



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL  
DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3 "DR VÍCTOR MANUEL  
ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ" DEL CENTRO  
MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**"ASOCIACIÓN ENTRE EL ESTADO NUTRICIO DE  
MAGNESIO, Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN  
PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO"**

**TESIS**

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

**Presenta:**

Dr. Enoch Naranjo Rodríguez

**Asesores:**

Dr. Víctor Saúl Vital Reyes

Dra. Mardia Guadalupe López Alarcón

Número de Registro: R-2019-785-074

**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 Hospital de Gineco Obstetricia. 3 “Dr Víctor Manuel Espinosa de los**  
**Reyes Sánchez” del CMN “La Raza”**

---

**Dra. Verónica Quintana Romero**  
**Jefe de la División de Educación en Salud**  
**UMAE Hospital de Gineco Obstetricia. 3 “Dr Víctor Manuel Espinosa de los**  
**Reyes Sánchez” del CMN “La Raza”**

---

**Dr. Juan Antonio García Bello**  
**Jefe de División de Investigación en Salud**  
**UMAE Hospital de Gineco Obstetricia. 3 “Dr Víctor Manuel Espinosa de los**  
**Reyes Sánchez” del CMN “La Raza”**

---

**Dr. Victor Saúl Vital Reyes**  
**Jefe de Servicio Biología de la Reproducción**  
**UMAE Hospital de Gineco Obstetricia. 3 “Dr Víctor Manuel Espinosa de los**  
**Reyes Sánchez” del CMN “La Raza”**

---

**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

UMAE Hospital de Gineco Obstetricia. 3 “Dr Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN “La Raza”

Correo electrónico: [victor.vital@imss.gob.mx](mailto: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](mailto:mardyalo@hotmail.com)

**Alumno:**

Dr. Enoch Naranjo Rodríguez

Residente de la Subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana

Correo electrónico: [dr.enoch.naranjo@hotmail.com](mailto:dr.enoch.naranjo@hotmail.com)

**ATENTA NOTA**

<b>Para: Dr. Víctor Saúl Vital Reyes</b> Jefe del Servicio de Biología de la Reproducción del Hospital de Gineco Obstetricia del Centro Médico Nacional La Raza		
<b>De: Dra. Susana Navarrete Navarro</b> Secretaria del CNIC		
Lugar: Ciudad de México	Fecha: 26 de septiembre de 2019	Prioridad: 1
Asunto: Tesis de posgrado vinculada al protocolo R-2019-785-074, "Aprobado" por el CNIC.		Hora: 15:00 hs.

A través de este medio, solicito su apoyo para que se tome en consideración el dictamen de "Aprobado" emitido por el Comité Nacional de Investigación Científica (CNIC) del IMSS, correspondiente al protocolo titulado **"Influencia del mioinositol de la dieta en la sensibilidad a la insulina y la hiperandrogenemia de pacientes con síndrome de ovario poliquístico"** con número de registro **R-2019-785-074**, cuya "Investigadora Principal" es la Dra. Mardía Guadalupe López Alarcón.

Derivado del protocolo antes mencionado, se desarrolló la tesis de posgrado del **Dr. Enoch Naranjo Rodríguez**. El Dr. Naranjo Rodríguez es alumno de la Sub Especialidad de Biología de la Reproducción, y fue asignado al protocolo previamente mencionado y registrado en el CNIC.

Sin más por el momento, agradezco las atenciones recibidas a la presente.

**Atentamente**



**Dra. Susana Navarrete N.**  
Secretaria Ejecutiva del CNIC

c.c.p. El Archivo

SNN/iah

## **DEDICATORIA**

A mis padres con todo mi respeto y mi profunda admiración, agradecido eternamente por tener su apoyo incondicional, por motivarme y por todo su esfuerzo en mi formación.

A mis hermanos y a mis sobrinos por ser un pilar fundamental en mi vida , por estar siempre presente.

A mi tía Elia , por su apoyo incondicional siempre, por sus consejos, por motivarme en todo momento y alentarme .

A mis hermanos de vida , que a pesar de la distancia desde que nos conocemos siempre han estado ahí, gracias por motivarme, por escucharme y por alentarme a ser una mejor persona en todos los aspectos, en especial a Rodrigo Barquera.

## **AGRADECIMIENTOS**

Dra. Mardia Guadalupe López Alarcón, por su dedicación, por su enseñanza y por el desarrollo de este proyecto.

Dr. Víctor Saúl Vital Reyes, por darme la oportunidad de crecimiento personal y profesional, por ser un ejemplo a seguir en el área de Biología de la Reproducción, por su compromiso, por su confianza y su enseñanza.

A los médicos adscritos del servicio de Biología de la Reproducción Humana, por sus enseñanzas.

A todo el equipo de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Hospital de Pediatría, "Centro Médico Nacional Siglo XXI" por su compromiso, su esfuerzo, su enseñanza y apoyo fundamental para la realización de este proyecto, en especial a la Dra Aly Barreda por todo su apoyo y su asesoría para la realización de este trabajo.

A los pacientes del servicio de Biología de la Reproducción Humana, Gracias.

## ÍNDICE

---

I RESUMEN.....	1
II INTRODUCCIÓN.....	5
III MARCO TEÓRICO.....	7
IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
V PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	14
VI JUSTIFICACIÓN .....	14
VII OBJETIVOS .....	15
VIII HIPÓTESIS .....	15
IX MATERIAL Y METODOS .....	16
X DEFINICION DE VARIABLES .....	17
XI PROCEDIMIENTOS .....	19
XII ANALISIS ESTADISTICO.....	21
XIII CONSIDERACIONES ETICAS .....	21
XIV FACTIBILIDAD .....	21
XV RECURSOS FISICOS Y HUMANOS .....	21
XVI RESULTADOS .....	22
XVII DISCUSIÓN .....	32
XVIII CONCLUSIÓN:.....	34
XIX REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	35
XXI ANEXOS .....	39



## **I RESUMEN**

---

**Introducción:** La Resistencia a la Insulina es el sustrato metabólico del Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), se conoce el efecto directo del Magnesio (Mg) sobre la sensibilidad a la insulina y se ha demostrado que la deficiencia de Mg la disminuye, además el Mg se puede asociar con un mejor estado hormonal el cual se ha asociado en forma inversa con la concentración de testosterona total y con el hirsutismo, sin embargo no hay más evidencia científica que respalde la relación del Mg con las manifestaciones clínicas y/o bioquímicas del hiperandrogenismo en SOP, independiente de la Resistencia a la Insulina.

**Objetivo:** Demostrar que las manifestaciones clínicas y/o bioquímicas del SOP se asocian con el estado nutricional de magnesio en forma independiente de la sensibilidad a la insulina.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional que incluyó pacientes con diagnóstico de SOP acorde a los criterios vigentes y un grupo control, los cuales fueron divididos en cuatro grupos (SOP con RI; SOP sin RI, RI sin SOP y controles). Las variables de estudio incluyeron: Resistencia a la insulina (valor M) testosterona Libre (TL) testosterona Total (TT) Testosterona Biodisponible (TB), Magnesio sérico y urinario (Mg S y MgU) escala de Ferrima Gallwey (EFG). Para el análisis estadístico descriptivo se utilizaron proporciones y medianas, y para el inferencial U-Mann Whithney, y correlación de Spearman.

**Resultados:** Se estudiaron 158 pacientes, 123 en el grupo con SOP (RI (94) sin RI (29)) y 35 sin SOP (RI (7), sin RI (28)), las pacientes del grupo SOP presentaron valores de testosterona y de EFG superiores al grupo control mientras que la SHBG y el valor M fueron inferiores. En cambio las concentraciones de Mg, en suero o en orina, no fueron diferentes entre los grupos ( $p < 0.001$ ). Además las concentraciones hormonales y el valor M fueron diferentes entre los grupos, la proporción de mujeres con alteraciones clínicas fue significativamente mayor en el grupo SOP que en el control ( $p < 0.001$ ). Un mayor porcentaje de mujeres con SOP presentaron hiperandrogenemia (medida por TL y TB) y RI (medida por M y SHBG). La frecuencia de deficiencia de Mg (sérico y/o urinario) fue muy baja en ambos grupos sin presentar diferencias significativas ( $p > 0.001$ ). Mientras que las concentraciones

de Mg sérico no se asociaron con ninguna de las variables bioquímicas, el Mg urinario se correlacionó en forma directa con la TT, TL% y marginalmente con la TB. El análisis multivariado para asociar la RI y la deficiencia de Mg con el riesgo de SOP muestra una asociación significativa con la RI pero no con la deficiencia de Mg ( $p < 0.001$ ). Se analizó además la asociación entre las concentraciones de Mg en la orina con las concentraciones de TL para evaluar el efecto en la hiperandrogenemia, encontrando que no existe asociación entre estas variables. En un segundo análisis se agregó la RI detectando que las mujeres con RI tienen concentraciones mayores de TL, pero éstas no se asocian con el Mg urinario, además en el análisis de asociación se observa una asociación directa entre el Mg urinario y la TL, la misma tendencia se observa para TT y TB . Sin embargo, el análisis estratificado demuestra que la variable predictora de hiperandrogenemia clínica o bioquímica fue la RI .

**Conclusiones:** Este estudio muestra que no existe asociación entre la concentración de Magnesio y las manifestaciones clínicas y/o bioquímicas del SOP y que el magnesio no influye en la resistencia a la insulina.

**Palabras clave:** Síndrome de ovario poliquístico, magnesio, resistencia a la insulina, andrógenos.

## I ABSTRACT

**Introduction:** Insulin Resistance is the metabolic substrate of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), the direct effect of Magnesium (Mg) on insulin sensitivity is known and it has been shown that Mg deficiency decreases it, in addition to Mg can be associated with a better hormonal state which has been inversely associated with total testosterone concentration and with hirsutism, however there is no scientific evidence to support the relationship of Mg with the clinical and / or biochemical manifestations of hyperandrogenism in PCOS, independent of Insulin Resistance.

**Objective:** To demonstrate that the clinical and / or biochemical manifestations of PCOS are associated with the nutritional status of magnesium independently of insulin sensitivity.

**Methods:** An observational study was carried out that included patients with a diagnosis of PCOS according to current criteria and a control group, which were divided into four groups (PCOS with IR; PCOS without IR, IP without PCOS and controls). Study variables included: Insulin resistance (M value) Free testosterone (TL) Total testosterone (TT) Bioavailable Testosterone (TB), Serum and urinary magnesium (Mg S and MgU) Ferriman Gallwey scale (EFG). For the descriptive statistical analysis, proportions and medians were used, and for the inferential U-Mann Whithney, and Sperman correlation.

**Results:** 158 patients were studied, 123 in the PCOS group (IR (94) without IR (29)) and 35 without PCOS (IR (7), without IR (28)), the patients in the PCOS group had testosterone and EFG higher than the control group while SHBG and M value were lower. In contrast, Mg concentrations, in serum or urine, were not different between the groups ( $p < 0.001$ ). Furthermore, the hormonal concentrations and the M value were different between the groups, the proportion of women with clinical alterations was significantly higher in the PCOS group than in the control ( $p < 0.001$ ). A higher percentage of women with PCOS presented hyperandrogenemia (measured by TL and TB) and IR (measured by M and SHBG). The frequency of Mg deficiency (serum or urinary) was very low in both groups without showing significant differences ( $p < 0.001$ ). While serum Mg concentrations were not associated with any of the biochemical variables, urinary Mg was directly correlated with TT, TL% and

marginally with TB. Multivariate analysis to associate IR and Mg deficiency with the risk of PCOS shows a significant association with IR but not with Mg deficiency ( $p < 0.001$ ). The association between urine Mg concentrations with TL concentrations was also analyzed to assess the effect on hyperandrogenemia, finding that there is no association between these variables. In a second analysis, the IR was added to the model, detecting that women with IR have higher concentrations of TL, but these are not associated with urinary Mg. In addition, the association analysis shows a direct association between urinary Mg and TL. , the same trend is observed for TT and TB. However, the stratified analysis shows that the predictor variable for clinical or biochemical hyperandrogenemia was IR.

**Conclusions:** This study shows that there is no association between the magnesium concentration and the clinical and / or biochemical manifestations of PCOS and that magnesium does not influence insulin resistance.

