



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
PUEBLA COMPLEJO REGIONAL SUR**

FACULTAD DE MEDICINA

Licenciatura en Nutrición Clínica



TESIS

EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL PICOLINATO DE CROMO Y MIOINOSITOL EN EL PERFIL CLÍNICO, ANTROPOMÉTRICO Y METABÓLICO EN UNIVERSITARIAS CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN NUTRICIÓN CLÍNICA**

PRESENTA

ERICK CASTRO ROQUE

DIRECTOR EXPERTO

D.C. ADRIANA NIEVA VÁZQUEZ

DIRECTOR METODOLÓGICO

D.C. JULIA MARÍA ALATORRE CRUZ

TEHUACÁN, PUEBLA

SEPTIEMBRE 2021

ÍNDICE

Oficio de aprobación de Impresión de Tesis	5
Agradecimiento	6
Dedicatoria	7
Resumen	8
Lista de Abreviaturas	9
Lista de Figuras	10
Lista de Cuadros	10
Lista de Tablas	11
Lista de graficas	11
CAPÍTULO I	12
1 INTRODUCCIÓN	13
1.1 Definición del Síndrome de ovario poliquístico	13
1.2 Etiología del Síndrome de ovario poliquístico	13
1.3 Mecanismo de señalización de la insulina	14
1.3.1 Vías de señalización de la insulina	15
1.3.2 Regulación del transporte de glucosa	16
1.4 Comorbilidades del SOP	18
1.4.1 Resistencia a la insulina	19
1.4.2 Obesidad	19
1.4.3 Diabetes Mellitus tipo 2	20
1.4.4 Dislipidemia	21
1.4.5 Síndrome Metabólico	23
1.5 Fisiología normal de los andrógenos	24
1.6 Hiperandrogenismo en el Síndrome de ovario Poliquístico	31
1.7 Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico	31
1.8 Diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico	33
1.8.1 Pruebas para la determinación del SOP: perfil hormonal	35

2 Antecedentes específicos	36
2.1 Micronutrientes	36
2.1.2 Oligoelementos	37
2.1.3 Funciones de los micronutrientes	38
2.2 Cromo	39
2.3 Metabolismo del cromo	39
2.4 El papel del cromo en el metabolismo	42
2.4.1 Metabolismo de carbohidratos	42
2.4.2 Metabolismo de los lípidos	43
2.4.3 Metabolismo de proteínas	43
2.5 Mecanismos del cromo en la señalización de la insulina	44
2.6 Requerimientos ingesta diaria recomendada de Cromo	45
2.7 Toxicidad del cromo	46
2.8 Cromo como tratamiento en el SOP	46
2.9 El picolinato de cromo como sensibilizador a la insulina	47
2.10 Cromo y masa corporal	48
2.11 Cromo y tratamiento de los trastornos del estado de ánimo en el SOP	48
2.12 Fármaco-Nutrimiento del Cromo	49
2.13 Inositol	49
2.13.1 Mioinositol	50
2.14 Metabolismo del Mioinositol	50
2.16 Toxicidad del Mioinositol e Ingesta diaria de Mioinositol	54
2.17 Inositoles en el tratamiento con SOP	54
2.18 Inositol y masa corporal	55
2.19 Fármaco-Nutrimiento Mioinositol	56
CAPÍTULO II	57
3. Planteamiento del Problema	57
4. Objetivos	59
CAPÍTULO III	61
5. Material y Métodos	61

5.1 Diseño de estudio	61
5.2 Ubicación espacio-temporal	62
5.3 Universo de Trabajo	62
5.4 Método de muestreo	62
5.5 Criterios de selección	62
5.5.1 Criterios de inclusión	62
5.5.2 Criterios de exclusión	62
5.5.3 Criterios de eliminación	63
5.6 Estrategia de trabajo	63
Etapa 1. Invitación y cita para la participación del proyecto de investigación:	63
<i>Etapa 2. Caracterización por historial clínico y diagnóstico de SOP</i>	63
<i>Etapa 3. Caracterización antropométrica</i>	64
<i>Etapa 4. Caracterización metabólica</i>	64
<i>Etapa 5. Intervención farmacológica</i>	64
5.8 Análisis estadístico	65
5.9 Recursos materiales y financieros	65
5.10 LOGÍSTICA	66
5.10.1 RECURSOS HUMANOS	66
5.11 RECOLECCIÓN DE DATOS	67
5.12 TÉCNICAS	67
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	68
CAPÍTULO IV	69
RESULTADOS	70
Discusión de resultados	74
CONCLUSIONES.	81
CAPÍTULO V	83
ANEXOS	84
1. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO CLÍNICO DE INVESTIGACIÓN	84

2. HISTORIA CLÍNICA	85
3. PROCESOS ANTROPOMÉTRICOS	87
4. PROCESOS METABÓLICOS	89
4.1. VAI Y LAP	89
5. Definición conceptual y operación de variables	91
9. BIBLIOGRAFÍA	94

Oficio de aprobación de Impresión de Tesis



VOTO APROBATORIO

**MTRA. MARÍA DEYSI TAPIA ÁLVAREZ
COORDINADORA DE TITULACIÓN Y EGRESO
COMPLEJO REGIONAL SUR
BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

PRESENTE

Por medio de la presente le envío un cordial saludo y al mismo tiempo informo que la tesis del alumno **ERICK CASTRO ROQUE: "EVALUACIÓN DEL PICOLINATO DE CROMO Y MIOINOSITOL EN EL PERFIL CLÍNICO, ANTROPOMÉTRICO Y METABÓLICO EN UNIVERSITARIAS CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO"** ha pasado por el proceso de revisión conforme al reglamento realizándose las correcciones pertinentes, por lo que se da por concluida para que el alumno continúe con su proceso de titulación.

Agradeciendo la atención prestada a la presente quedo de usted como su atenta servidora.

ATENTAMENTE
"PENSAR BIEN, PARA VIVIR MEJOR"
Tehuacán Puebla, a 19 de Noviembre de 2021



DRA. EN C. ADRIANA NIEVA VÁZQUEZ
DIRECTOR DE TESIS
PROFESOR INVESTIGADOR CRS

Agradecimiento

Primeramente, quiero dar gracias a Dios por darme la vida, salud y por haber construido en mi un ser que trata de luchar por lo que quiere, por permitirme cumplir esta meta en mi vida profesional.

Quiero dar las gracias a mi familia, en especial a mis padres y hermanos que siempre están a mi lado apoyándome, dándome amor, consejos y su gran apoyo incondicional. Sin sus esfuerzos de cada uno de ustedes no hubiera sido posible llegar hasta aquí.

A todos mis amigos que creyeron en mí y nunca faltó las palabras de aliento, consejos y compartir altas y bajas durante la carrera en la universidad, muchas gracias.

Un especial agradecimiento a mis directores de tesis:

Dra. Adriana Nieva Vázquez, por haberme dado la oportunidad de integrarme a su equipo de investigación y permitirme en todos los proyectos de investigación, por otorgarme la confianza en mi para desarrollar esta tesis, le doy las gracias por siempre abrirme las puertas de este trayecto de investigación y por la ayuda incondicional que en todo momento requerí y por compartir su conocimiento conmigo. Sin todo lo antes ya mencionado no hubiera llegado tan lejos, muchas gracias.

Dra. Julia María Alatorre Cruz, por su gran ayuda y tiempo que me brindó para realizar este trabajo, al proyectarme un gran modelo del trabajo bien realizado, por todas las explicaciones que me dio y su paciencia y la gran disposición que siempre tuvo conmigo.

Sin duda alguna sin el apoyo de cada uno de ustedes hubiera sido imposible finalizar este trabajo, muchas gracias.

Dedicatoria

El presente trabajo se lo dedico a Dios, por siempre guiar mi camino, así como brindándome su amor y protección, siendo mi fortaleza de mí día a día, otorgándome la vida y a pesar de las pruebas de mi vida me ayudo a culminar satisfactoriamente con este proceso de mi trayecto profesional.

A mis padres José Castro y Germina Roque, por su gran amor, apoyo, sacrificio, paciencia y por ser mi gran motivación para alcanzar mis sueños y metas, también a mis queridos hermanos quienes siempre estuvieron en todas las etapas de mi vida apoyándome de manera incondicional, deseándome los mejores éxitos de la vida.

A todos mis compañeros y amigos con los cuales he compartido muchas anécdotas que nos llenaron de alegrías, tristezas, lagrimas, conocimientos, que por los 5 años de universidad pude crecer con todos ustedes de manera personal y profesional.

A Maxin Yasneli por siempre brindarme la paciencia, apoyo, compartir alegrías y estar de manera incondicional en mi trayecto profesional y personal, y deseándome siempre lo mejor de los éxitos en la vida.

Resumen

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es un trastorno caracterizado por una disfunción endocrino metabólico que afecta a una de cada cinco mujeres en edad reproductiva. De acuerdo al Consenso de Rotterdam 2003, a nivel mundial el SOP tiene una alta prevalencia en la población femenina general, afectando desde un 5% hasta el 21% de las mujeres. En México la prevalencia de SOP es del 6% a un 12.5%, sin embargo, se ha incrementado por su relación tan estrecha con el sobrepeso y obesidad y disfunción ovulatoria, condicionando estados de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina (RI). Por lo anterior el presente estudio tiene como objetivo evaluar el efecto del Picolinato de cromo (CrP) y Mioinositol (MI) en el perfil clínico, antropométrico y metabólico en universitarias con SOP.

