puede haber una “baja de azúcar”, sin embargo, este riesgo es mínimo y el personal que realiza el estudio está capacitado para resolverlo. La cantidad total de sangre extraída será de 40-

50ml, lo cual no representa ningún riesgo para su salud. Una vez concluido el CLAMP usted habrá terminado su participación en el estudio.

Al final del estudio se le darán las indicaciones para una dieta saludable y ejercicio. Si se detectó obesidad se le indicará una dieta para bajar de peso y se le recomendará que realice actividad física consistente en una caminata de una hora tres veces por semana.

Cuando se le coloque el catéter para empezar el clamp, se guardará una muestra de sangre de 10 ml, una parte se utilizará para medir la vitamina D y unas hormonas que se encuentran elevadas en el SOP, y la otra parte para obtener el material genético para detectar si usted tiene unos polimorfismos (cambios en sus genes que no producen enfermedad pero que se pueden asociar con algunos cambios en el metabolismo) que se han encontrado en pacientes con la deficiencia de vitamina D.

Ponga una X en el cuadro que corresponda:

Sí autorizo que se tomen las muestras sanguíneas

No autorizo que se tomen las muestras sanguíneas

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con la responsable del proyecto Dra. Mardia López Alarcón al teléfono: 56-27-69-44, correo electrónico: mardyallo@hotmail.com o con el Dra. Isabel Suárez Zaragoza al teléfono 5527029650, correo electrónico: i.suzi89@gmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS en Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque B de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56-27-69-00 extensión 21230, Correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com

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

Nombre y Firma

PACIENTE: _____

QUIEN OBTIENE EL CONSENTIMIENTO: _____

Nombre, dirección, relación y firma del

TESTIGO 1: _____

TESTIGO 2: _____

16 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	2018			2019-2021		
	Mayo- Julio	Agosto - Octubre	Noviembre- Febrero	Marzo - Junio	Julio- Enero	Febrero - Marzo
Investigación bibliográfica	*****					
Elaboración del proyecto	*****					
Presentación al comité nacional de investigación		*****				
Recolección de datos			*****	*****	*****	
Análisis de los resultados					*****	
Reporte de resultados						*****
Entrega de la tesis y envío a publicación						*****