**Key words:** Polycystic ovary syndrome, magnesium, insulin resistance, androgens.

**Key words:** Polycystic ovary syndrome, magnesium, insulin resistance, androgens.

## II INTRODUCCIÓN

---

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la endocrinopatía más común en las mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia de aproximadamente el 7-10% en todo el mundo, aunque esta prevalencia parece ser mayor en las mujeres hispanas, del Caribe, nativo americanas, asiáticas migrantes y mexicoamericanas (1-6).

El SOP se caracteriza por alteraciones reproductivas como el hiperandrogenismo (HA), la anovulación crónica y el desarrollo anormal de los folículos ováricos, pero otras características importantes son la resistencia a la insulina (RI) con la hiperinsulinemia secundaria asociada y la obesidad central. Aunque la RI y la obesidad están fuertemente vinculadas, no todas las pacientes con SOP presentan obesidad y/o RI. Las pacientes con SOP tiene mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) aunque no tengan obesidad (Dahlgren 1994) además de que comparten factores de riesgo como la intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemias e hipertensión. Evidencias recientes sugieren que el hiperandrogenismo característico del SOP, puede tener un efecto directo de la ECV (7).

La evidencia científica demuestra que la hiperinsulinemia compensatoria de la RI aumenta la producción de testosterona (T) y disminuye la de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHGB), resultando en un aumento en los andrógenos libres (AL) (8-10).

Las concentraciones altas de hormonas androgénicas interfieren con el eje ovario pituitaria, conduciendo a su vez un incremento en las concentraciones de hormona luteinizante (LH), anovulación, amenorrea, pérdida recurrente de embarazo e infertilidad como complicaciones (9).

El magnesio (Mg) es un ion esencial involucrado en múltiples funciones fisiológicas fundamentales en humanos. Es un cofactor en más de 300 reacciones enzimáticas y procesos biológicos, incluida la síntesis de proteínas, ácidos nucleicos y la excitabilidad neuromuscular. Forma parte de el complejo de MgATP activado,

involucrado en las vías de señalización que generan trifosfato de adenosina (ATP) , energía en las mitocondrias y cadena de transporte de electrones (11).

Se ha demostrado el efecto benéfico del magnesio como suplemento en los parámetros de la RI y DM2 (12-18). Existen pocos estudios en pacientes con SOP y la correlación de los andrógenos séricos y parámetros clínicos como la escala de Ferriman Gallwey con Mg pero los resultados no son concluyentes (19-21)

En este estudio nos proponemos correlacionar las concentraciones séricas de T y Mg con el hiperandrogenismo en un grupo de pacientes con y sin SOP , con y sin RI.

## II MARCO TEÓRICO

---

### Síndrome de Ovario Poliquístico

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la endocrinopatía más común en las mujeres en edad reproductiva; Se han propuesto diferentes criterios diagnósticos por diversos comités de expertos como es el del Instituto Nacional de Salud y desarrollo humano (NIHDC), la Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) que tienen como base: 1) hiperandrogenismo, entendiendo como tal las manifestaciones clínicas del exceso de andrógenos incluyendo hirsutismo, acné y alopecia de patrón masculino, 2) hiperandrogenemia, que se refiere a concentraciones elevadas de andrógenos circulantes, 3) alteraciones menstruales como amenorrea y oligomenorrea y 4) ovarios poliquísticos detectados por ultrasonido (2). La AES y los NIHCD proponen el hiperandrogenismo y la oligoanovulación como factores indispensables para el diagnóstico de SOP en presencia o ausencia de ovarios poliquísticos, mientras que los criterios de Rotterdam (ASRM, 2003) consideran la presencia de por lo menos dos de los siguientes: a. oligoanovulación o anovulación, b. hiperandrogenismo o hiperandrogenemia y c. ovarios poliquístico (1). Además, el diagnóstico de SOP utilizando los criterios de Rotterdam comprende varios fenotipos: SOP severo (oligomenorrea, ovarios poliquísticos e hiperandrogenemia); hiperandrogenismo y anovulación crónica (oligomenorrea e hiperandrogenemia); SOP ovulatorio (ciclos menstruales normales, ovarios poliquísticos e hiperandrogenemia); y SOP leve (oligomenorrea, ovarios poliquísticos e hiperandrogenemia leve) (2). Sin embargo, es importante mencionar que el diagnóstico de SOP sólo puede establecerse una vez que se hayan excluido otras condiciones médicas que cursen con ciclos menstruales irregulares e hiperandrogenemia, como hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cushing, tumores productores de andrógenos, alteraciones tiroideas y acromegalia.

El SOP se asocia con RI estimada desde un 44%, cuando se diagnostica con el índice Homeostasis Model Assessment (HOMA) y hasta 85% cuando se diagnostica con el estándar de oro que es el clamp hiperinsulinémico-euglucémico (CEH) (22), con hiperinsulinemia secundaria de 50-70% de las mujeres y presentan

mayor riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa (ITG) y DM2 aún después de ajustar por índice de masa corporal (IMC) (8); De hecho, cerca del 40% de las mujeres con SOP tienen ITG y hasta el 10% desarrollará DM2 en la cuarta década de la vida(9). Se ha estimado que del 25% al 30% de las mujeres con SOP mostrarán RI a una edad de 30 años y el 8% desarrollará DM 2 en un año (2,10,24,26,27,28,29).

Además, la RI se asocia con comorbilidades como hipertensión arterial , dislipidemia, ITG y DM2 aunque no se reúnan los criterios para síndrome metabólico (2). Por lo que tienen mayor riesgo de ECV aunque no tengan obesidad (30), además de que comparten factores de riesgo comunes de ECV como la IG, DM2 , dislipidemias, obesidad e hipertensión. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) considera al SOP per se como un factor de riesgo de DM2 (31).

En el ovario la insulina actúa en forma sinérgica con la LH para favorecer la producción de andrógenos, mientras que en el hígado disminuye la producción de SHBG (27.28).

Una vez que la insulina se ha unido con su receptor, se inician dos vías de señalización: 1) la vía de fosfatidilinositol 3-cinasa-proteína cinasa B (PI3K-PKB) que media los efectos metabólicos de la insulina y 2) la vía de la proteína activada por mitógenos cinasa (MAP-K), que media sus efectos mitogénicos y proinflamatorios (9,10).

Parece ser que en el SOP la RI obedece a un defecto post-receptor en la señalización de insulina que afecta las vías metabólicas PI3K-PKB responsable de la translocación de GLUT-4 a la membrana de las células insulino dependientes, más no a las vías mitogénicas. Se ha postulado que este mismo defecto además aumenta la producción ovárica de andrógenos(8). Sin embargo, cualquiera que sea la vía afectada, en el SOP el hiperinsulinismo compensatorio incrementa la producción de andrógenos ováricos y disminuye la producción hepática de SHBG, situación que se refleja con un marcado aumento en la proporción de testosterona libre (TL), biológicamente activa, y de estradiol biodisponible (9,27) . Además, el



hecho de que el tejido adiposo subcutáneo expresa también aromatasas favoreciendo la aromatización extraovárica, refuerza este ciclo de hiperestrogenemia-hiperandrogenemia en mujeres con obesidad y SOP (32).

Cualquiera que sean los criterios, el hiperandrogenismo se valora clínicamente con la escala de Ferriman-Gallwey que evalúa el grado de hirsutismo en base al crecimiento de vello corporal en las zonas de la piel sensibles a estrógenos (33), evidencias recientes sugieren que el hiperandrogenismo característico del SOP, puede tener un efecto directo del ECV (34).

### Magnesio

El (Mg) es un ion esencial involucrado en múltiples funciones fisiológicas fundamentales en humanos . Es un cofactor en más de 300 reacciones enzimáticas y procesos biológicos, incluida la síntesis de proteínas, ácidos nucleicos y la excitabilidad neuromuscular. Forma parte de el complejo de MgATP activado, involucrado en las vías que generan trifosfato de adenosina (ATP); Muchas de estas reacciones ocurren en el metabolismo de la glucosa, la secreción de insulina y la acción de la insulina en los tejidos periféricos, de tal manera que la deficiencia de magnesio intracelular tiene un impacto al impedir la entrada de glucosa en la célula y/o en el desarrollo de resistencia a la insulina.

(11,35,36). Cabe destacar que el magnesio actúa como sensibilizador de la insulina al regular la actividad de tirosina quinasa del receptor de esta hormona y la autofosforilación de esta subunidad  $\beta$  del receptor, con la consiguiente fosforilación de sus sustratos (12,16,17,18).

El magnesio extracelular representa el 1% del magnesio corporal total, el 67% de este se encuentra libre ionizado, el 19% ligado a proteínas y el 14% formando complejos. El 99 % del magnesio corporal total se encuentra en forma intracelular distribuido en hueso en 53%, en músculo en 27% , tejidos blandos en 19.2 % y en eritrocitos en 0.5%; dentro de organelos del 1 al 3% se encuentra libre ionizado (6,12).

Un nivel de magnesio sérico normal no descarta la deficiencia de Mg , que predispone a la alteraciones en el metabolismos de la glucosa y hueso . Es decir, la medición del Mg sérico no refleja el estado corporal de Mg porque éste se encuentra 99% en el compartimento intracelular, por lo que es indispensable medirlo en otras matrices como en los eritrocitos o en los leucocitos (13). Niveles adecuados de magnesio en suero (rangos normales: 0.75– 0.95 mmol / L o 1.7– 2.5 mg / dL) parecen ser críticos para asegurar la homeostasis celular normal. El estado del magnesio es influenciado por la ingesta dietética, la absorción en el tracto gastrointestinal, la excreción renal, la absorción y utilización de tejidos (p. ej., tejido muscular cardíaco y esquelético) (37).

Para garantizar un homeostasis óptima de magnesio la ingesta recomendada de fuentes dietéticas se estima en 420 y 320 mg / día para hombres y mujeres sanos, respectivamente ; alimentos ricos en Mg son cereales, vegetales de hoja verde, semillas, nueces, cacao y mariscos (38).

Sin embargo, la definición de la deficiencia de magnesio es notoriamente compleja. Concentraciones séricas de Mg por debajo del rango de referencia de laboratorio de <1.7 mg / dL se utilizan actualmente para definir algún grado de agotamiento de magnesio. Sin embargo, este valor de corte podría no necesariamente relacionado con un estado fisiopatológico de deficiencia, porque ha documentado que existen concentraciones de magnesio intracelular disminuidas incluso en pacientes con concentraciones séricas de magnesio > 1.7 mg / dL(39).

#### Antecedentes contextuales

A principios de la década de 1980, se sugirió la importancia del Mg en la sensibilidad a la insulina (15, 40,41,42,43,14).

La deficiencia de Mg, es un problema nutricional de relevancia mundial que parece influir en la manifestación de trastornos metabólicos observados en obesidad, RI, estrés oxidativo e inflamación crónica (5,13,14,44).Estos trastornos están inversamente relacionados con la concentración intracelular del elemento (15).

Los estudios disponibles en la literatura muestran que la concentración de Mg no difirieron entre las mujeres con y sin resistencia a la insulina, estas fueron similares en todos los fenotipos SOP y ningún paciente demostró hipomagnesemia (12,15). Kanafchian et al reportó que las concentraciones de Mg eran similares entre SOP en comparación con el control y sin diferencia entre grupos basada en RI (45). Esto difiere de lo reportado por Rajeswarria et al, donde la concentración de Mg sérico se reportó más bajo entre las mujeres con SOP que el control y entre las mujeres con SOP por debajo del rango de referencia, mientras que el control grupo estaba dentro del rango de referencia normal (19). Además Chakraborty et al que reportó que la concentración de Mg está significativamente relacionado entre mujeres con IR + SOP (sin embargo los datos brutos no fueron proporcionados) (46).

Actualmente se ha evaluado la relación de Mg y la sensibilidad a la insulina en el SOP y se ha demostrado el efecto benéfico del magnesio como suplemento en sujetos normo e hipomagnesémicos no diabéticos y diabéticos con respecto a parámetros metabólicos, mejorando la RI y el metabolismo de la glucosa (disminución de la glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada, HOMA-IR, QUICKI). (12-18,20,21,29,40,41,45,47-50).