En el presente estudio se realizó de manera longitudinal y prospectivo en estudiantes universitarias del Complejo Regional Sur BUAP, en el cual el diagnóstico de SOP se realizó a través de los criterios de Rotterdam en 56 pacientes universitarias. Los resultados obtenidos muestran que durante tres meses con tratamiento con CrP y MI, se obtuvo una disminución significativa en el perfil metabólico como: glucosa sérica ($p=0.025$), Hb1Ac ($p=0.001$), CT ($p=0.049$), LDL-c ($p=0.044$), TG ($p=0.044$) y en el perfil antropométrico: LAP ($p=0.039$).

Palabras clave: Síndrome de Ovario Poliquístico, Diabetes Mellitus 2, Picolinato de Cromo, Mioinositol, Resistencia a la Insulina.

Lista de Abreviaturas

CrP	Picolinato de Cromo
Cr	Cromo
DEHA-S	Sulfato de dehidroepiandrosterona
DCI	D-Chiro-Inositol
DCI-IPG	D-Chiro Inositolfosfoglicano
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
FTG	Factor de tolerancia a la glucosa
GIP	Polipéptido insulínico dependiente de glucosa
IR	Receptor de Insulina
IGP	Fofoglicano Inositol
IGF1-BP	Factor de crecimiento similar a la insulina-1
LH	Hormona Luteinizante
LMWCr	Cromo de bajo peso molecular
MI	Mioinositol
PIP3	Fosfoinositol-3-fosfato
PI3K	Fosfatidilinositol 3-cinasa
RI	Resistencia a la insulina
RTK's	Factores de crecimiento con actividad intrínseca de cinasas de Tyr
SOP	Síndrome de Ovario Poliquístico
SGLUT	Proteína de transporte sodio-glucosa
SHBG	Globulina transportadora de hormonas sexuales
Tyr	Tirosina

VLDL-c Lipoproteínas de muy baja densidad

Lista de Figuras

- Figura 1 Estructura del Receptor de Insulina
- Figura 2 Representación de la organización y regulación de las principales vías biosintéticas de esteroides en el pequeño folículo antral del ovario de acuerdo con el modelo de 2-gonadotropina, 2 células de esteroidogénesis ovárica
- Figura 3 Representación de la organización de las principales vías biosintéticas de esteroides en la corteza suprarrenal.
- Figura 4 Modelo mínimo unificado de fisiopatología del SOP.
- Figura 5 Características ecográficas del síndrome del ovario Poliquístico
- Figura 6 Activación de la región cinasa del receptor de insulina (RI) por la cromodulina en respuesta a insulina.
- Figura 7 Absorción, transporte y metabolismo celular del Mioinositol en la vía KEGG Gallus gallus.
- Figura 8 Posición para obtención de IMC, peso,%GCT y ACT

Lista de Cuadros

- Cuadro 1 Criterios del consenso de Rotterdam 2003
- Cuadro 2 Clasificación actual de los oligoelementos según Parson, Barbosa y Escanero
- Cuadro 3 Caracterización clínica-metabólico global en universitarias con SOP
- Cuadro 4 Caracterización antropométrica global en universitarias con SOP
- Cuadro 5 Caracterización clínico-metabólico en universitarias con SOP en pretratamiento y postratamiento durante 3 meses

Cuadro 6 Caracterización antropométrica en universitarias con SOP en pretratamiento y postratamiento durante 3 meses.

Lista de Tablas

- Tabla 1 Características de los transportadores de monosacáridos.
- Tabla 2 Características de las principales lipoproteínas.
- Tabla 3 Niveles de lípidos recomendados por el Adult Treatment Panel III Guidelines.
- Tabla 4 Revisión de diferentes factores que influyen en la excreción urinaria de Cr en humanos.
- Tabla 5 Contenido de cromo por grupo de alimentos.

Lista de graficas

- Gráfico 1 Frecuencia de acné en pacientes universitarias con SOP.
- Gráfico 2 Frecuencia de alopecia en pacientes universitarias con SOP.
- Gráfico 3 Frecuencia de hirsutismo en pacientes universitarias con SOP.
- Gráfico 4 Frecuencia de acantosis nigricans en pacientes universitarias con SOP.

CAPÍTULO I

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Definición del Síndrome de ovario poliquístico

Lauren en 2019 define al “síndrome de ovario poliquístico (SOP), también denominado hiperandrogenismo ovárico funcional o anovulación crónica hiperandrogénica, como una disfunción endocrino-metabólica de alta prevalencia”. Así pues, la causa más predominante es el hiperandrogenismo, como consecuencia existe una incidencia de un 3% tanto en mujeres adolescentes como adultas. Además, se estima que está presente en un 75% de las mujeres con hirsutismo y un 10% de las mujeres con premenopausia (Lauren M., 2019).

1.2 Etiología del Síndrome de ovario poliquístico

Lauren en 2019 describe sobre la etiología del SOP, reporta que es incierta ya que los signos y síntomas varían en cada mujer en forma particular. Puesto que se destacan las irregularidades menstruales, las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo, la obesidad, la infertilidad, la resistencia a la insulina (RI) y quistes intra-ovaricos en la ultrasonografía. Por consiguiente, la mayoría de las mujeres con SOP entre el 60-80% presentan RI y una hiperinsulinemia compensatoria puede presentarse en personas de peso corporal normal. En cuanto a la RI juega un papel importante en las consecuencias metabólicas a largo plazo del síndrome, entre las se destacan como la diabetes tipo 2 (DMT2), la enfermedad cardiovascular y esteatosis hepática (Diamanti-Kandarakis E & Dunaif A., 2012., Atkin S., 2013, Cerda C., et al., 2007, Lauren, 2019).

En estudios realizados por Stein y Leventhal en el año de 1935, describieron una entidad clínica de las que se destacan: trastornos menstruales, esterilidad, hirsutismo y obesidad. En cuanto a los ovarios de las pacientes presentaban ciertas características morfológicas particulares tales como: aumento de tamaño, engrosamiento de la túnica albugínea y microquistes múltiples situados periféricamente en la zona subcortical ovárica. Por otro lado, tras la llegada de la ultrasonografía, se estableció que las mujeres sanas podían presentar imágenes ultrasonográficas sugerentes de ovarios poliquísticos sin el síndrome clínico, y, en el caso de pacientes con el síndrome clínico florido, no tenían las imágenes típicas a la ultrasonografía (Polson DW., et al.1988), como resultado se conocería

como el clásico síndrome de Stein Leventhal. Así que, en 1990, en una conferencia del Consenso National Institutes of Health en los EE. UU., definieron como “presencia de hiperandrogenismo asociado a una anovulación crónica sin otra causa específica de enfermedad adrenal o hipofisiaria que incluya con irregularidades menstruales o exceso de andrógenos” (Lauren, 2019).

1.3 Mecanismo de señalización de la insulina

La insulina tiene acciones biológicas por la unión a sus “receptores específicos” localizados en la membrana celular. Uno de ellos es el receptor de insulina (IR) y es caracterizada como una glucoproteína en el cual pertenece a la familia de receptores con una función como: “factores de crecimiento con actividad intrínseca de “cinasas de Tyr” (RTK's, por sus siglas en inglés), los cuales al ser estimulados por su ligando se autofosforilan en residuos de Tirosina (Tyr)”. El IR es conocido por su estructura de heterotetrámero compuesto por dos “subunidades α ” y dos “subunidades β ” y son unidas por puentes disulfuro. En cuanto a las “subunidades α ” localizadas en el exterior de la membrana plasmática, contiene sitios de unión a la insulina, mientras que las “subunidades β ”, cuentan con una porción extracelular, una transmembranal y una porción intracelular en donde se localiza el dominio con actividad de cinasa de Tyr (Myers MG Jr., White MF, 2002., Alberto et al., n.d.).

Se han identificado tres regiones estructurales en la región intracelular que incluyen:

- 1) “Región yuxtamembranal intracelular”, que parece ser importante en la señalización y en donde se localizan las tirosinas “Tyr965 y Tyr972”.
- 2) “Región reguladora” en este sitio se encuentran las tirosinas “Tyr1158, Tyr1162 y Tyr1163”.
- 3) “Región con sitios donde se lleva a cabo la fosforilación” en el extremo carboxilo terminal “Tyr1328, Tyr1334” que pueden jugar un papel importante como reguladores, pero no en la señalización del receptor (**Figura.1**).

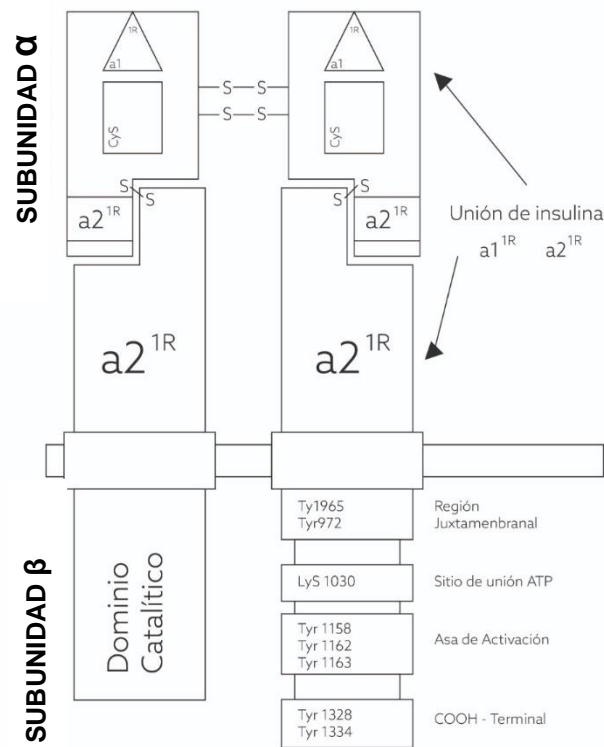


Figura 1. Estructura del IR. El IR es un heterotetrámero que consiste de dos “subunidades α ” extracelulares unidas a dos “subunidades β ” unido por puentes disulfuro. Las “subunidades α ” contienen las regiones de unión a insulina $\alpha 1^{1R}$ y $\alpha 2^{1R}$ en adición a una región rica en cisteína (Cys). La “subunidad β ” tiene una porción extracelular, una transmembranal y una intracelular. Con respecto a la porción intracelular se localiza un dominio catalítico de cinasa de tirosina con un sitio de unión a ATP y sitios de fosforilación en tirosina que se localizan en las regiones juxtamenbranal “Tyr965, Tyr972”, asa de activación “Tyr1158, Tyr1162, Tyr1163” y carboxilo terminal “Tyr1328, Tyr1334” (Myers MG., Jr, White MF., 2002).