Se ha evaluado la influencia del magnesio en la RI en mujeres obesas, mostrando concentraciones adecuadas de magnesio en plasma y eritrocitos pero las concentraciones en orina por debajo del rango normal, demostrando que existe una correlación negativa entre la concentración de magnesio en eritrocito y el control glucémico (valores de glucosa en suero, la insulina sérica y HOMA-IR) (12,15).

En los últimos años, las interacciones biomoleculares entre T, SHBG y Mg han sido estudiados por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) proporcionando evidencia de una variación en la medición de Mg con la afinidad de T-SHBG. Niveles dentro del rango de concentración sérica biológica (0.75– 0,95 mM) podría conducir a una mejora de la T Biodisponible; de hecho, la afinidad de T a SHBG parece cambiar ligeramente con la concentración de magnesio. El magnesio une a

SHBG en un modo no específico, que conduce a una inhibición no competitiva con T en SHBG vinculante y para una mejora posterior de disponibilidad de la T-Biodisponible (20). Cada monómero de SHBG contiene tres sitios de unión a metales, uno de unión al calcio y dos de zinc, que son cationes divalentes y al magnesio modulando la bioactividad de T (51,52). Existen pocos estudios que relacionen la concentración de magnesio y andrógenos en SOP.

Se ha reportado que la suplementación con magnesio-zinc-calcio-vitamina D durante 12 semanas en mujeres SOP condujo a una reducción significativa en el hirsutismo y la testosterona total en comparación con el placebo, pero no afectó a la SHBG. La suplementación con vitamina D, K, E y calcio durante 8 semanas entre mujeres con SOP resultó en una reducción significativa de testosterona libre y DHEAS, pero no influyó en otros perfiles hormonales. Desafortunadamente el Mg se administró junto con múltiples compuestos por lo que no se puede separar el efecto de cada nutrimento (o la combinación), ni se puede descartar la influencia sobre el hirsutismo (19-21,45,50).

Se ha reportado que el riesgo de SOP es 19 veces mayor en mujeres con deficiencia de Mg, diagnosticado valorando el Mg basado solo en la dieta (42,43). Además la concentración de Mg se puede asociar con un mejor estado hormonal en pacientes con SOP en forma inversa con la testosterona total y con el hirsutismo (17, 21).

#### IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

---

Se sabe que la RI es el sustrato metabólico del SOP, ya que incluso aquellas pacientes con SOP sin obesidad presentan una disminución en la sensibilidad a la insulina, además se conoce el efecto directo del Mg sobre la sensibilidad a la insulina, ya que la evidencia científica muestra que la deficiencia de Mg la disminuye y la suplementación con este mineral la mejora en varios escenarios clínicos, incluyendo RI, DM2, y obesidad. Un estudio de 2019 sugiere que el riesgo de SOP es 19 veces mayor en mujeres con deficiencia de Mg, pero el artículo presenta muchas deficiencias metodológicas (como un tamaño de muestra muy pequeño y diagnóstico de deficiencia de Mg basado solo en la dieta) que ponen en duda la validez de los resultados (42,43). De cualquier manera, la asociación de las manifestaciones clínicas y bioquímicas del SOP con el estado nutricional de magnesio aún no está bien establecida y además si esta asociación es independiente de la influencia de la resistencia a la insulina, existen evidencias que el Mg se puede asociar con un mejor estado hormonal en pacientes con SOP ya que este nutrimento se ha asociado en forma inversa con la testosterona total y con el hirsutismo (17, 21). Sin embargo esta evidencia proviene de estudios metodológicamente débiles ya que el Mg se analizó en la dieta ; De hecho, estos antecedentes sugieren que las pacientes con SOP se pueden beneficiar de la suplementación con Mg, pero esto no ha sido demostrado.

En este estudio proponemos describir el estado nutricional de Mg, la sensibilidad a la insulina, y el estado hormonal de pacientes con SOP utilizando estándares internacionales de diagnóstico como determinación de Mg en plasma y orina por espectrometría de absorción atómica, clamp hiperinsulínico-euglucémico y determinación de testosterona por espectrofotometría de masas. Además exploraremos el efecto de la suplementación con Mg en la RI y las manifestaciones clínicas y bioquímicas del SOP.

## V PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

---

¿Las manifestaciones clínicas y bioquímicas del SOP se asocian con el estado nutricional de magnesio?

En caso de que así sea: ¿Esta asociación es independiente de la relación del Mg con la sensibilidad a la insulina?

## VI JUSTIFICACIÓN

---

El SOP es la endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad reproductiva, generalmente coexiste con obesidad y RI. La relación de la concentración de Mg entre los sujetos con y sin RI y obesidad aún es desconocida. Sin embargo la manifestaciones clínicas y bioquímicas del SOP se han asociado de forma inversa con el estado nutricional de magnesio aunque esta asociación aún no está bien establecida y se desconoce si esta asociación es independiente de la influencia de la resistencia a la insulina, desde este punto de vista resulta trascendente identificar las concentraciones séricas y en orina de pacientes con SOP, con RI, sin RI y obesidad, y correlacionarla entre estos grupos. La importancia de la suplementación de Mg como parte del tratamiento inicial en SOP aún no se determina, sin embargo la facilidad de implementación del mg al ser administrado como suplemento, hace de estos nutrientes una buena alternativa en el tratamiento inicial de pacientes con SOP, disminuyendo las concentraciones de testosterona como marcador bioquímico y el hirsutismo como marcador clínico del SOP. La suplementación en nutrientes con magnesio se ha descrito en la inflamación, perfil metabólico y sensibilidad a la insulina; sin embargo, estudios previos se han enfocado solo en grupos pequeños.

Esto es importante porque si se demuestra la relación de la concentración de este nutriente con el SOP se podrán incorporar al tratamiento de estas pacientes disminuyendo las características clínicas y bioquímicas y quizá los riesgos asociados como DM2, ECV, Ca de endometrio, dislipidemias, esteatosis hepática, etc., mejorando su calidad de vida y su pronóstico. Por lo tanto, nuevos estudios sobre el tema contribuirán a una mejor comprensión del comportamiento

metabólico del magnesio en el SOP, así como también puede explicar la relación entre la hipomagnesemia y la resistencia a la insulina presente en estos pacientes.

## **VII OBJETIVOS**

---

### **General:**

Demostrar que las manifestaciones clínicas y bioquímicas del SOP se asocian con el estado nutricional de magnesio en forma independiente de la sensibilidad a la insulina.

### **Específicos:**

1. Comparar el estado nutricional de magnesio (concentraciones en plasma y en orina) de pacientes con SOP con las de un grupo de pacientes sin SOP.
2. Comparar la sensibilidad a la insulina (valor M del clamp) entre ambos grupos
3. Comparar el estado hormonal (concentraciones de testosterona libre, testosterona biodisponible, testosterona total, SHBG ) entre ambos grupos.
4. Analizar la asociación entre el SOP y el estado nutricional de Mg tomando en cuenta la sensibilidad a la insulina.

## **VIII HIPÓTESIS**

---

### **General:**

Las manifestaciones clínicas y bioquímicas del SOP se asocian inversamente con el estado nutricional de magnesio. Esta asociación es independiente de la influencia de la resistencia a la insulina.

## IX MATERIAL Y METODOS

---

### 1. Diseño del Estudio

Estudio observacional, trasversal, comparativo, analítico y correlacional.

### 2. Población

Pacientes de la consulta externa del servicio de biología de la Reproduccion Humana en el Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3, del Centro Médico Nacional la Raza. Las pacientes sin SOP se reclutaron entre las mujeres que voluntariamente aceptaron participar. Se analizarán cuatro grupos que incluirán mujeres con SOP y RI, SOP sin RI, sin SOP con RI y sin SOP y sin RI.

### 3. Muestreo y Tamaño de Muestra

En un muestreo por conveniencia se seleccionaron pacientes con SOP con o sin obesidad y pacientes sin SOP con o sin obesidad para aseguramos de contar con una gamma de posibilidades suficiente para probar la hipótesis.

Debido a que no existe información de las concentraciones urinarias de magnesio en pacientes con y sin SOP, se utilizaron los datos de Oliveira y colaboradores (53) quienes determinaron las concentraciones de Mg urinario en pacientes con y sin obesidad ( $0.025 \pm 0.016$  vs  $0.036 \pm 0.019$  mg/kg/d), utilizando la fórmula para comparación de medias, con un alfa de 0.05 y beta de 0.20. Para analizar la asociación entre las concentraciones de magnesio y la sensibilidad a la insulina y la testosterona libre se calculó el tamaño de muestra utilizando una fórmula para analizar correlaciones, con una  $r = 0.50$ , alfa de 0.05 y beta de 0.20.

Fórmula de comparación de medias

$$n = \frac{((Z\alpha + Z\beta)^2 (\delta^2))}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

$$n = \frac{((1.96 + 0.84)^2 (0.019))^2}{(0.025 - 0.036)^2}$$



n = 23 pacientes por grupo

Se multiplica por los cuatros grupos dando una n total de 92

Fórmula de correlación

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

$$n = ((1.96 + 0.84) / (1/2 \ln ((1+0.5) / (1-0.5))))^2 + 3$$

$$n = 29$$

Criterios de selección:

Para el diseño transversal:

- 1) Inclusión: Mujeres con y sin SOP, de entre 18-38 de edad, sin tratamiento previo que acepten y firmen el consentimiento informado.
- 2) Exclusión: Aquellas que aun cumpliendo los criterios de selección, presenten enfermedades crónico degenerativas o inflamatorias, o que estén recibiendo tratamiento con metformina, tiazolidinedionas, anticonceptivos orales, inductores de la ovulación o antiandrógenos, o con multivitamínicos o magnesio en los últimos 6 meses.
- 3) Eliminación: Aquellas en las que no se pueda realizar el clamp por motivos de la técnica (no se pueden canalizar o se tenga que interrumpir el clamp), las que no tengan muestras biológicas suficientes para el estudio piloto.

## **X DEFINICION DE VARIABLES**

---

Variable dependiente:

-SOP

Variable independiente:

-Concentración de magnesio en plasma, eritrocitos y orina.

Variable de confusión

-Sensibilidad a la insulina.

<b>Variables dependientes</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Fuente</b>
Magnesio en plasma y orina (Mg)	Es un ion metal divalente, octaedrico	Concentración de Mg en eritrocitos y en orina	mmoles	Cuantitativo continua	Muestras de plasma y orina determinadas por Espectrometría de absorción atómica
<b>Variables Independiente</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Fuente</b>
SOP	Patología cuyo diagnóstico es por exclusión y que se caracteriza por: hiperandrogenismo clínico o bioquímico, anovulación u oligoovulación y ovarios poliquísticos (2)	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 de 12 folículos que midan de 2 a 9 mm o volumen >10cc por lo menos en un ovario	1= Si 0= No	cualitativa, nominal dicotómica	Criterios de Rotterdam
<b>Variables confusoras</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Fuente</b>
-Sensibilidad a la insulina.	Capacidad disminuida de la insulina para realizar las funciones fisiológicas	Valor M derivado del clamp < 6 (54)	mL/Kg x min  1= Si 0= No	Cuantitativo Continua  Cualitativa dicotómica	Clamp hiperinsulinémico-euglicémico

## XI PROCEDIMIENTOS

---

Se acudió diariamente a la consulta del Servicio de Medicina de la Reproducción de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia. 3 “Dr Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN “La Raza” para identificar mujeres que cumplieran con los criterios de selección. Aquellas que cumplieron con los criterios y aceptaron participar se les pidió que firmaran la carta de consentimiento informado y se les realizó una historia clínica ginecológica por el médico tratante, ultrasonido vaginal (US) y se le dio cita en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición (UIMN) del CMN Siglo XXI en ayuno para determinar RI por el clamp hiperinsulinémico-euglicémico (CHE). Antes de iniciar el clamp se le solicita una muestra de orina, y se toma una muestra de sangre obtenida al iniciar el clamp se guarda una alícuota con de suero para determinar testosterona total, libre, biodisponible, SHBG y Mg. Al finalizar el clamp y la valoración inicial se realizará la asignación de los grupos como se refiere en los criterios de selección utilizando el valor M derivado del clamp con un punto de corte de 6.0 ( $\leq 6.0$  RI,  $>6.0$  sin RI).