1.3.1 Vías de señalización de la insulina

El trabajo de la insulina y la interacción con su receptor, como resultado es activado la insulina, por lo que se inicia una cascada de señalizaciones que dependen de un complejo número de interacciones proteicas. Se activan dos vías de transducción por acción de la insulina, una es la vía del fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y la segunda es la vía de las cinasas activadas por mitógenos (MAP cinasas). De modo que ambas vías tienen como función de regular en la mayoría de las acciones a la insulina, asociadas a la regulación del

metabolismo energético, así como también en la expresión genética y de efectos mitogénicos (Avruch J., 1998, Myers MG Jr & White MF, 2002., Alberto et al., n.d.).

1.3.2 Regulación del transporte de glucosa

Con respecto a la glucosa, juega un papel muy importante como sustrato energético de la célula y para introducirse a la célula, requiere de proteínas transportadoras en la membrana celular, de modo que se han descrito dos sistemas de transporte de glucosa y de otros monosacáridos: “los transportadores de sodio y glucosa llamados SGLT (transportadores de Sodio/glucosa)” y “los transportadores de glucosa llamados GLUT (transportadores de glucosa)”, estas proteínas tienen como función efectuar el transporte acoplado, en el que ingresan conjuntamente a la célula sodio y glucosa o galactosa, en algunos casos. Se encuentran localizados en la membrana luminal de las células epiteliales las cuales son las encargadas de la absorción en el intestino delgado y la reabsorción en el “túbulo contorneado proximal” de nutrientes. Como consecuencia se aprovecha el ingreso de sodio a favor del gradiente electroquímico, entre el exterior y el interior de la célula, para transportar la glucosa en contra de un gradiente de concentración. Por ello se han identificado tres transportadores SGLT “SGLT 1, SGLT 2 y SGLT 3”. La **Tabla 1** muestra diferenciaciones entre en varios aspectos como (Díaz Hernández & Burgos Herrera, 2002) :

- 1) La afinidad por la glucosa y el sodio, la inhibición frente a la florizina (glucido familia de los flavonoides)
- 2) La capacidad para transportar glucosa o galactosa
- 3) La ubicación tisular.

Tabla 1. Características de los transportadores de monosacáridos. Díaz D & Burgos C., 2002.

ISOFORMAS	NUMERO DE AA	RELACION	MONOSACÁRIDOS DE TRANSPORTE	LOCALIZACION EN LOS TEJIDOS	FUNCION
SGLT 1	664	0.3	GLUCOSA, GALACTOSA	Intestino delgado, nefrona proximal	Absorción y reabsorción de glucosa
SGLT 2	672	1.6	GLUCOSA, GALACTOSA	Nefrona proximal	Absorción y reabsorción de glucosa
SGLT 3	674	6	GLUCOSA, GALACTOSA	Sin determinar	Absorción y reabsorción de glucosa
GLUT 1	664	1.6	GLUCOSA, GALACTOSA	Eritrocito, barreras hematoencefálicas, placentaria y de la retina, astrocito, nefrona	Ingreso basal de glucosa
GLUT 2	522	17	GLUCOSA, GALACTOSA, FRUCTOSA	Células β pancreáticas, hígado, intestino delgado, nefrona proximal	Sensor de glucosa en páncreas, transporte de glucosa en la membrana basolateral de intestino y riñón
GLUT 3	596	2	GLUCOSA, GALACTOSA	cerebro, placenta, hígado, riñón y corazón.	Ingreso basal de glucosa
GLUT 4	509	5	GLUCOSA	Musculo esquelético y cardiaco, tejido adiposo.	Ingreso de glucosa estimulado por insulina
GLUT 5	501	NO APUCA	FRUCTOSA, NO MUESTRA AFINIDAD POR LA GLUCOSA	Yeyuno, espermatozoides, riñón, células de la microglía	Transporte de fructosa
GLUT 6	507		GLUCOSA	cerebro, bazo y leucocitos	Ingreso de glucosa estimulado por insulina
GLUT 7				No existe	
GLUT 8	477		GLUCOSA	Testículos y placenta	Ingreso de glucosa
GLUT 9	540		GLUCOSA	Riñón e hígado	Ingreso de glucosa
GLUT 10	541		GLUCOSA	Hígado y páncreas	Ingreso de glucosa
GLUT 11	496		GLUCOSA	Musculo esquelético y corazón	Ingreso de glucosa
GLUT 12	617		GLUCOSA	Musculo esquelético, tejido adiposo, intestino delgado	Ingreso de glucosa
GLUT 13	629		GLUCOSA	Cerebro	Ingreso de glucosa y mioinositol

Los transportadores GLUT son los encargados del ingreso de los monosacáridos a todas las células del organismo y se han identificado trece de ellos, numerados desde GLUT 1 hasta GLUT 13. La glucosa se incorpora a la célula en cuatro etapas: 1) se une al transportador en la cara externa de la membrana; 2) el transportador cambia de conformación y la glucosa y su sitio de unión quedan localizados en la cara interna de la membrana; 3) el transportador libera la glucosa al citoplasma, y 4) el transportador libre cambia su conformación, expone el sitio de unión a la glucosa en la cara externa y regresa a su estado inicial (Díaz Hernández & Burgos Herrera, 2002)

Ahora bien, RI es un estado patológico, en el que las células dejan de responder adecuadamente a la insulina. Los pacientes con RI están predispuestos a desarrollar distintas enfermedades como diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), además se asocian un sin fin de importantes desórdenes relacionadas a la salud, entre los que se encuentran la obesidad, hipertensión, afección crónica y enfermedades cardiometabólicas. En ocasiones la RI se debe a un defecto en la unión del IR, pero más a menudo se le atribuye a alteraciones posteriores a la unión de la insulina, que alteran desde la funcionalidad de su receptor hasta la actividad de proteínas localizadas. Entre las alteraciones más comunes se encuentran, la disminución en el número de receptores y de su actividad de cinasa; así como un aumento en el estado de fosforilación en residuos de “Ser/Thr” de proteínas clave como el receptor y su sustrato; la disminución de la actividad de las “cinasas PI3K y Akt”, y defectos en la expresión y función del transportador GLUT4. Varios agentes y condiciones metabólicas han sido implicados como inductores de la RI, de los cuales los más comunes son, los ácidos grasos libres y citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α (TNF α), Interleucinas-6 (IL-6); hormonas catabólicas como la epinefrina, el glucagón y la angiotensina II. Como conclusión la RI es consecuencia de la acción de una multitud de diferentes inductores (Alberto et al, 2008).

1.4 Comorbilidades del SOP

Las comorbilidades asociadas al SOP son; RI, la Obesidad, DMT2, la dislipidemias (DLP), el síndrome metabólico (SM) y cáncer de endometrio y mama, entre otros problemas de salud, en consecuencia, incrementa la “morbilidad y mortalidad” de mujeres con SOP (Ovies G., et al., 2008., Rosenfield & Ehrmann, 2016).

1.4.1 Resistencia a la insulina

La RI es definida como la incapacidad de la célula para responder adecuadamente a las señalizaciones de la insulina y el tejido adiposo es pieza clave en la patogenia de la RI y se encuentra altamente relacionado con el sobrepeso y la obesidad; los adipocitos hipertróficos disfuncionales, se encuentran localizados principalmente en el tejido adiposo visceral y subcutáneo, así como se caracterizan por poseer una alta actividad lipolítica resultando un aumento de “ácidos grasos libres” que favoreceran a la resistencia hepática a la insulina, así como una hipersecreción alterada de adipoquinas y citoquinas, las cuales participan en los procesos de señalización de dicha hormona (Castro AV., et al., 2014.,Facio et al., 2015).

1.4.2 Obesidad

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la obesidad como una enfermedad crónica y es debido al aumento de la grasa corporal y como consecuencia se asocia a mayor riesgo para la salud. Se considera que pertenecen a esta categoría todas aquellas personas con IMC entre 25-29.9 kg/m² obesidad tipo I, 30-34.9 kg/m² obesidad grado II y 35-39.9 kg/m² obesidad grado III (Moreno M., 2012).

La prevalencia de la obesidad y casos de SOP está influenciada por el origen étnico y por los patrones de derivación. Se estima que un tercio o más de las mujeres con normopeso con SOP tienen obesidad abdominal, mientras que las mujeres con obesidad y SOP acumulan grasa en todo el cuerpo. La obesidad juega un papel importante en el desarrollo del SOP a través de la RI y la generación de testosterona a partir de la androstenediona circulante mientras se suprime la producción de gonadotropina. Es importante resaltar que la obesidad aparece como un factor que desencadenan para el desarrollo del SOP y es uno de los factores a tratar porque agrava la insulino resistencia, aumenta los niveles de leptina, la que también interactúa a nivel ovárico con la esteroidogénesis ovárica, y aumenta el sistema opioide, que estimulan la secreción pancreática de insulina y aumenta el apetito (Rosenfield & Ehrmann, 2016).

- **La obesidad y el síndrome de ovario poliquístico**

Se estima que del 50 % de pacientes con SOP presentan obesidad y las mujeres con SOP el 60-80% presentan RI, sin embargo, no es un requisito para el desarrollo del SOP, dado que se caracteriza por una disfunción endocrina y metabólica. Las pacientes con obesidad y SOP tienden a padecer características clínicas, metabólicas y hormonales diferentes a aquellas que no tienen obesidad. Por ende estas diferencias dependen, en gran medida, de la cantidad de exceso de grasa corporal y de su patrón de distribución, además una proporción mayor de mujeres con obesidad y SOP presentan hiperandrogenismo caracterizado por acné, hirsutismo y alopecia, comparando con las mujeres con SOP y normo-peso. Estudios realizados por Silfen en 2003, reportó que al comparar las características metabólicas y endocrinas de pacientes con y sin obesidad y SOP, usando como grupo control pacientes obesas sin SOP, reportó que existía niveles elevados de “delta 4-androstenediona, dihidrotestosterona (DHT) y dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS)”, y un alto índice de acantosis nigricans en pacientes con obesidad y SOP. Por otro lado, los niveles de testosterona libre y total eran similares en ambos grupos. En cuanto al nivel de lípidos se observaron niveles más bajos de LDL-c y aumento en HDL-c en el grupo de pacientes no obesas en comparación con las obesas con SOP. Sin embargo, el Factor de Crecimiento Insulínico Tipo 1 (IGF-I) fue significativamente mayor en no obesas en comparación con las pacientes obesas con SOP. En cuanto a los niveles de glucosa sérica y los niveles de HbA1c fueron similares en los grupos de estudio “obesas y no obesas con SOP”. Los niveles de insulina basal y de proinsulina basal obtuvieron un mayor índice en las pacientes con obesidad y SOP en comparación con las pacientes no obesas con SOP y la RI fue menor en pacientes no obesas; sin embargo, las pacientes no obesas con SOP muestran de todas maneras, una mayor resistencia a la insulina que las obesas sin SOP (Gambineri A., et al, 2003., Vivas & Liliana, 2011).

1.4.3 Diabetes Mellitus tipo 2

La Diabetes Mellitus tipo 2 DMT2 representa del 90 a 95% de los tipos de diabetes y se desencadena un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia (Facio et al., 2015). La etiopatogenia de la DMT2 no está totalmente clara y no puede ponerse en relación con un solo mecanismo patológico. Están en discusión los defectos bioquímicos moleculares primarios que la desencadenan. Se considera que ocurren dos procesos: por un lado, un aumento de la RI de las células diana del tejido muscular, adiposo o hepático y, por otro, el fallo de la célula β pancreática, que intenta

compensar esta resistencia de los tejidos a la acción insulínica aumentando la secreción de insulina por el páncreas. La deficiencia en la secreción de insulina y los defectos en su acción coexisten con frecuencia en el mismo paciente, y es difícil encontrar cuál de estas anormalidades es la causa principal de la hiperglucemia (Bravo, 2002).

En cuanto al SOP es considerado de acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes y la Asociación Americana de Diabetes (ADA) es considerado como un “factor de riesgo no modificable” para el desarrollo de DMT2, con un riesgo de padecer de 5 a 10 veces mayor que el normal y una prevalencia aproximada del 7%. La RI se presenta hasta un 80% de las mujeres afectadas y con respecto a la disfunción de las células β del páncreas se relacionan fuertemente con la aparición de DMT2; ambos factores se encuentran presentes en la fisiopatología y desarrollo del SOP (Facio et al., 2015).

1.4.4 Dislipidemia

La definición de dislipidemia es interpretada como una elevación de concentración de lípidos en el torrente sanguíneo. Existen varias categorías de las cuales se desencadenan para este trastorno, y es de acuerdo a los lípidos que estén alterados. Por consiguiente, se resaltan dos formas de la alteración de los lípidos las cuales son la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia, aunque hay otras alteraciones que pueden ser frecuentes, como la hiperquilomicronemia o la disminución del colesterol HDL-c. La dislipidemia es considerada como uno de los principales factores de riesgo en las enfermedades coronarias, aunado a la hipertensión y el hábito del tabaco. Sin embargo, existen otros factores de riesgo, que se toman en cuenta cuando se habla de arteriosclerosis, el cual refiere a un proceso inflamatorio en el que interactúan, a través de moléculas de adhesión, citoquinas, quimioquinas y factor protrombótico, muchas moléculas diferentes como las lipoproteínas, células del endotelio vascular, macrófagos, células del músculo liso, linfocitos T activados y plaquetas. La arteriosclerosis es la causa más implícita a las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas, por lo que adquiere gran importancia tanto el control de lípidos plasmáticos como el diagnóstico global de riesgo (La & De, 2005).

- **Lípidos**

A nivel torrente sanguíneo circulan cuatro tipos principales de lípidos: colesterol, ésteres de colesterol, triglicéridos (TG) y fosfolípidos. De modo que en la naturaleza repelen

al agua, es preciso un medio de transporte hasta los diferentes órganos, que son las lipoproteínas, por lo que están compuestas por un núcleo que contiene TG y ésteres de colesterol, y cuentan con una envoltura formada por colesterol libre, fosfolípidos y apolipoproteínas. Las apolipoproteínas tienen como función de interfase adicional entre el medio lipídico y acuoso, y participan como activadores o inhibidores de procesos enzimáticos del metabolismo de los lípidos. Además de que las lipoproteínas se clasifican en cinco clases, según su densidad tras un proceso de ultracentrifugado y se diferencian, asimismo, en su origen, contenido lipídico y contenido de apolipoproteínas. Las características de cada una de ellas quedan expuestas en la **tabla 2** (La & De, 2005)

DENOMINACION	ORIGEN	PRINCIPAL APO	PRINCIPALES LIPIDOS TRANSPORTADOS	
QUILOMICRONES		Intestino	B 48	TG exógenos
VLDL-c	Lipoproteína de muy baja densidad	Hígado	B 100	TG endógenos
IDL-c	Lipoproteína de densidad intermedia	VLDL-c	B 100 E	TG endógenos y colesterol esterificado
LDL-c	Lipoproteína de baja densidad	IDL-c	B 100	Colesterol esterificado
HDL-c	Lipoproteína de alta densidad	Tejidos	A1	Colesterol y fosfolípidos
Lp(a)		Hígado	B 100 (a)	Colesterol esterificado y fosfolípidos

Tabla 1. Características de las principales lipoproteínas. Lozano A., 2005.

El diagnóstico clínico de las dislipidemias está basado en niveles séricos de las lipoproteínas y de sus lípidos o el depósito de ellos en la piel que recubre los codos, las rodillas y las palmas de las manos conocidas como “xantomas”. En consecuencia, las dislipidemias aumentan el riesgo de desarrollar aterosclerosis porque favorecen el depósito de lípidos en las paredes arteriales, con la aparición de placas de ateromas (**Tabla 3**) (Aguilar-Salinas CA., et al., 2004).

Lípidos	Niveles (mg/dL)	Categoría
LDL-c	< 100	Optimo
	100-129	Deseable
	130-159	Limite alto
	160-189	Alto
	≥190	Muy alto
Colesterol Total	<200	Deseable
	200-239	Limite alto
	≥240	Alto
HDL-c	<40	Bajo
	≥60	Alto
Triglicéridos	< 150	Normal
	150-199	Limite alto
	200-499	Alto
	≥ 500	Muy alto
Colesterol no-HDL	≤ 100-190	Según el riesgo cardiovascular

Tabla 3. Niveles de lípidos recomendados por el Adult Treatment Panel III Guidelines. Aguilar Salinas CA., et al., 2004.

Estudios realizados por Facio et al., en el 2015, estimó que “cerca del 70% de las mujeres con SOP presentan por lo menos una alteración en el perfil lipídico, siendo más prevalente en las mujeres con obesidad. Se observa en esta población niveles más altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c; Low Density Lipoprotein,) y triglicéridos (TG), y una disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-c; High Density Lipoprotein,) sin importar el IMC” (Facio et al., 2015).

1.4.5 Síndrome Metabólico

En estudios realizado por Aguilera et al. en 2015 reportaron y señalaron que el Síndrome Metabólico (SM) es un conjunto de factores de riesgo cardiovascular que incluyen aumento de acumulo de grasa central, la elevación de la presión arterial, RI y dislipidemias. El cual se trata de un conjunto de anormalidades metabólicas que implica una mayor disposición para desarrollar DMT2 y enfermedad cardiovascular; los componentes del SM se han definido de acuerdo con diferentes guías y consensos (Lizarzaburu, 2013).

De acuerdo a estudios realizados por López en 2016, reportan que la prevalencia del sobrepeso, la obesidad y la DMT2 ha incrementado enormemente en las últimas

décadas hasta convertirse en una amenaza de pandemia a nivel mundial. La obesidad y las enfermedades crónicas no transmisibles representan un reto para los sistemas de salud en diferentes países, por los efectos sobre la calidad de vida, el elevado costo de su tratamiento y su contribución al incremento en la mortalidad; de igual manera, se ha demostrado ampliamente que la obesidad produce tensión arterial elevada al aumentar la necesidad de aumentar la vascularización y volumen sanguíneo para irrigar el exceso de tejido adiposo (Castillo Hernández et al., 2017).