Debido a que este estudio se encuentra anidado en otro estudio registrado en la Comisión Nacional Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social (**R-2019-785-074**), que se está llevando a cabo actualmente y que incluye pacientes con características similares en cuanto a los criterios de selección, se incluirán las pacientes ya medidas en ese estudio para alcanzar el tamaño de muestra.

### **Mediciones**

Las mediciones de todas las variables se llevaron a cabo por personal previamente entrenado y estandarizados en cada uno de los métodos.

**Antropometría:** Se obtuvo el peso y la estatura utilizando una báscula de pedestal con estadiómetro y se calculó el IMC mediante la siguiente fórmula:  $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Estatura (m}^2\text{)}$ .

**Clamp hiperinsulinémico-euglucémico:** Se citó a las pacientes con 10 horas de ayuno en la UIMN, el clamp se hará en base a lo descrito anteriormente por el Dr. DeFronzo (54) Para administrar la infusión de glucosa e insulina se colocó un catéter intravenoso antecubital en cualquiera de los dos brazos, en base a la factibilidad. La infusión de insulina se calculó en base a la superficie corporal (SC) se administró un bolo inicial ( $80\text{mU insulina/m}^2 \text{SC} \cdot \text{min}$ , durante 10 minutos) y posteriormente se mantuvo a una tasa constante de  $40\text{mU insulina/m}^2 \text{SC} \cdot \text{min}$ . Se utilizó insulina de acción rápida (Humulin R, Laboratorios Lilly), la infusión de glucosa (dextrosa 20%, Laboratorios Pissa) se ajustó para mantener la euglucemia ( $\approx 90 \pm 3\text{mg/dl}$ ). Se colocó un catéter intravenoso en posición retrógrada en el 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 utilizadas para determinar la glucosa plasmática; las muestras se recolectarán cada 5 minutos durante los 180 minutos de duración del *clamp*, el volumen de cada muestra fue de 0.5ml. Una vez concluido el *clamp* la paciente recibió un almuerzo sustancioso el cual consumió en la UIMN, esto con el objetivo de evitar una hipoglucemia derivada de la infusión de insulina. Se calculó el valor M ( $\text{mg/Kg} \cdot \text{min}$ ) y la relación M/I ( $\text{mg/Kg} \cdot \text{min/U}$  de insulina) como parámetros de RI (54) derivados del estándar de oro.

**Determinaciones sanguíneas:** Previo ayuno de 10 horas se obtuvo una muestra sanguínea de una vena periférica, la cual se colectó en tubos sin anticoagulante. La muestra se centrifugó en la primera media hora a 5000 rpm para separar el suero y los eritrocitos. La muestra de suero se separó en tres alícuotas de 3 ml las cuales se conservarán a  $-70^\circ\text{C}$  hasta la determinación de las moléculas. La primera alícuota se utilizó para determinar Mg por el método de colorimetría (YSI 2300 stat plus glucosa analuzer, YSI Inc., Yellow Springs OH, USA). La segunda alícuota para para la determinación de T y SHBG por quimioluminiscencia (Millipore, Billerica MA, USA),

## **XII ANALISIS ESTADISTICO**

---

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico Minitab versión 19. Se consideró un alfa de 0.05 para la significancia estadística. Las variables se describieron como media  $\pm$ DE, mediana y rangos, estratificadas por los grupos de estudio. Para la comparación entre grupos se utilizó estadística no paramétrica de acuerdo a la distribución de las variables (U- Man Whitney ). Para evaluar la asociación entre las concentraciones de Mg, la SI y la hiperandrogenemia se utilizó correlación de Spearman. Se analizaron modelos de regresión logística para identificar el efecto del Mg en el riesgo de RI y de SOP.

## **XIII CONSIDERACIONES ETICAS**

---

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 de 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 de Investigación biomédica y también se apega a la ley general de Salud en materia de investigación para la salud y a la NOM 012.

## **XIV FACTIBILIDAD**

---

Es factible ya que las pacientes se obtuvieron del servicio de consulta externa del servicio de Biología de la Reproducción de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia. 3 “Dr Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN “La Raza” IMSS. El personal y los recursos materiales estuvieron disponibles en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Hospital de Pediatría, “Centro Médico Nacional Siglo XXI”, IMSS, Ciudad de México.

## **XV RECURSOS FISICOS Y HUMANOS**

---

Equipo de investigación se integrado por médicos y residentes de subespecialidad del Servicio de Biología de la Reproducción UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del CMN “La Raza” IMSS y equipo de investigación de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## XVI RESULTADOS

---

Se invitaron a participar 158 pacientes de los cuales 123 cumplieron con los criterios clínicos de síndrome de ovario poliquístico (SOP) y 35 de grupo control (s/SOP); 94 (76%) del grupo SOP y 7 (20%) del Control presentaron resistencia a la insulina (RI) (Figuras 1 y 2).

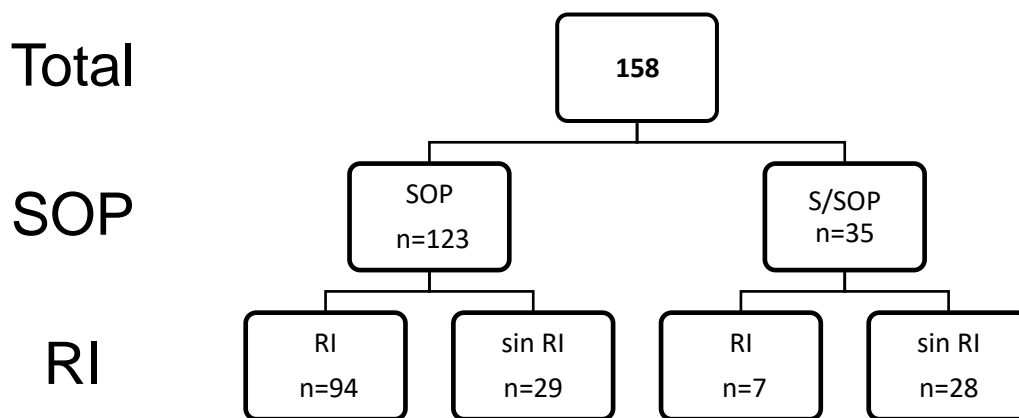


Figura 1. Diagrama de las mujeres en estudio de acuerdo con la presencia de SOP y RI.

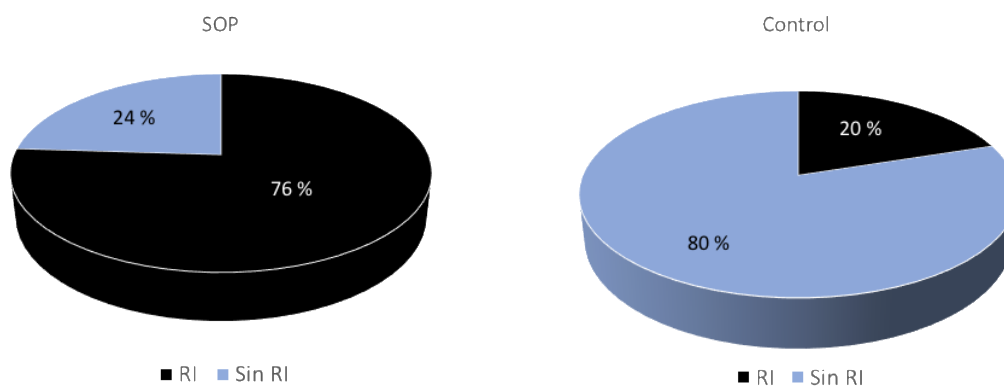


Figura 2. Proporción de mujeres con resistencia a la Insulina en los grupos SOP y Control.

El análisis de la edad y las variables antropométricas estratificadas por grupo de estudio muestra que las pacientes con SOP presentaron peso e IMC significativamente mayores que el grupo Control (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características demográficas y antropométricas estratificadas por grupo de estudio.

Variable	Media $\pm$ Desviación estándar SOP (n = 123)	Media $\pm$ Desviación estándar Control (n = 35)	Mediana (Mínimo, Máximo) SOP (n = 123)	Mediana (Mínimo, Máximo) Control (n = 35)
Edad (años)	29.46 $\pm$ 5.41	28.17 $\pm$ 5.07	30 (17,38)	27 (20, 38)
Talla (m)	1.59 $\pm$ 0.06	1.60 $\pm$ 1.60	1.59 (1.44,1.76)	1.61 (1.47, 1.69)
Peso (Kg)*	84.17 $\pm$ 15.95	69.80 $\pm$ 18.52	85.1 (50.6, 129)	63.8 (47,117)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )*	33.25 $\pm$ 5.60	27.12 $\pm$ 6.94	34.1 (20.56, 44.4)	23.99 (18.79, 49.4)

IMC: Índice de masa corporal. Prueba t-Student o U-Mann-Whitney para comparación entre SOP y Control según lo apropiado. \*p<0.001

El análisis de las características clínicas y bioquímicas demuestra que, de acuerdo a lo esperado, las pacientes del grupo SOP presentaron valores de testosterona y de EFG superiores al grupo Control (Cuadro 2, Figura 2, Figura 3c), mientras que la SHBG y el valor M fueron menores (Cuadro 2, Figura 3 a y b). En cambio las concentraciones de Mg, en suero o en orina, no fueron diferentes entre los grupos (Cuadro 2, Figura 4).

Cuadro 2. Características clínicas y bioquímicas estratificadas por grupo de estudio.

Variable	Media $\pm$ Desviación estándar SOP	Media $\pm$ Desviación estándar Control	Mediana (Mínimo, Máximo) SOP	Mediana (Mínimo, Máximo) Control	Referencia
EFG	12.05 $\pm$ 6.3	5.90 $\pm$ 4.21	11 (2.0, 31)	4 (1.0, 23)	<8 <sup>d</sup>
TT (ng/dL)*	38.6 $\pm$ 22.6	25.6 $\pm$ 16.8	37.1 (5.8, 109)	23 (3.6, 77.9)	<60 <sup>a</sup>
TL (ng/dL)*	0.80 $\pm$ 0.54	0.42 $\pm$ 0.37	0.69 (0.09, 2.83)	0.30 (0.05, 2.03)	<1.9 <sup>a</sup>
TL (%)*	2.08 $\pm$ 0.49	1.66 $\pm$ 0.46	2.12 (0.63, 3.21)	1.59 (0.80, 2.03)	<2 <sup>a</sup>
TB (ng/dL)*	18.87 $\pm$ 12.2	10.02 $\pm$ 8.66	16.4 (2.3, 66.4)	7.01 (1.21, 47.6)	<10 <sup>a</sup>
SHBG (nmol/L)*	27.98 $\pm$ 16.1	42.14 $\pm$ 20.68	24.4 (8.1, 135)	38.4 (15.3, 102)	>20 <sup>a</sup>
Valor M : (mg/kg·min)*	4.56 $\pm$ 2.22	7.99 $\pm$ 3.71	4.6 (0.10, 11.1)	7.08 (2.8, 15.3)	>6.0 <sup>b</sup>
MgS (mg/dL)	1.98 $\pm$ 0.21	2.0 $\pm$ 0.18	2.0 (0.80, 3.0)	2.0 (1.7, 2.3)	>1.7 <sup>c</sup>
MgU (mg/mgCr)	0.64 $\pm$ 0.32	0.50 $\pm$ 0.26	0.59 (0.10, 1.8)	0.42 (0.15, 1.6)	>0.4 <sup>e</sup>

EFG: Escala Ferriman Gallwey; TT: Testosterona Total, TL: Testosterona Libre; SHBG: Globulina Fijadora de Hormonas Sexuales; valor M: mg/kg·min, MgS: magnesio sérico; MgU: Magnesio Urinario. \*T-Student o U-Mann-Whitney: p < 0.001. <sup>a</sup>The Endocrine Society, <sup>b</sup>DeFronzo et al, <sup>c</sup>Rude et al, <sup>d</sup>Ferriman-Gallwey, <sup>e</sup>Oliveira et al.

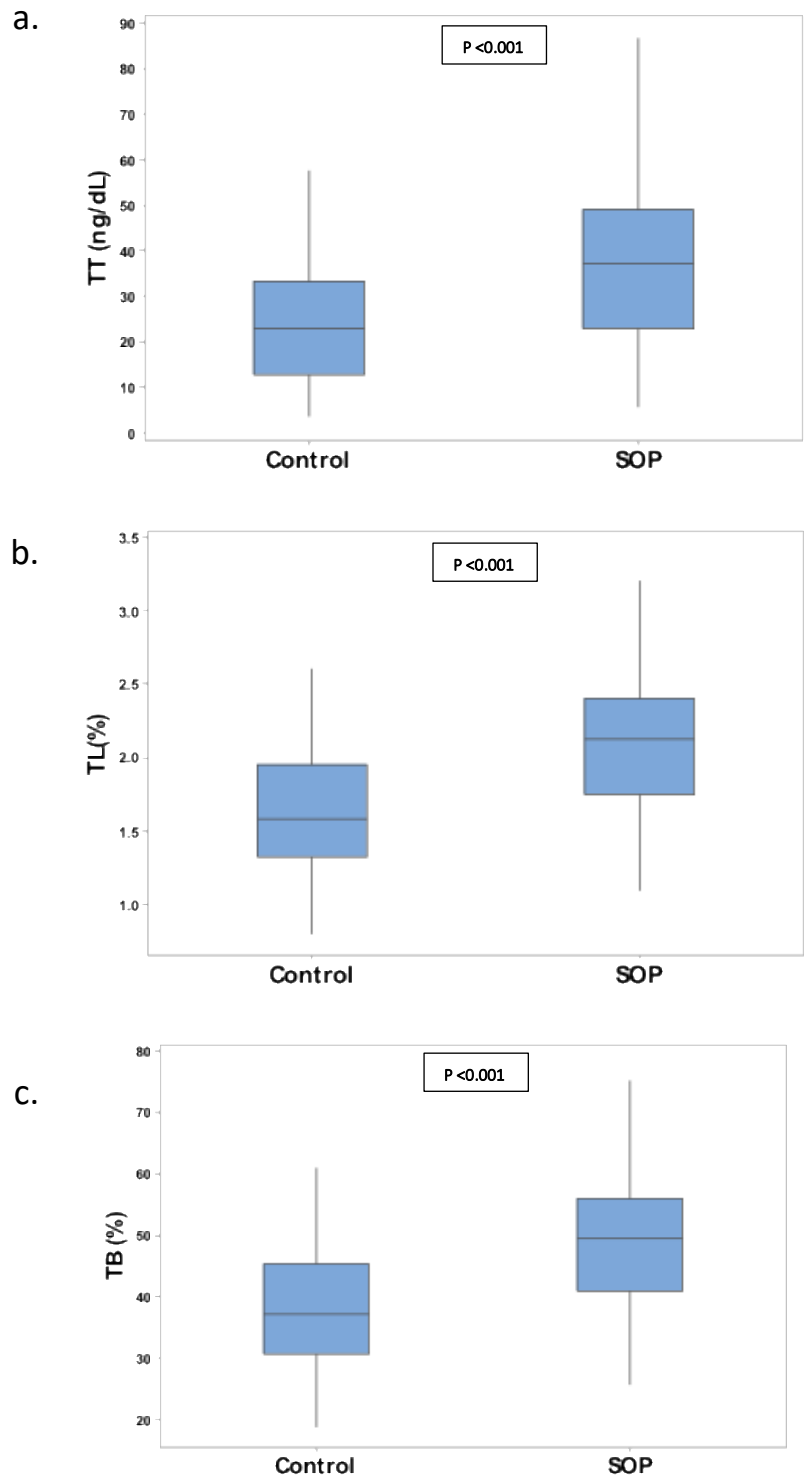


Figura 3. Concentraciones de TT (a), TL (b) y TB (c) estratificadas por grupos de estudio.



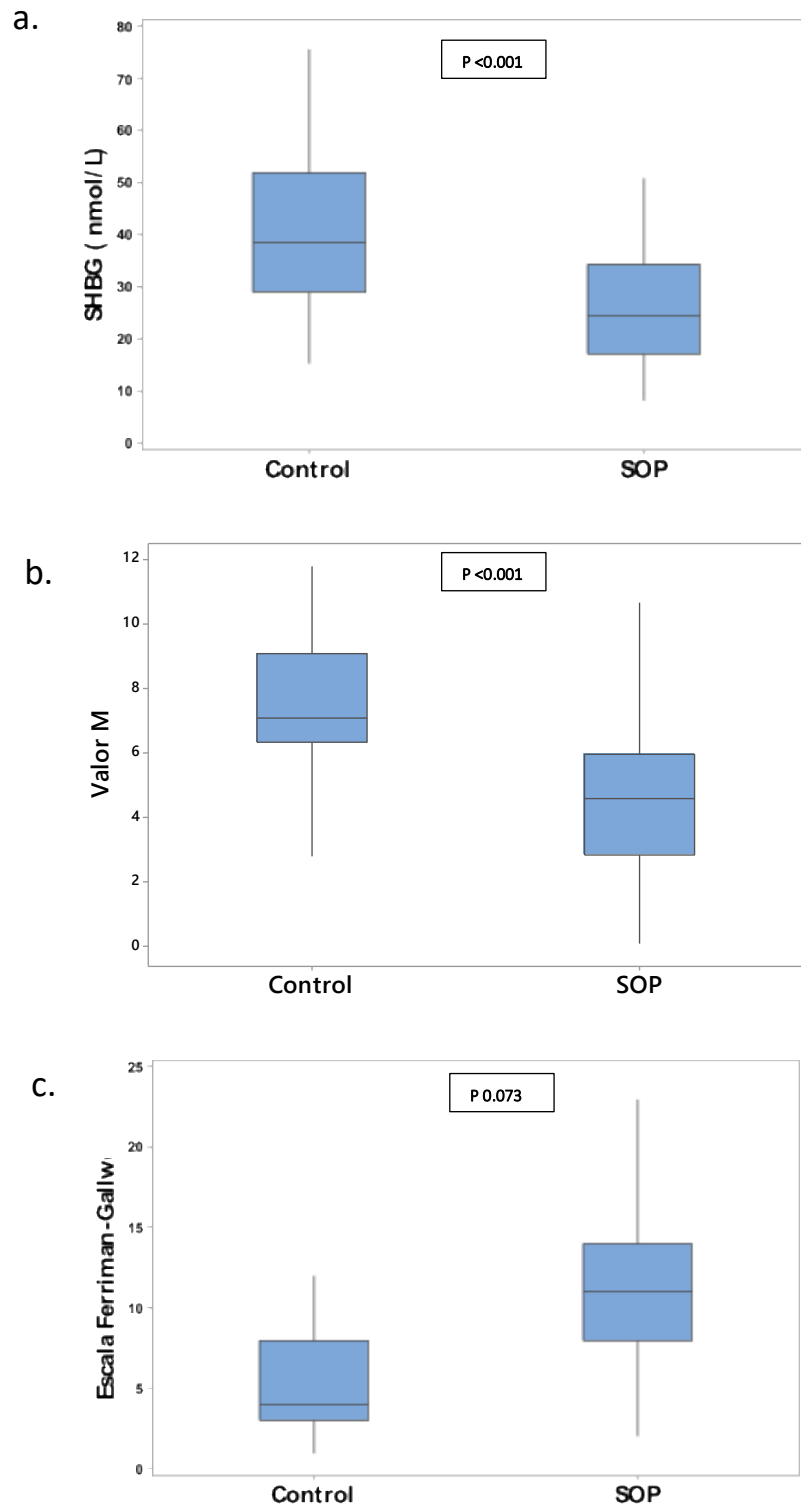


Figura 4. Concentraciones de SHBG y valor M estratificadas por grupo de estudio.

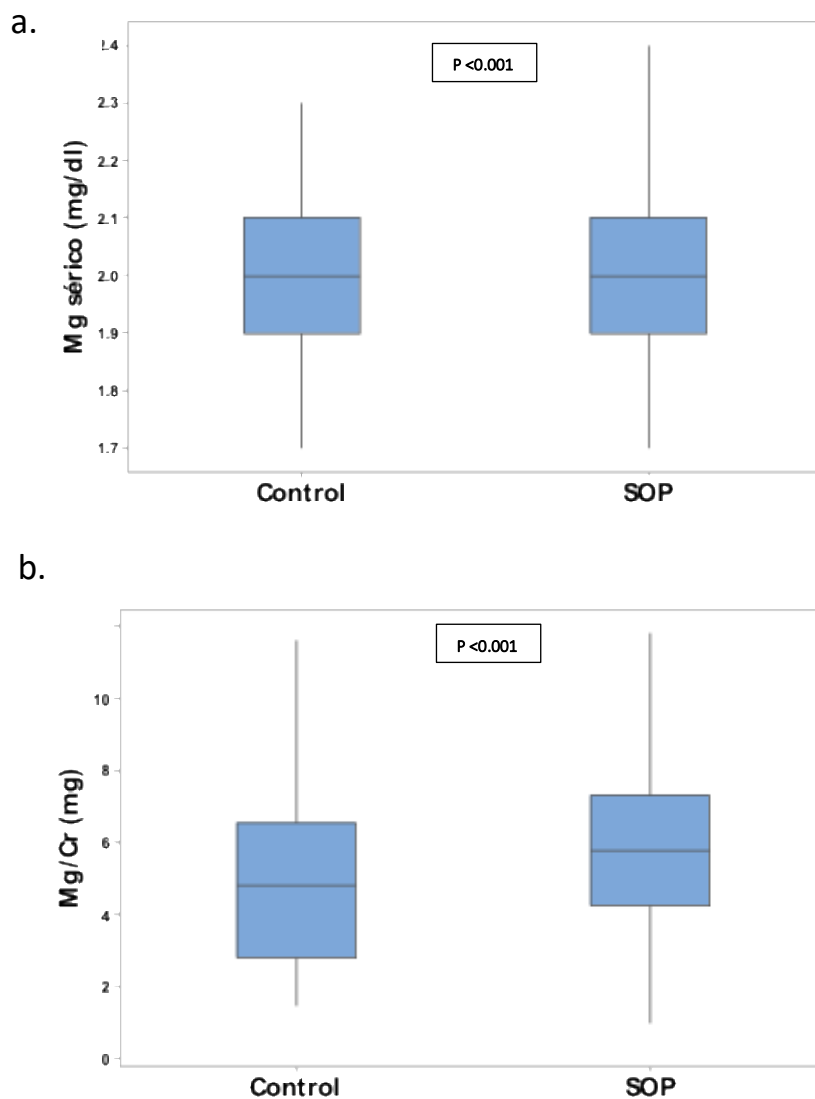


Figura 5. Concentraciones séricas (a) y urinarias (b) de magnesio estratificadas por grupo de estudio.

Además de que las concentraciones hormonales y el valor M fueron diferentes entre los grupos, la proporción de mujeres con alteraciones clínicas, es decir que cruzaban el límite de referencia, fue también significativamente mayor en el grupo SOP que en el Control. Un mayor porcentaje de mujeres con SOP presentaron hiperandrogenemia (medida por TL y TB) y RI (medida por M y SHBG). La frecuencia de deficiencia de Mg (medida en el suero o en la orina) fue muy baja en ambos grupos sin presentar diferencias significativas. (Cuadro 3).

Cuadro 3. Proporción de mujeres con hiperandrogenemia, resistencia a la insulina y deficiencia de magnesio estratificadas por grupo de estudio.

	SOP		NO SOP		χ <sup>2</sup> P
	N	%	n	%	
TT >60	10	14.08	1	3.03	0.06
TL > 1.9	4	6.25	1	3.03	0.478
TL >2%*	35	54.69	7	21.21	0.001
TB >10*	51	79.69	12	36.36	<0.001
TB% >40	51	78.46	15	44.12	0.001
Resistencia a la Insulina					
SHGB < 20	34	33.01	3	8.82	0.003
Valor M	94	76.42	7	20	<0.001
Concentración de Magnesio					
MgS < 1.7	8	6.5	4	11.76	0.330
MgU < 0.02	3	3.41	2	8.33	0.336

TT: Testosterona Total, TL: Testosterona Libre, TB: Testosterona Biodisponible, SHGB: Globulina Fijadora de Hormonas Sexuales; valor M: mg/kg·min; MgS: Magnesio sérico; MgU: Magnesio Urinario, X<sup>2</sup>:Chi Cuadrada.