En términos clínicos, el sobrepeso y la obesidad son definidos por una serie de índices de los cuales los más comunes son: el índice de masa corporal (IMC), que en general corresponde al porcentaje de grasa corporal, y a la circunferencia de cintura (Cc), que representa el acumulo de grasa abdominal (González et al., 2014). Los individuos con obesidad (particularmente acumulo excesivo de grasa abdominal) exhiben comúnmente un perfil de lípidos conocido como dislipidemia aterogénica, que se caracteriza por el incremento en TG, niveles elevados de colesterol ligados a lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) y disminución en los niveles de colesterol, vinculados a lipoproteínas de alta densidad (HDL-c). La dislipidemia aterogénica es un marcador asociado al SM, a la DM2, y a las enfermedades cardiometabólicas (Castillo Hernández et al., 2017).

1.5 Fisiología normal de los andrógenos

Es necesario primeramente comprender las bases bioquímicas y moleculares normales de la esteroidogénesis y de la fisiología androgénica normal para comprender la fisiopatología del SOP. En circunstancias normales, los ovarios y las glándulas suprarrenales contribuyen casi por igual a la producción de testosterona y aproximadamente la mitad de la testosterona se origina de la secreción directa de testosterona por los ovarios y las glándulas suprarrenales, mientras que la mitad se produce por conversión periférica de androstenediona circulante, que a su vez surge de una secreción ovárica y suprarrenal aproximadamente igual (Rosenfield RL., 2015, Kirschner MA, Bardin CW, 1972).

La producción de andrógenos no está bajo la regulación de retroalimentación negativa directa del sistema neuroendocrino en las mujeres, como es el caso de la secreción de estradiol y cortisol. De hecho, una investigación reciente mostró que un modesto exceso de andrógenos interfiere con la retroalimentación negativa de las hormonas sexuales femeninas. En consecuencia, los andrógenos son secretados tanto por los ovarios como por las glándulas suprarrenales y en respuesta a sus respectivas hormonas tropicales,

hormona luteinizante (LH) y hormona adrenocorticotropa (ACTH). Los mecanismos paracrinos y autocrinos intraglandulares desempeñan un papel importante en la modulación de la síntesis y secreción de andrógenos en respuesta a la estimulación de hormonas tropicales (Miller WL., Auchus RJ, 2011., Rosenfield & Ehrmann, 2016).

• Esteroidogénesis

El paso que determina la velocidad para la formación de las hormonas esteroides en respuesta a las hormonas tropicales tanto en las gónadas como en las glándulas suprarrenales es el rompimiento de la cadena lateral del colesterol, que está mediada por la enzima citocromo P450_{scc} (codificada por *CYP11A*). La respuesta esteroidogénica ovárica a la LH es lenta en la fase folicular temprana y se acelera en el folículo preovulatorio luteinizado a medida que la LH induce la proteína reguladora aguda esteroidogénica, que transporta el colesterol a las mitocondrias (Rosenfield & Ehrmann, 2016).

El citocromo P450_{c17} (*CYP17A1*) es la enzima que limita la velocidad de formación de andrógenos en las gónadas y la corteza suprarrenal. Su expresión depende absolutamente de la estimulación de la hormona tropical, LH en el ovario y ACTH en la corteza suprarrenal, de forma dosis-dependiente y esta enzima posee actividades tanto 17hidroxilasa como 17,20-liasa. Una de las primeras de estas actividades, la 17-hidroxilasa, es necesaria para la formación de cortisol en la corteza suprarrenal y los potentes esteroides sexuales en las gónadas. La segunda de estas actividades, la 17,20-liasa, actúa secuencialmente de forma menos eficaz sobre el sustrato 17-hidroxilado unido a enzima para formar 17-cetoesteroides, por ejemplo, dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona. Estos 17-cetoesteroides son, a su vez, los precursores de todos los esteroides sexuales potentes en las gónadas y la zona reticular suprarrenal. Específicamente, P450_{c17} media la conversión de pregnenolona por 17hidroxilación para formar 17-hidroxipregnenolona, que se transforma mediante la actividad de 17,20-liasa en DHEA y luego la DHEA es convertida por la Δ 5-isomerasa-3 β hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (3 β HSD2) (*HSD3B2*) a androstenediona. La progesterona experimenta 17-hidroxilación paralela de P450_{c17} a 17OHP. Aunque la 17OHP es un sustrato pobre para la actividad de 17,20-liasa de P450_{c17} en las células de la teca o en sistemas libres de células, se ha documentado la formación de androstenediona en homogeneizados y triturados de ovario y suprarrenal, compatible con la posibilidad de que la paracrina las interacciones con las células de la granulosa pueden aumentar la actividad

de la 17,20-liasa para este sustrato o que otra enzima sea responsable de esta actividad. La androstenediona es el principal precursor de la síntesis de testosterona y estrógeno en los ovarios (**Figura 2**) y corteza suprarrenal. (Miller WL., Tee MK, 2015., Magoffin D., John ME., John MC., Boggaram V, Simpson ER., Waterman MR,1986., Rosenfield & Ehrmann, 2016).

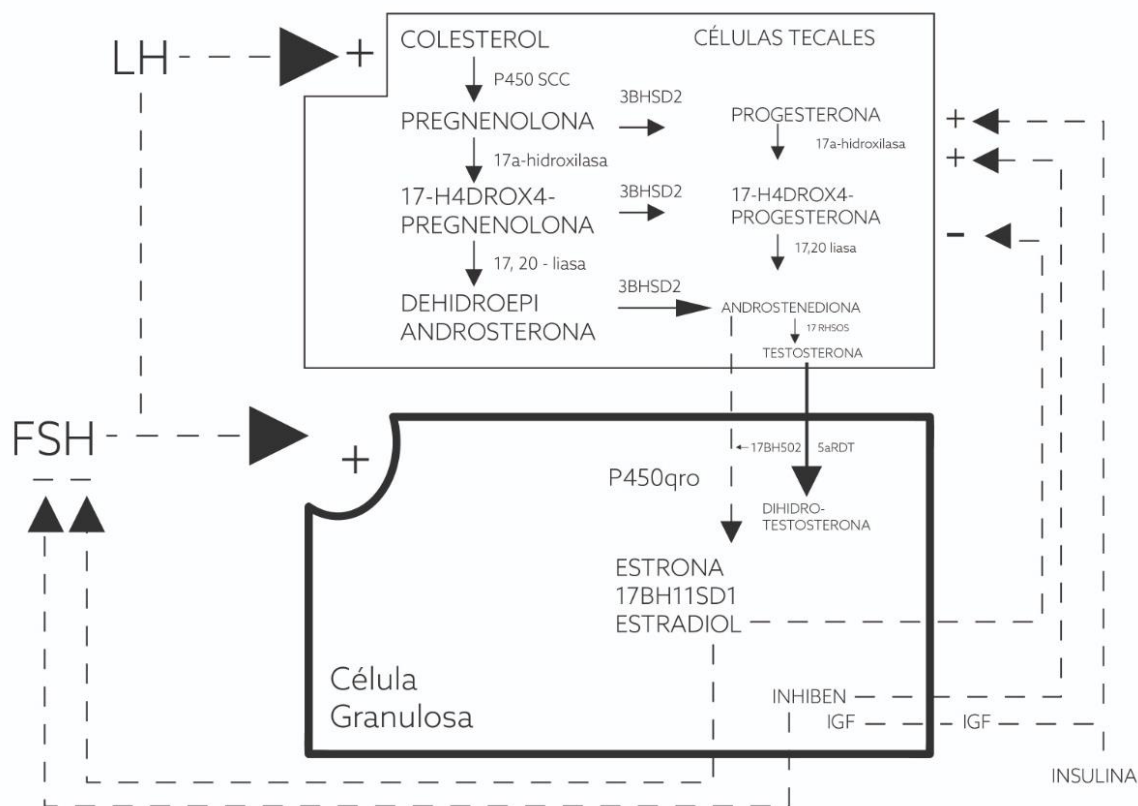


Figura 2. Representación de la organización y regulación de las principales vías biosintéticas de esteroides en el pequeño folículo antral del ovario de acuerdo con el modelo de 2-gonadotropina, 2 células de esteroidogénesis ovárica. Hormona Luteinizante (LH), Hormona Folículo Estimulante (FSH), 17-hidroxilasa y 17,20-liasa, Citocromo P450c17 (P450c17), células de la teca, 17OHP (flecha punteada) IGF-1 (IGF). Modificado con permiso de Ehrmann et al, Síndrome de ovario poliquístico como una forma de hiperandrogenismo ovárico funcional debido a la desregulación de la secreción de andrógenos. *Endocr Rev*, 1995; 16: 322–353

En los ovarios (**Figura 3**), es convertida gracias a la células teca por 17βHSD5 (*HSD17B5*, también denominada α -cetoreductasa tipo 1C3 [*AKR1C3*]) para formar testosterona y en parte se aromatiza en las células de la granulosa por el citocromo P450aro (*CYP19A1*) para formar estrona. La androstenediona predomina sobre la testosterona como sustrato de la aromatasa, porque está disponible en cantidades 10 veces mayores. Luego, la estrona se convierte en estradiol mediante 17βHSD1 (*HSD17B1*). Los andrógenos se metabolizan preferentemente a dihidrotestosterona en lugar de estradiol en los folículos

- **Regulación de la función ovárica**

Con respecto a los andrógenos no son solo intermediarios obligatorios en la biosíntesis del estradiol si no también tienen efectos complejos sobre el crecimiento folicular, incluida la regulación positiva de la actividad de la *aromatasa* por lo que es crucial para la función del ovario que la secreción de andrógenos ováricos se coordine con la formación de estrógenos para que ambos estén optimizados para la ovulación. Aunque estos procesos son críticamente dependientes de las concentraciones de LH y FSH, una variedad de moduladores intrafoliculares son esenciales para la función coordinada del folículo ovárico (Walters KA., et al., 2008., Rosenfield & Ehrmann, 2016).

- **Regulación de la secreción de gonadotropinas**

Si cierto es los andrógenos no están bajo un estricto control neuroendocrino de retroalimentación negativa por parte de la LH, ni la LH sérica se inhibe fácilmente por aumentos moderados en los niveles séricos de estrógenos. La FSH está regulada recíprocamente por el estradiol y la inhibe en un circuito sensible de retroalimentación negativa de dosis logarítmica. Ha sido evidente desde hace tiempo que el eje neuroendocrino-gonadotrópico de la hembra madura no es muy sensible a la retroalimentación negativa de los andrógenos; sólo los niveles de testosterona francamente virilizantes son claramente supresores de gonadotropinas. La virilización congénita (debido a afecciones como la hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de *21-hidroxilasa*), por otro lado, es un determinante positivo de la pulsatilidad de la LH, pero un determinante negativo de la capacidad de generar el aumento de LH necesario para la ovulación, masculinizando el patrón de liberación de gonadotropina (Rosenfield RL., Bordini B, 2010). Los efectos de los andrógenos congénitos parecen estar mediados en parte por el deterioro permanente de la expresión del gen del receptor de progesterona inducida por estradiol en el hipotálamo. Cabe resaltar, la señalización del receptor de andrógenos mejora la capacidad de las mujeres para generar un aumento de LH en respuesta a la retroalimentación positiva de estrógenos. Recientemente, se ha descubierto que aumentos moderados en los niveles de andrógenos séricos tienen un efecto estimulante sobre la secreción de LH (Rosenfield & Ehrmann, 2016).

En resumen, los niveles de andrógenos en sangre no están estrictamente controlados por la retroalimentación negativa directa de las hormonas tróficas pituitarias, como es el caso del estradiol y el cortisol. Más bien, los mecanismos paracrinos y autocrinos

intraglandulares desempeñan un papel importante en la regulación de la secreción de andrógenos ovárica. Debido al proceso de desensibilización homóloga a la LH, una vez que los niveles séricos de LH se aproximan a lo normal alto, la modulación intraovárica de la acción de la LH parece ser el factor principal que determina la formación de andrógenos ováricos. La insulina contrarresta el proceso de desensibilización y sensibiliza al ovario a la LH (Foecking EM., et al., 2005., Nicoletti I., et al, 1981., Wu S., et al, 2014., Rosenfield & Ehrmann, 2016).

- **Regulación de la síntesis de andrógenos del sistema adrenal**

La zona reticular de la glándula suprarrenal es casi similar al compartimento de las células teca del ovario en su expresión del patrón enzimático central para la producción de hormonas sexuales como los andrógenos. Las células de la zona reticular son más perceptibles en la corteza suprarrenal central a los 3 años. A medida que comienza a convertirse en una zona continua alrededor de los 5 a 6 años, se vuelve perceptible como "adrenarquia", el aumento madurativo en la producción de andrógenos suprarrenales que está indexado por el aumento de la producción de sulfato de DHEA (DHEAS). La adrenarquia representa un cambio en el patrón de la respuesta secretora adrenocortical a la ACTH (Nakamura Y., et al, 2009).

El desarrollo de la zona reticular requiere de la ACTH, pero sus determinantes no se conocen bien por lo demás. Sin embargo durante mucho tiempo se pensó que el estímulo era de origen hipofisario. La adrenarquia no está directamente relacionada con la maduración puberal del eje neuroendocrino-gonadotropina-gonadal. La adiposidad está fuertemente relacionada con la adrenarquia y se ha sugerido que la insulina, el IGF-1 y la leptina son determinantes de esta relación (Biaison-Lauber A., et al., 2000., l'Allemand D., et al, 1996., Rosenfield & Ehrmann, 2016).

- **Regulación de la producción de andrógenos periféricos**

Para la formación periférica de testosterona a partir de la androstenediona ocurre principalmente en el hígado, la piel y la grasa. La evidencia reciente sugiere que el exceso de tejido adiposo es un contribuyente importante al exceso de andrógenos y estrógenos.

La piel y el tejido graso expresan en mayor cantidad la 3β HSD1 y 17β HSD5, así como la actividad CP450. Por otro lado, el tejido adiposo se ha reconocido en los últimos años como un órgano endocrino que es un sitio importante de generación de esteroides sexuales y citocinas inflamatorias en la obesidad (Rosenfield & Ehrmann, 2016).

La globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, Sex Hormone Binding Globulin) es sintetizada en el tejido hepático y es un factor importante en la acción y el metabolismo de los andrógenos. La concentración de SHBG determina la fracción de testosterona sérica y otros ligandos 17β -hidroxiesteroides (p.Ej., Estradiol, dihidrotestosterona) que están libres o unidos a la albúmina. Los niveles de SHBG son elevados por el estrógeno y suprimidos por los andrógenos, así como la resistencia a la insulina en la obesidad (Mowszowicz I., et al., 1983).

Sin embargo, se sabe que los ovarios y las cortezas suprarrenales normalmente producen andrógenos y precursores de andrógenos en cantidades aproximadamente iguales en respuesta a la LH y la ACTH, respectivamente. Aproximadamente la mitad de la testosterona surge del metabolismo periférico de los precursores secretados en el hígado, la piel y la grasa, donde los factores que regulan estas conversiones son menos claros, aunque la insulina estimula la formación de testosterona en la grasa. Los andrógenos no están bajo un estricto control neuroendocrino de retroalimentación negativa más bien, la respuesta androgénica ovárica a la LH parece estar normalmente modulada por mecanismos intra ováricos para optimizar la formación de andrógenos y estrógenos para promover la maduración folicular, porque, aunque los andrógenos son sustratos esenciales para la formación de estradiol, en exceso dificulta la ovulación. En parte, esta modulación parece lograrse mediante la desensibilización homóloga de las células de la teca a LH, lo que minimiza la respuesta androgénica a niveles altos de LH comenzando con la desensibilización al nivel del receptor de LH y la modulación parece lograrse mediante mecanismos paracrinamente reguladores a la baja y reguladores al alza que actúan principalmente sobre el paso limitante de la velocidad en la formación de esteroides sexuales, la actividad P450c17. Sin embargo, el exceso de insulina es un modulador extraovárico que tiene el potencial de anular los mecanismos de regulación negativa intraováricos normales que controlan la producción de andrógenos ováricos. La modulación parece lograrse mediante mecanismos paracrinamente reguladores a la baja y reguladores al alza que actúan principalmente sobre el paso limitante de la velocidad en la formación de esteroides sexuales, la actividad P450c17 (Rosenfield & Ehrmann, 2016).

1.6 Hiperandrogenismo en el Síndrome de ovario Poliquístico

El hiperandrogenismo es un conjunto de cuadros clínicos caracterizados por una hipersecreción en la producción de andrógenos, en compañía de consecuencias clínicas no deseables. Puesto que se trata de hormonas sexuales esteroideas normales en la mujer, la definición de su exceso se establece de acuerdo con criterios tanto sociales como clínicos o bioquímicos. Tras un aumento en la hipersecreción de andrógenos en la mujer y una disminución de sus transportadores fundamentalmente de la SHBG, una disminución de su metabolismo que tiene lugar en el hígado o una reducción de su excreción en la orina dan lugar a un aumento de la concentración de éstos que ocasionen clínicamente hiperandrogenismo con características en la mujer como acné o seborrea, hirsutismo y alopecia (Peralta S, 2005).

1.7 Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico

El SOP es caracterizado por la hipersecreción de andrógenos, trastorno menstrual, infertilidad anovulatoria y obesidad. Consiste en trastornos heterogéneos que varía desde su presentación clásica, descrita con obesidad, amenorrea e hirsutismo, hasta mujeres con ciclos normales e incluso en algunos casos, con ovarios ecográficamente normales, y en los últimos 15 años, se ha reportado un gran número de pruebas han indicado que el aumento de RI y la hiperinsulinemia compensatoria desempeñan una función clave en la en el desarrollo del SOP. Se reporta que el 60 % de las mujeres con SOP presentan RI, siendo esta producida a nivel de los tejidos por una alteración intrínseca a nivel post-receptor, produciendo la incapacidad para la utilización de la glucosa por los tejidos dependientes de glucosa, provocando hiperglucemia e hiperinsulinismo compensatorio. A pesar de que en las mujeres con SOP existe una RI en el tejido adiposo y músculo esquelético, el ovario sigue siendo sensible a la insulina es decir presenta una mayor sensibilidad a la insulina con una respuesta ovárica androgénica excesiva (Balasch J.1999) por lo que la hiperinsulinemia compensatoria resultante de la RI periférica desempeña un papel patogénico esencial en el SOP por los siguientes mecanismos (Vivas & Liliana, 2011):

a) Acción sobre el hígado reduciendo la producción de *globulina transportadora de hormonas esteroideas (SHBG)* y de proteína ligadora *del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF1-BP)*, con lo que aumentan las concentraciones circulantes de andrógenos y de IGF1 libres.

b) Acción directa sobre los ovarios a través de receptores propios ejerciendo una acción estimulante de la producción e hipersecreción de andrógenos a través del aumento de actividad de “citocromo P450c17”.

c) La insulina tiene acciones directas sobre la producción androgénica suprarrenal y la dinámica de secreción anormal de la *Hormona luteinizante (LH)*.

Por otro lado, las incretinas son péptidos secretados por el intestino responsables del aumento de la secreción de insulina después de la ingesta oral de glucosa. El péptido similar al glucagón-1 (GLP1) y el polipéptido insulínico dependiente a glucosa (GIP), antes denominado péptido gástrico inhibitorio, son considerados las incretinas más importantes. La función y efecto de las incretinas sobre la secreción de insulina ha sido motivo de estudio como un factor causante de hiperinsulinemia en las pacientes con SOP.