La correlación entre las concentraciones de Mg y las manifestaciones clínicas y bioquímicas del SOP se presentan en el Cuadro 4. Mientras que las concentraciones de Mg en el suero no se asociaron con ninguna de las variables bioquímicas, el magnesio urinario se correlacionó en forma directa con la TT, TL % y marginalmente con la TB.

Cuadro 4. Correlación entre las concentraciones de Mg y las manifestaciones del SOP

	Mg sérico		Mg Urinario	
	Coficiente (IC)	p	Coficiente (IC)	p
EFG	-0.026 (-0.184, 0.134)	0.753	0.081 (-0.11, 0.267)	0.403
TT	0.152 (-0.043, 0.335)	0.125	0.255 (0.014, 0.468)	0.036
TL, ng	0.099 (-0.103, 0.293)	0.333	0.254 (-0.003, 0.478)	0.049
TL %	-0.061 (-0.257, 0.141)	0.556	0.174 (-0.083, 0.410)	0.179
TB, ng	0.100 (-0.102, 0.294)	0.329	0.250 (-0.005, 0.476)	0.052
TB%	-0.061 (-0.256, 0.138)	0.548	0.188 (-0.065, 0.418)	0.141
SHBG	-0.023 (-0.190, 0.145)	0.789	-0.086 (-0.287, 0.123)	0.419
Valor M	-0.018 (-0.174, 0.139)	0.823	-0.001 (-0.187, 0.184)	0.989

EFG: Escala Ferriman Gallwey; TT: Testosterona Total, TL: Testosterona Libre; Testosterona Biodisponible, SHBG: Globulina Fijadora de Hormonas Sexuales; valor M: mg/kg·min, Correlación de Spearman: p < 0.001.

El análisis multivariado para asociar la RI y la deficiencia de Mg con el riesgo de SOP muestra que una asociación significativa con la RI pero no con la deficiencia de Mg (Cuadro 5).

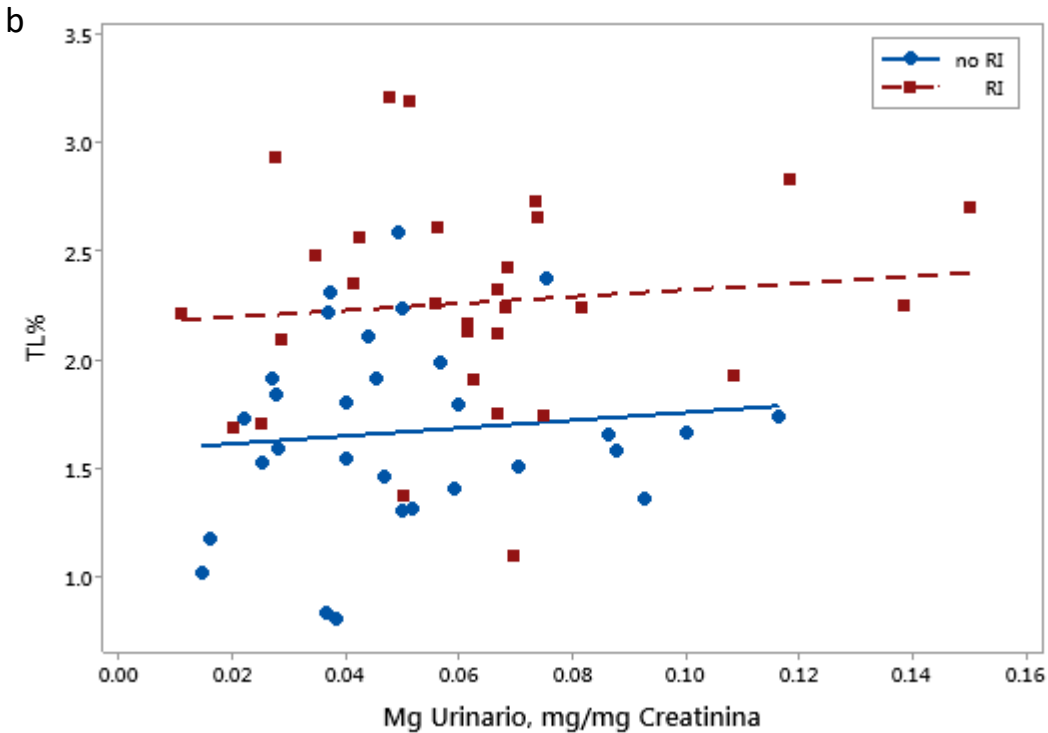
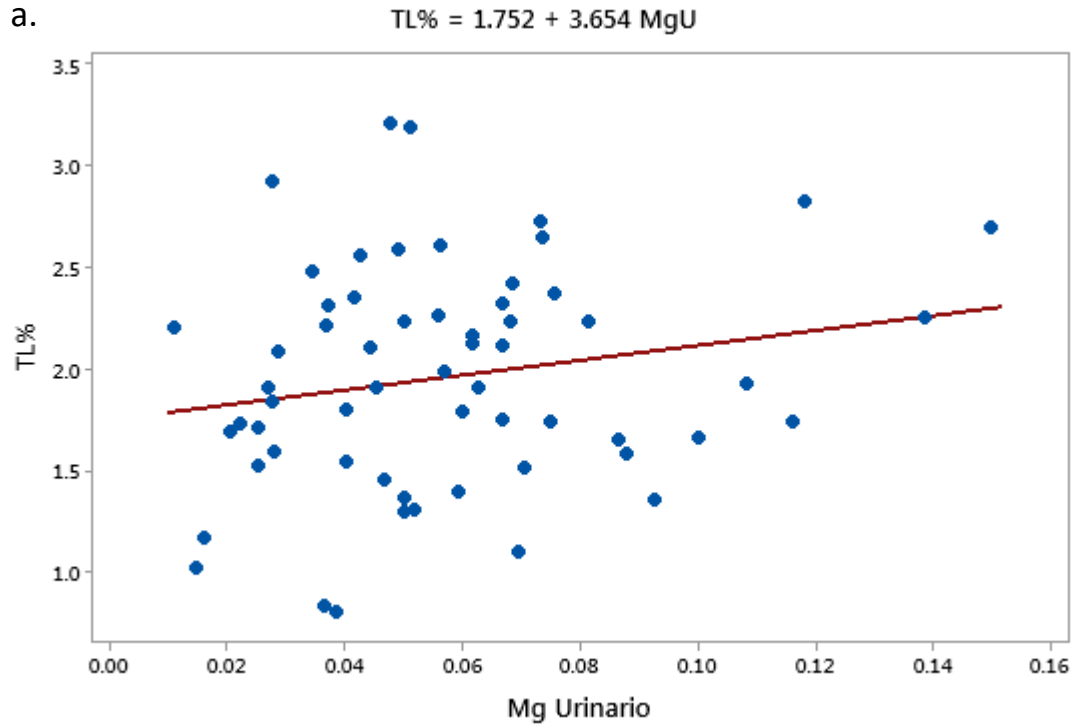
**Cuadro 5. Análisis de regresión logística introduciendo la deficiencia de Mg y la RI**

	Coeficiente	OR	IC	P
Intercepto	0.010±0.27			
Mg S	-0.71±0.78	0.49	(0.11,2.27)	0.364
RI	2.72±0.50	15.21	(5.71,40.50)	<0.001
Intercepto	0.20±0.31			
Mg U	-1.28±1.17	0.28	(0.03,2.72)	0.271
RI	2.69±0.61	14.71	(4.46,48.52)	<0.001

MgS: Magnesio sérico; MgU: Magnesio Urinario,RI: Resistencia a la Insulina ,P<0.001.

Se analizó además la asociación entre las concentraciones de Mg en la orina con las concentraciones de TL para evaluar el efecto en la hiperandrogenemia, encontrando que no existe asociación entre estas variables. En un segundo análisis se agregó la RI al modelo detectando que las mujeres con RI tienen concentraciones mayores de TL, pero éstas no se asocian con el Mg urinario (Figura 5)

Figura 5. Gráfica de Dspersión ; a.Testosterona libre en % y magnesio urinario en relación con creatinina.b.Por RI y sin RI.



En el análisis de asociación se observa una asociación directa entre el Mg urinario y la TL (Figura 5a), La misma tendencia se observa para TT y TB (datos no mostrados). Sin embargo, el análisis estratificado demuestra que la variable predictora de hiperandrogenemia clínica o bioquímica fue la RI (Cuadro 6, Figura 5b).

Cuadro 6 .Variables predictoras de las concentraciones de testosterona libre,Mg Urinario y RI.

Predictores	Coficiente	Error Estándar	P
Testosterona libre, %			
Intercepto	-1.58	0.14	0.364
Mg Urinario	0.02	0.02	0.429
Testosterona libre, %			
Intercepto	1.58	0.13	
Mg Urinario	1.66	2.08	0.429
RI (M<6.0) <sup>1</sup>	0.557	0.12	<0.001

<sup>1</sup>Comparado con mujeres sin RI.

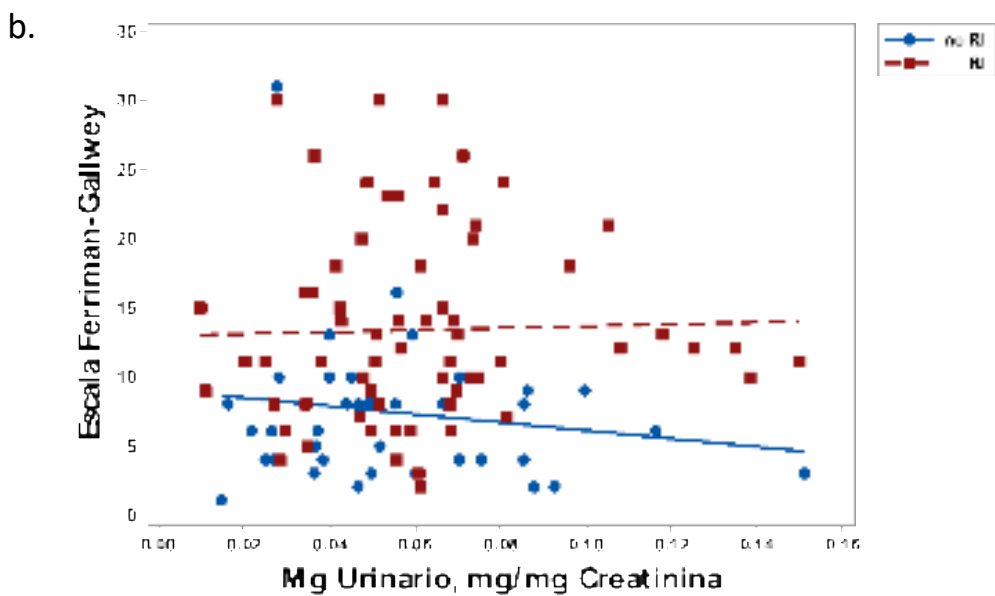
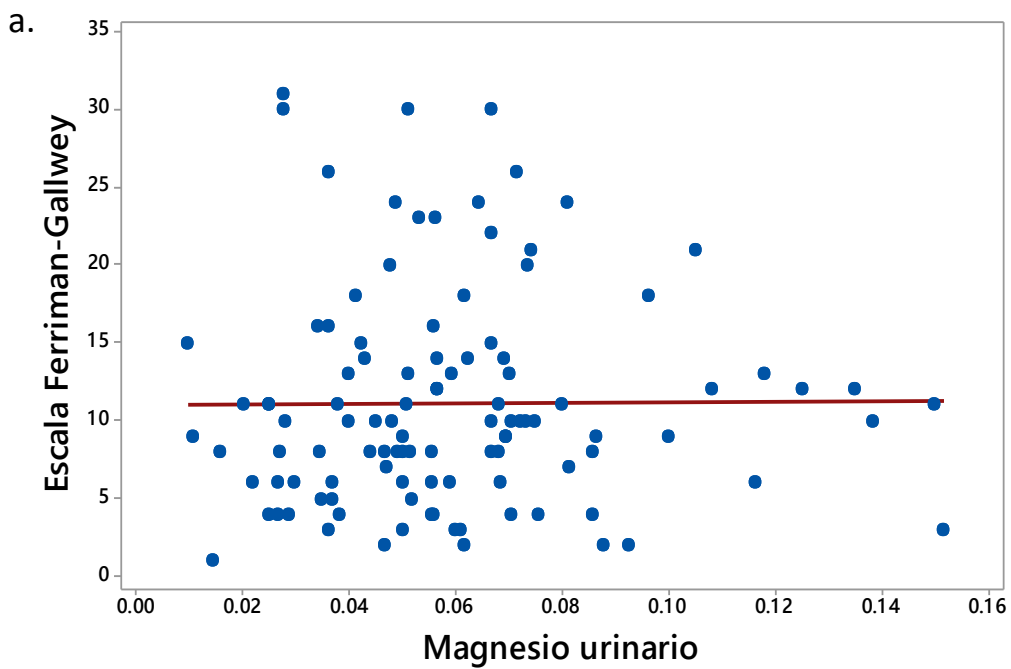
Cuadro 7 .Variables predictoras de las concentraciones de testosterona libre, Escala de Ferriman Gallwey, Mg Urinario y RI.

Predictores	Coficiente	Error Estándar	P
Testosterona libre, %			
Intercepto	1.58	0.14	
Mg Urinario	0.02	0.02	0.429
Escala de Ferriman Gallwey			
Intercepto	7.70	1.59	
Mg Urinario	-0.06	0.21	0.773
RI (M<6.0) <sup>1</sup>	6.06	1.28	<0.001

<sup>1</sup>Comparado con mujeres sin RI.

Figura 6. Gráfica de Dispersión ; a.Escala de Ferriman- Gallwey y magnesio urinario en relación con creatinina.b.Por RI y sin RI.

$$\text{Ferriman} = 11.04 + 1.9 \text{ MgU}$$



## **XVII DISCUSIÓN**

---

En este estudio se midió la concentración de magnesio (orina y plasma) y su asociación con las manifestaciones clínicas y/o bioquímicas en pacientes con síndrome de ovario poliquístico de acuerdo a las concentraciones de testosterona ( TL, TB, TT ) y a la escala de Ferriman Gallwey independiente de la influencia de la resistencia a la insulina. Se demostró que no existe asociación entre la concentración de Magnesio y las manifestaciones clínicas y/o bioquímicas del SOP por lo que la resistencia a la insulina no influye en esta asociación. Esto se deduce de la comparación intragrupal que se muestra en el análisis de correlación que la concentración de Mg Sérico no se asoció con ninguna de las variables bioquímicas además en el análisis estratificado la RI fue la variable predictora de hiperandrogenemia clínica o bioquímica y en el análisis multivariado para asociar la RI y la deficiencia de Mg con el riesgo de SOP mostró una asociación significativa con la RI pero no con la deficiencia de Mg.

En nuestro estudio encontramos que las concentraciones de Mg sérico y urinario en el SOP no fueron diferentes entre los grupos con RI y sin RI. (Cuadro 2, Figura 4b, Figura 5a y b). Datos similares fueron reportados por Kauffman et al. además en este reporte las concentraciones fueron similares en todos los fenotipos SOP y ninguna paciente mostró hipomagnesemia (12). Kanafchian et al. reportó que las concentraciones de Mg eran similares entre SOP en comparación con el control y sin diferencia entre grupos basada en RI (45). Sin embargo esto difiere de lo reportado por Rajeswari et al. quién mostró que la concentración de Mg sérico se encontraba más bajo en el grupo de mujeres con SOP y por debajo del rango de referencia (19). De acuerdo a de Oliveira et al. no se reportó diferencias significativas en las concentraciones de Mg sérico y eritrocitos. El Mg Urinario se reportó en menor concentración pero sin diferencia significativa (53). En este contexto, hay que recordar que la excreción urinaria de este mineral favorece el mantenimiento de la concentración plasmática de magnesio dentro del rango normal y que además la ingesta inadecuada pudiera tener influencia en la concentración urinaria como efecto compensatorio en la concentración sérica, sin



embargo esto no fue objeto de este estudio. Además encontramos que la deficiencia de Magnesio fue muy baja en nuestros grupos de pacientes sin presentar diferencias significativas.

Chakraborty et al. reportó que la concentración de Mg está significativamente relacionada entre mujeres con RI + SOP (sin embargo los datos brutos no fueron proporcionados en su estudio) (46). En nuestro estudio sin embargo las concentraciones hormonales y el valor de M fue diferente entre grupos y significativamente mayor la hiperandrogenemia y RI en el grupo con SOP que en el control.

Kauffman et al. mostró que las concentraciones séricas de magnesio no se asociaron con ninguna variable metabólica o endocrina como el IMC, la circunferencia de la cintura, la sensibilidad a la insulina, índices glucémicos, la presión arterial o la concentración de lípidos) sin embargo en ese estudio no se evaluaron los parámetros clínicos y/o bioquímicos del SOP(12).

Se ha descrito que la concentración de Mg se puede asociar en forma inversa con la testosterona total y con el hirsutismo sin embargo en nuestro estudio en el análisis de correlación se muestra que la concentración de Mg Sérico no se asoció con ninguna de las variables bioquímicas (TL y TB) aunque el Mg urinario se correlacionó de forma directa con la TT, TL y marginalmente con la TB ,esto no fue estadísticamente significativo ( 17, 21).

Como fortaleza este es el primer estudio realizado para evaluar esta asociación; la mayoría de las mediciones de los diferentes parámetros evaluados se realizaron con el estándar de oro como el clamp hiperinsulinémico euglucémico, la concentración de T, por espectrometría de masas. La muestra fue conformada por 158 pacientes, superior a la reportada en otras series.

Este estudio tiene ciertas limitaciones . Primero, no se pudo medir la concentración de magnesio con el estándar de oro y en eritrocito ( como se ha comentado previamente , se considera el mejor parámetro para valorar la concentración este

elemento) una concentración de magnesio sérico dentro de parámetros normales no refleja el estado nutricional real, por lo que es indispensable medirlo en otras matrices como en los eritrocitos o en los leucocitos, sin embargo a pesar de nuestros resultados se tienen que tomar con reserva por lo que se podría considerar para futuras investigaciones.

Dada la complejidad de los mecanismos que vinculan el magnesio con la resistencia a insulina en las manifestaciones clínicas y bioquímicas del síndrome ovario poliquístico, es evidente que existe la necesidad de realizar futuras investigaciones para documentar el comportamiento metabólico del magnesio en el SOP.

## **XVIII CONCLUSIÓN:**

---

Este estudio muestra que no hay asociación de parámetros bioquímicos, ni clínicos como la hiperandrogenemia en el síndrome de ovario poliquístico.

Además encontramos en el análisis multivariado, una asociación significativa del riesgo de SOP con la RI pero no con la deficiencia de Mg.

En conclusión, las manifestaciones clínicas y bioquímicas del SOP no se asocian con el estado nutricional de magnesio y no influye con la resistencia a la insulina.

## XIX REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

---

1. Fauser, B Tarlatzis, B., & Chang, J. (2004). ASRM/ESHRE consensus document. *Fertil steril*, 18:19-25.
2. Norman, R., Dewailly, D., & Legro, R. R. (2007). Polycystic ovary syndrome. *Lancet*(370:685-697.), 370(9588):685–697.
3. Stepto , N., Cassar , S., & Joham , A. (2013). Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *Human Reproduction*(28:777-784. ), 28(3):777–784.
4. Goodarazi , M., Quiñones , M., & Azzis , R. (2005). Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: Prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertility and sterility* (;84:766-769.), Vol: 84, Issue: 3, Page: 766-9.
5. Kauffman , R.P; Baker , VM; Dimarino, P. (2002). Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: A comparison of two distinct populations. *American journal of obstetrics and gynecology*(187:1362-1369.), Vol: 187, Issue: 5, Page: 1362-9.
6. Vormann, J. (2003). Magnesium: nutrition and metabolism. *Mol Aspects Med*(24:27–37. 10.1016/S0098-2997(02)00089-4), 24(1-3):27–37. .
7. Gambineri, A., & Pasquali, R. A. (2002). Obesity and the polycystic ovary syndrome. *nternational Journal of Obesity*( vol. 53 Suppl 1(pg. 49-55)), 26(7):883–896.
8. Rosenfield , R. (2005). Clinical practice: Hirsutism. *N Engl J Med*(353:2578-88.), 353(24):2578–2588.
9. Forst, T. S. (2004). IRIS II study: the IRIS II score--assessment of a new clinical algorithm for the classification of insulin resistance in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*(21(10):1149-53.), 21: 1149-1153.
10. Saltiel , A., & Kahn, C. (2001). Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*(414:799-806.), 414(6865):799–806. .
11. Barbagallo , M., & Dominguez, L. ( 2010). Magnesium and aging. *Current Pharmaceutical Design*, vol. 16, no. 7, pp. 832–839.
12. Kauffman , R., Tullar , P., Nipp , R., & Castracane , V. (2011). Serum magnesium concentrations and metabolic variables in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:452–458. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*(90:452–458), Vol. 90, Issue 5 Pages 452-458.
13. DiNicolantonio, J., O'Keefe, J., & Wilson , W. (2018). Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*, 5:e000668.
14. Dzurik , R., Stefikova , K., Spustova , V., & Fetkovska, N. (1991). The role of magnesium deficiency in insulin resistance: an in vitro study. *J Hypertens*((Suppl. 6):S312–S313, (Suppl. 6):S312–S313.
15. Cruz, ,. K., de Oliveira, A., Pinto, D., Morais, J., da Silva Lima, F., Colli, C., & do Nascimento Marreiro, D. (2014). Influence of Magnesium on Insulin Resistance in Obese Women. *Biological Trace Element Research*(160(3), 305–310), 160(3):305-10.

16. Chutia, H., & Lynrah, K. (2015). Association of serum magnesium deficiency with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Journal of laboratory physicians*(7;75-78), (2), 75–78. .
17. Yadav, C. M. (2017). Association of serum selenium, zinc and magnesium levels with glycaemic indices and insulin resistance in pre-diabetes: a cross-sectional study from South India. *Biol Trace Elem Res*(175;65-71), 175(1):65–71.
18. Guerrero-Romero, F., Simental-Mendía, L., Hernandez, G., & Rodriguez-Morán, M. (2015). Oral magnesium supplementation improves glycaemic status in subjects with prediabetes and hypomagnesaemia: a double-blind placebo-controlled randomized trial *Diabetes Meta. Diabetes & metabolism*(41;281-287), Vol: 41, Issue: 3, Page: 202-7.
19. Rajeswari , G., Veerabhadru , B., & Suresh , E. (2016). Study of Magnesium Levels in Polycystic Ovarian Syndrome. *International Journal of Applied Research* , 2(3):610- 3.
20. Excoffon, L., Guillaume, Y., Woronoff-Lemsi, M., & Andre, C. (2009). Magnesium effect on testosterone-SHBG association studied by a novel molecular chromatography approach. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 49, no. 2, pp. 175–180.
21. Xu, W., Xu, H., Yao, W., Sun, Q. Z., & Cai, L. (2010). Associations of serum and urinary magnesium with the pre-diabetes, diabetes and diabetic complications in the Chinese Northeast Population. *Diabetes Res Clin Pract, PLoS ONE*, 87 pp. 261-266
22. Silva Dantas, W., Gualano, B., & Rocha, M. C. (2013). Metabolic disturbance in polycystic ovary syndrome: Clinical and molecular effects on skeletal muscle tissue. *Scientific World Journal*, 178364.
23. DeUgarte , C., Bartolucci , A., & Azziz , R. (2005). Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertility and Sterility*(83(5):1454-1460.), Volume 83, Issue 5, 1454 - 1460.
24. Gil, M., & Cañete, G. R. (2004). Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clinical Nutrition*(Vol: 23, Issue: 5, Page963-74), 23 (5) , pp. 963-974.
25. Wilcox , G. (2005). Insulin and insulin resistance. *The Clinical biochemist Reviews*(26:19-35.), 26(2), 19–39.
26. Diamanti-Kandarakis, E. D. (2012). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications. *Endocrine Reviews*(33:981-1030.), Volume 33, Issue 6, 1, Pages 981–1030,.
27. Ehrmann , D. (2005). Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* (352:1223-1236.), 352:1223-36.
28. Dobrjansky , A., Dunaif , A., & Futterweit , W. (1989). Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38(9)1165-1174. *Diabetes* (38(9)1165-1174), 38(9)1165-1174.
29. Hamilton, K.P; Zelig,R; Parker, A.R;Haggag, A. (2019). Insulin Resistance and Serum Magnesium Concentrations among Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Current Developments in Nutrition*, Volume 3, Issue 11,nzz108.