Estudios realizados por Pontikis en el año 2011, demostró que “un aumento de la actividad del eje enteroinsular (regulador del intestino sobre la secreción postprandial de insulina mediante la secreción de incretinas) en la obesidad y un mayor efecto insulínico junto con una mala respuesta de GIP a la prueba de tolerancia oral de glucosa, en mujeres con sobrepeso y obesas con SOP; esto puede explicarse por un aumento compensatorio de la secreción de insulina en las células beta pancreáticas y como respuesta a la estimulación de las incretinas asociados a la obesidad y el SOP”. El modelo de la patogénesis del SOP se muestra en la **Figura 4**, en él se puede observar que el hiperandrogenismo ovárico funcional (HOF) puede explicar todas las características clínicas que caracterizan al SOP como hirsutismo, anovulación y ovarios poliquísticos o, en casos graves, hipertecosis. En aproximadamente la mitad de los casos, la resistencia específica del tejido a los efectos metabólicos de la insulina causa hiperinsulinemia compensadora, esto agrava la anovulación y el desarrollo de PCOM (Presencia de morfología poliquística del ovario) regulando al alza la producción de andrógenos tecales en respuesta a la LH y sinergizando con el andrógeno para causar luteinización prematura de los folículos ováricos; así mismo, estimula la adipogénesis (Vivas & Liliana, 2011).

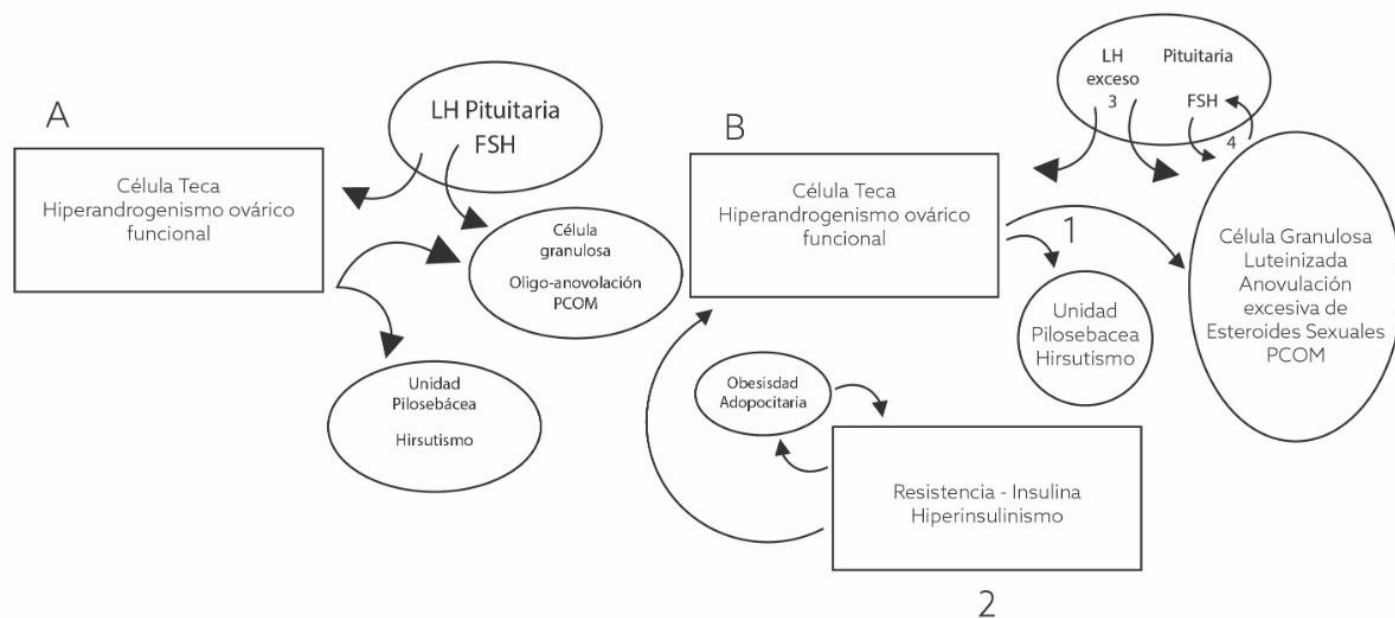


Figura 4. Modelo mínimo unificado de fisiopatología del SOP. El hiperandrogenismo ovárico es casi universal en el síndrome de ovario poliquístico y puede explicar todas las características clínicas cardinales del síndrome: hiperandrogenemia, oligoovulación y ovarios poliquísticos (1). La secreción de LH hipofisaria es necesaria para mantener el exceso de andrógenos ováricos, pero no es suficiente para causarlo. B, Aproximadamente la mitad de los pacientes con FOH tienen hiperinsulinismo resistente a la insulina (2). El hiperinsulinismo resistente a la insulina actúa sobre las células de la teca para agravar el hiperandrogenismo, se sinergiza con los andrógenos para luteinizar prematuramente las células de la granulosa y estimula la adipogénesis. El aumento de la hiperandrogenemia provoca un exceso de LH (3), que luego actúa tanto sobre la teca como sobre las células de la granulosa luteinizada para empeorar el hiperandrogenismo. La LH también estimula las células de la granulosa luteinizadas para que secreten estradiol (4), que suprime la secreción de FSH. Estos cambios iniciados por el hiperinsulinismo en la función de las células de la granulosa exacerbaban aún más la PCOM y dificultan aún más la ovulación. La obesidad aumenta la resistencia a la insulina y el aumento del hiperinsulinismo resultante agrava aún más el hiperandrogenismo. La pesadez de líneas y fuentes representa severidad. Tanto la FOH como la resistencia a la insulina suelen tener una base intrínseca. Este modelo no excluye la posibilidad de que los defectos ováricos intrínsecos desconocidos que sustentan la disfunción esteroideogénica ovárica también involucren la foliculogénesis de las células de la granulosa. La figura tampoco muestra otros defectos asociados, como la FAH que a menudo acompaña al hiperandrogenismo ovárico y la contribución del exceso de adiposidad a la producción de andrógenos periféricos y la supresión de gonadotropinas. Rosenfield & Ehrmann, 2016

1.8 Diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico

La Sociedad Europea de Reproducción y Embriología (ESHRE; European Society of Human Reproduction and Embryology) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM; Society of Reproductive Medicine) en una conferencia de consenso realizada en Rotterdam en el año 2003, propusieron una nueva definición del SOP que incorporó la presencia de ovarios poliquísticos en la ultrasonografía como un criterio de diagnóstico. Se propuso, que luego de excluir otras formas de hiperandrogenismo, el SOP

podría ser diagnosticado en pacientes que presentaran a lo menos dos de las tres características siguientes: oligo- ovulación, hiperandrogenismo clínico o bioquímico y presencia de quistes ováricos, dando origen a cuatro sub-fenotipos (**cuadro 1**) (Lauren, 2019).

CUADRO 1. CRITERIOS DEL CONSENSO DE ROTTERDAM 2003	
1. Oligo-ovulación	
2. Signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo	
3. Ovario poliquístico a la ecografía transvaginal	
Exclusión de otras patologías que presenten hiperandrogenismo y/o Oligo-ovulación	
Fenotipo A Oligo-ovulación Hiperandrogenismo clínico o de laboratorio Eco compatible con SOP	Fenotipo B Oligo-ovulación Hiperandrogenismo clínico o de laboratorio
Fenotipo C Hiperandrogenismo clínico o de laboratorio Eco compatible con SO	Fenotipo D Oligo-ovulación Eco compatible con SOP

Los sub-fenotipos A y B cumplen con los criterios del consenso de la National Institutes of Health de los EE. UU. Por sus siglas (NIH) y son considerados formas clásicas, mientras que los sub-fenotipos C y D están en discusión. Por consiguiente, de acuerdo con el consenso de Rotterdam 2003, en los ovarios intraováricos no necesariamente deben estar presentes para definir la enfermedad y la presencia de ovarios poliquísticos por sí solo no establece el diagnóstico. En lo que respecta a mujeres adolescentes no hay un criterio establecido para definir este síndrome heterogéneo. El acné, las irregularidades menstruales, hirsutismo, la alopecia y el sobrepeso pueden representar cambios fisiológicos propios de la edad. La prevalencia de padecer acné en mujeres adolescente es de dos

tercios de la población, la mitad presenta irregularidades menstruales y un alto porcentaje se hacen obesas y de ellas, un cuarto desarrolla SM. Debido a estas características, se ha planteado que a esta edad, el diagnóstico debería basarse en el hiperandrogenismo bioquímico asociado a irregularidades menstruales y morfología de ovarios intraovaricos (Codner E., et al. 2011, Villarroel C., et al., 2011, Carmina E., et al., 2010, Lauren M, 2019).

Las contribuciones fundamentales de la patogenia del SOP, comenzaron con el informe de 1958 de que la Hormona Luteinizante (LH) urinaria estaba elevada por bioensayo en 4 casos estudiados. La documentación de 1970 por RIA de que la LH sérica y la proporción de LH a la Hormona folículo estimulante (FSH) eran típicamente altas condujo tanto a la adopción de la secreción alterada de gonadotropinas como a una herramienta de diagnóstico alternativa como a un foco de investigación sobre la supuesta génesis neuroendocrina del síndrome. Poco tiempo después, la testosterona libre en plasma se reconoció como un marcador de hiperandrogenismo en mujeres amenorreicas hirsutas; estudios posteriores sugirieron que la hiperandrogenemia era de origen ovárico (Rosenfield & Ehrmann, 2016).