30. Dahlgren, E. J. (1994). Polycystic ovary syndrome — long-term metabolic consequences. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 44: 3-8. doi:10.1016/0020-7292(94)90015-9. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 44: 3-8.
31. American Diabetes Association. (2013). Standards of Medical Care in Diabetes 2013. (32:S13-S16).
32. Rojas, J; Chávez, M; Olivar, L; Rojas, M; Morillo, J; Mejías, J; Bermúdez, V. (2014). Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth. *Int J Reprod Med*(7190), 719050.
33. Taylor, A. (1998). Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their implications. . (179:S94-S100.).
34. Gambineri, A., & Pasquali, R. A. (2002). Obesity and the polycystic ovary syndrome. *International Journal of Obesity*( vol. 53 Suppl 1(pg. 49-55)), 26(7):883–896.
35. Blady-Schwalfenberg, G. K. (2017). The Importance of Magnesium in Clinical Healthcare. *Scientifica*(53:155-8), 4179326.
36. Guerrero-Romero, F., Rascón-Pacheco, R., Rodríguez-Morán, M., & de la Peña, J. N. (2008). Hypomagnesaemia and risk for metabolic glucose disorders: a 10-year follow-up study . *Eur J Clin Invest*, 38 pp. 389-396.
37. Wolf, F. C. (2003). Chemistry and biochemistry of magnesium vol. 24, no. 1–3, pp. 3–9, 2003. *Molecular Aspects of Medicine*, Vol. 24, no. 1–3, pp. 3–9.
38. Ford, E., & Mokdad, A. (2003). Dietary magnesium intake in a national sample of US adults. *The Journal of Nutrition*, vol. 133, no. 9, pp. 2879–2882.
39. Rude, R., Stephen, A., & Nadler, J. (1991). Determination of red blood cell intracellular free magnesium by nuclear magnetic resonance as an assessment of magnesium depletion. *Magnesium and Trace Elements*, vol. 10, no. 2–4, pp. 117–121 .
40. Bergman, R., Philips, L., & Cobelli, C. (1981). Physiologic evaluation of factors controlling glucose disposition in man: measurement of insulin sensitivity and B-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *The Journal of clinical investigation*( 68:1456–1467), 68(6), 1456–1467.
41. Yajnik, C., Smith, R., Hockaday, T., & Ward, N. (1984). Fasting plasma magnesium concentrations and glucose disposal in diabetes. *BMJ* 288:1032–1034, 1984. (288:1032–1034, ).
42. Paolisso, G. S., & Varricchio, M. D. (1994). Changes in glucose turnover parameters and improvement of glucose oxidation after 4-week magnesium administration in elderly noninsulin-dependent (type II) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*(78:1510-1514), 78(6):15.
43. Paolisso G, P. G. (1990). Impaired insulin-mediated erythrocyte magnesium accumulation is correlated to impaired insulin-mediated glucose disposal in aged non-diabetic obese patients. *Diabete Metab.* (31.910-915), 16(4):328–333. .
44. Farsinejad-Marj, M., Azadbakht, L., Mardanian, F. 2020. «Clinical and Metabolic Responses to Magnesium Supplementation in Women with Polycystic Ovary Syndrome.» *et al. Biol Trace Elem Res* pp 1–10
45. Kanafchian, M., Esmaeilzadeh, S., Mahjoub, S., Rahsepar, M., & Ghasemi, M. (2020). Status of Serum Copper, Magnesium, and Total Antioxidant

- Capacity in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Biol Trace Elem Res*, 193, 111–117.
46. Chakraborty, P., Ghosh, S., Goswami, S., Kabir, S., & Jana, K. (2013). Altered trace mineral milieu might play an aetiological role in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Biol Trace Elem Res*, 152(1):9-15.
  47. Mooren, C. (2011). Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects—a double-blind, placebo-controlled, randomized trial *Diabetes Obes Metab*, 13 (2011), pp. 281-284. *Diabetes Obes Metab*, vol.13 pp. 281-284.
  48. Faranak, S., Sahar, M. R., & Mazloomzadeh, s. (2012). Serum magnesium concentrations in polycystic ovary syndrome and its association with insulin resistance. *Gynecological Endocrinology*, 28:1, 7-11.
  49. Jamilian, M., Maktabi, M., & Asemi, Z. (2017). A Trial on The Effects of Magnesium-Zinc- Calcium-Vitamin D Co-Supplementation on Glycemic Control and Markers of Cardio- Metabolic Risk in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Arch Iran Med*, 20(10):640-5.
  50. Jamilian, M; Sabzevar, N; Asemi, Z;. (2019). The Effect of Magnesium and Vitamin E Co-Supplementation on Glycemic Control and Markers of Cardio-Metabolic Risk in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Control. *Trial Hormone and MetaMetabolic Research* , 51(02): 100 – 105.
  51. Avvakumov, G., Muller, Y., & Hammond, G. (2000). Steroidbinding specificity of human sex hormone-binding globulin is influenced by occupancy of a zinc-binding site. *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 275, no. 34, pp. 25920–25925.
  52. Avvakumov, G., Grishkovskaya, I., Muller , Y., & Hammond, G. (2002). Crystal structure of human sex hormone-binding globulin in complex with 2-methoxyestradiol reveals the molecular basis for high affinity interactions with C-2 derivatives of estradiol. *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 277, no. 47, pp. 45219–45225.
  53. de Oliveira AR, Cruz KJ, Morais JB, (2015). Magnesium Status and Its Relationship with C-Reactive Protein in Obese Women. *Biol Trace Elem Res*.;168(2):296-302. doi:10.1007/s12011-015-0358-8
  54. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. (1979 ). Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237(3):E214-E223. doi:10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214

## XXI ANEXOS

---

### Anexo 1.-Consentimiento informado



#### INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

---

Carta de consentimiento informado para Participar en el proyecto:

“Influencia del mioinositol de la dieta en la sensibilidad a la insulina de pacientes con síndrome de ovario poliquístico”.

---

Estimada Señora: \_\_\_\_\_

Se le invita a participar en un protocolo diseñado para buscar alternativas de tratamiento para pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP). Este protocolo se llevará a cabo en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, ubicada en el 4to piso del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y en el Servicio de Biología de la Reproducción ubicado en el Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 de Centro Médico Nacional la Raza. Su participación en este protocolo es totalmente voluntaria; SI USTED NO DESEA PARTICIPAR, NO TIENE QUE HACERLO. Le suplicamos tomarse el tiempo necesario para leer este documento y manifestar cualquier duda que pudiera surgir. Se le informa que usted se encuentra en absoluta libertad de abandonar el protocolo en cualquier momento, si es que así lo desea, sin que esto afecte la atención brindada por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Parece ser que la administración de mioinositol en forma de suplemento mejora tanto la resistencia a la insulina (cuando el organismo no responde de forma normal a la insulina que produce el cuerpo) como la hiperandrogenemia (niveles altos de testosterona en sangre), pero no se sabe si el mioinositol de la dieta puede tener algún efecto. Esto es importante porque si se identifica que el mioinositol de la dieta se asocia con algún efecto positivo en mujeres con SOP se podría recomendar una dieta con mayor contenido de MI en lugar de administrar suplemento. El objetivo del estudio es investigar si el contenido del mioinositol (MI) de la dieta se relaciona con las concentraciones de MI en sangre y orina, además de identificar si el MI (dieta, suero y orina) influye en la resistencia a la insulina y en la hiperandrogenemia de mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Es probable que usted no reciba ningún beneficio hasta el final del estudio. También le informamos que la información obtenida en este estudio será tratada con absoluta confidencialidad ya que su nombre no aparecerá en ninguna publicación o presentación de los resultados. Los resultados obtenidos les serán entregados personalmente. Si usted acepta participar, deberá reunir los siguientes requisitos: Tener entre 18 y 38 años, diagnóstico de SOP e intención de embarazo, no padecer otras enfermedades crónicas como diabetes, y no haber recibido tratamiento para el SOP en los últimos tres meses.

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 le hará un estudio llamado CLAMP que sirve para identificar si usted ya tiene resistencia a la insulina y en que grado, y un estudio de composición corporal llamado DXA que es como una radiografía del cuerpo entero para identificar cuanta grasa tiene y en donde se acumula más. Para estos estudios se le solicitará que se presente a las 8:00 AM, con 10 horas de ayuno.

A su llegada, se realizará una prueba de embarazo en orina, una vez que se tenga el resultado se realizará el DXA. Para esta prueba usted deberá permanecer acostada durante 10 min 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 tipo de riesgo o molestia. Una vez que concluya el DXA se realizará el CLAMP.

Para realizar el CLAMP se le darán dos “piquetes” para colocar dos catéteres; el primero para sacar sangre y el segundo para administrar glucosa e insulina. El primer catéter se coloca en una vena a la altura de la muñeca y se utilizará para para

tomar sangre de 0.5ml (más o menos ¼ de cucharadita) cada 5 minutos durante 3 horas y cada 30 minutos de 3ml (más o menos ½ de cucharadita) para medir insulina. Durante el tiempo que dure el CLAMP, su mano deberá permanecer envuelta en un cojín caliente que se utiliza con la finalidad de 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 infusión de glucosa. La glucosa y a 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 para la colocación de ambos catéteres, se adormecerá la piel con una pomada anestésica.

Durante el tiempo de estudio usted deberá permanecer acostado y no podrá levantarse de la cama, en este lapso usted puede ver televisión o tomar una siesta. Una vez concluidas las 3 horas se retirará la infusión de la insulina y se mantendrá la infusión de glucosa por espacio de 1 a 2 horas más. Durante este tiempo se le proporcionará un almuerzo sustancioso (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. La cantidad total de sangre extraída será de 40-50 ml, lo cual no representa ningún riesgo para su salud.

Una vez concluido el CLAMP se le darán las indicaciones de dieta y ejercicio y se le entregará el tratamiento correspondiente para un mes, dependiendo el grupo al cual usted haya sido asignada. También se le entregarán unos formatos que usted deberá llenar en casa para valorar el adecuado consumo del tratamiento y la actividad física realizada durante el mes. Usted será citado una vez al mes durante 5 meses en CMN Siglo XXI, en cada cita se hará la valoración médica y de la dieta correspondiente y se tomará una muestra de sangre de 10ml para medir sus hormonas (esto es parte de su tratamiento). En el sexto mes de seguimiento se repetirá el CLAMP y el DXA de la misma forma que ya fueron descritos. Además, solicitamos sus autorizaciones para guardar el material genético aislado de las muestras sanguíneas con el objetivo de analizar la relación entre alteraciones genéticas y el Síndrome de Ovario Poliquístico en estudios futuros.

- Si 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 Dra. Mardia López Alarcón al teléfono: 56-27-69-44, correo electrónico: [mardyal@hotmail.com](mailto:mardyal@hotmail.com).

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque B de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F, CP 06720. Teléfono (55) 56-27-69-00 extensión 2123, Correo electrónico: [comisión.etica@imss.gob.mx](mailto:comisión.etica@imss.gob.mx)

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 de la PACIENTE:

Nombre y Firma de QUIEN OBTIENE EL CONSENTIMIENTO:

Nombre, dirección, relación y firma del TESTIGO 1

Nombre, dirección, relación y firma del TESTIGO 2

Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Avenida Cuauhtémoc No. 330, 4to piso, Colonia Doctores, C.P. 06720. Teléfono: 56-27-69-00, Ext. 22483



## Anexo 1.-Cronograma de actividades

Año	Periodos							
	2019						2020	
	7	8	9	10	11	12	1	2
<b>Meses</b>								
<b>Actividades</b>								
<b>Escritura de protocolo</b>	x	x	x					
<b>Captación de pacientes y toma de muestras</b>				x	x			
<b>Determinación de concentraciones de Mg en orina y plasma</b>					x	x		
<b>Recolección de datos</b>						x	x	
<b>Análisis de datos</b>							x	
<b>Reporte de resultados</b>								x
<b>Escritura de tesis</b>								x