1.8.1 Pruebas para la determinación del SOP: perfil hormonal

Con respecto a las determinaciones del perfil hormonal, pueden determinarse durante la fase folicular con el objetivo de separar el componente ovárico del suprarrenal. Es importante la evaluación de dos muestras de sangre en diferentes fases del ciclo puede aportar una mayor información. En este último caso, sería deseable estudiar en la fase folicular los siguientes parámetros (Peralta, 2005):

- índice LH/FSH con la finalidad de diagnóstico de sospecha del SOP.
- Prolactina (PRL) tiene la función de determinar una hiperprolactinemia (causa de una hipersecreción de andrógenos suprarrenales).

- La “17-OH-progesterona” (17-OHP): si existe una elevada concentración de 10 ng/ml en esta fase folicular, se sospechara la posibilidad de un déficit de “21-hidroxilasa”.

En la fase lútea del ciclo menstrual el estudio puede completarse con:

- La repetición del índice LH/FSH.
- Determinación de hormonas sexuales como: estradiol (E2), estrona (E1), androstenediona (A) y testosterona.

- Metabolitos periféricos: androstendiolos.
- Determinación de SHBG es de considerar que en condiciones normales la testosterona libre debe ser inferior al 3%.

- ultrasonografía.

La ecografía tiene como objetivo visualizar la imagen del ovario. Sin embargo, imágenes que recuerdan al quistes intraovarios pueden observarse en mujeres asintomáticas e incluso en aquellas que toman “anticonceptivos orales” durante largos períodos. Por este motivo es importante diferenciar entre el ovario poliquístico y los ovarios multifoliculares.

Las características ecográficas del ovario Poliquístico deben considerar lo siguiente (figura 5):

- Ovario : tamaño de superficie superior a 6 cm^2
- Aspecto globuloso: esfericidad superior a 0,7.
- Numerosos microquistes periféricos: 10 a 20 en cada ovario y pequeño tamaño (5 mm), con topografía periférica (conocido como rueda de auto).
- Hipertrofia/hiperecogenicidad del estroma



Figura 5. Características ecográficas del síndrome del ovario poliquístico. Fuente: (Peralta, 2005)

2 Antecedentes específicos

2.1 Micronutrientes

El concepto “elemento traza (oligoelemento)”, fue utilizado por primera vez en 1885 por Gabriel Bertrand, quien afirmó más tarde que los oligoelementos son vitales para todas las células vivas, aun cuando se requieren en pequeñas cantidades. Los micronutrientes son compuestos necesarios para un adecuado estado fisiológico del organismo que pueden

ser administrados vía oral en la dieta diaria, enteral o parenteral. El término micronutriente engloba las vitaminas y los oligoelementos, también llamados elementos traza (Muñoz M., et al., 2011).

Las vitaminas son compuestos orgánicos esenciales que no pueden ser sintetizados por el organismo y son necesarios para el metabolismo. Se dividen en dos grupos: vitaminas hidrosolubles (grupo vitamina B, C, ácido fólico, nicotinamida, ácido pantoténico y biotina) y vitaminas liposolubles (A, D, E, y K). Los oligoelementos son metales que se encuentran en pequeñas cantidades en el cuerpo humano e intervienen en la estructura general de los organismos biológicos donde desempeñan un cometido específico a nivel físico-químico. Se consideran esenciales el cobre, cobalto, cromo, hierro, manganeso, molibdeno, níquel, selenio, yodo y zinc. Los micronutrientes se encuentran en cantidades adecuadas en el organismo, sin embargo, en situaciones patológicas pueden verse alteradas sus necesidades generando deficiencias, cuyas consecuencias clínicas son diferentes para cada uno de ellos, estos déficits pueden originar, o agravar, una situación patológica, la cual sólo podrá ser corregida por un aporte apropiado. Es importante establecer los requerimientos y necesidades de micronutrientes en cada individuo para que el aporte de estos sea adecuado. No obstante, existe poca evidencia sobre el aporte necesario para conseguir un adecuado funcionamiento fisiológico en las distintas patologías, por lo que se hace necesario desarrollar estudios que aclaren esta situación (Muñoz M., García C., et al., 2011).

2.1.2 Oligoelementos

Los elementos minerales, son elementos químicos inorgánicos sólidos que realizan dos de las tres funciones básicas de los nutrientes de los alimentos: participan en la construcción de los tejidos corporales (biomoléculas), y algunos forman parte de metaloenzimas y metaloproteínas implicadas en el desarrollo y la regulación del metabolismo. Los elementos minerales se clasifican en los siguientes grupos dependiendo de su concentración en el cuerpo humano (Hernández et al., 2015):

Los elementos Macrominerales están presentes en cantidades superiores al 0,1% del peso del cuerpo. Se dividen en:

- Elementos primarios: (98% del peso del organismo) son indispensables para la formación de las biomoléculas (oxígeno (O), carbono (C), hidrógeno (H), nitrógeno (N), fósforo (P) y azufre (S));

- Elementos secundarios: forman parte de sales minerales o iones calcio (Ca), sodio (Na), potasio (K) y cloro (Cl).
- Elementos minoritarios, microminerales o elementos traza (Oligoelementos): en cantidades inferiores al 0,01% del peso del organismo.

Sin embargo, existe la clasificación de oligoelementos empleada como punto de partida de acuerdo a Escanero, Parson y Barbosa (**cuadro 2**).

2.1.3

Cuadro 2. Clasificación actual de los oligoelementos según Parson, Barbosa y Escanero	
	Elementos traza u oligoelementos
Con funciones probadas de esencialidad	Co, Cr, Cu, Mn, Mo, F, Ni, Se, I, Zn
Con función esencial sospechada, pero con mecanismos de acción desconocidos	As, B, Br, Li, Sn, V
Elementos traza tóxicos	Al, Be, Cd, Hg, Nb, Pb, Re, Te, Ti, Tl, U, W
Fuente: Escanero J. <i>Minerales</i> , 1998, Parsons PJ, Barbosa F, 2007, Escanero JF, Soria MS, Guerra M, et al, 2013.	

Funciones de los micronutrientes

Los oligoelementos son multifuncionales y actúan en: actividad catalítica de las enzimas (forman parte sus centros activos) y configuración estructural y reguladora de múltiples estructuras (hormonas, enzimas, membranas biológicas) (Hernández et al., 2015).

Es de importancia resaltar que los oligoelementos son vitales para todas las células y sus alteraciones y concentraciones en la homeostasis de los mismos, da lugar a cambios en el estado salud enfermedad. Por ello, la ingesta oral de oligoelementos y su homeostasis se ha convertido en una de las mayores preocupaciones para la comunidad científica, médica y para organismos reguladores como la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura conocida por sus siglas (FAO, Food and Agriculture Organization) y la OMS. El uso de los oligoelementos con fines terapéuticos, Oligoterapia, comienza en Francia con las investigaciones de Gabriel Bertrand (finales del siglo XIX) y Jacques Menetrier (mediados del siglo XX). Desde entonces y hasta ahora, diversos estudios muestran que alteraciones en el equilibrio homeostático de los oligoelementos pueden provocar efectos negativos sobre la salud. La Oligoterapia intenta aportar al organismo, aquellos oligoelementos necesarios para un óptimo funcionamiento celular y vigilar que todos ellos estén en perfecto equilibrio. De acuerdo a la naturaleza del tratamiento oligoterapéutico, se distinguen varios tipos (Hernández J., et al., 2015):

- Oligoterapia catalítica (Menetrier): activa un oligoelemento presente en el organismo para así regular una determinada ruta metabólica.
- Oligoterapia nutricional: administración de oligoelementos en dosis nutricionales para la prevención y tratamiento de estados patológicos.
- Oligoterapia farmacológica: administración de dosis elevadas de oligoelementos para obtener efectos terapéuticos preventivos o curativos.

2.2 Cromo

El cromo (Cr) es el elemento número 21 en cuanto a abundancia sobre la corteza terrestre, y su contenido promedio en el suelo es de alrededor de 100 mg/kg, fue descubierto en crocoite (PbCrO_4) de Vaquelin en 1798. (Barceloux, 1999., Alvarado-Gómez et al., 2002)

Sin embargo, el Cr existe en varios estados de oxidación, el cero, el trivalente y el hexavalente son los estados más importantes en el medio ambiente y los productos comerciales. Casi todo el cromo presente en la naturaleza está en la forma trivalente (Cr^{3+}) y se le encuentra en la mayoría de los materiales biológicos, y están asociados fuertemente con proteínas, ácidos nucleicos y en una variedad de ligandos de baja masa molar (se han encontrado concentraciones muy altas en fracciones de nucleoproteínas). El Cr es un elemento traza esencial, teniendo una función importante en el metabolismo de la insulina y como factor de tolerancia a la glucosa (FTG). Este mineral o conocido como Cr se concentra mayormente en el hígado, bazo, tejidos blandos y huesos que con la edad va disminuyendo. La deficiencia de Cr provoca un deterioro del metabolismo de la glucosa debido a la mala eficiencia de la insulina y aparecen síntomas parecidos a los ocasionados por la diabetes y enfermedades cardiovasculares. (Ahmad Y., Khalid Q, 1987, Bukhari AQ., et al., 1987., Alvarado-Gómez et al., 2002)

2.3 Metabolismo del cromo

- **Absorción**

El Cr puede estar presente en la dieta en forma de compuestos inorgánicos o complejos orgánicos. El Cr elemental se encuentra en la atmósfera y no es capaz de absorberse (Ducros, 1992), sin embargo, el Cr en su forma Cr^{+3} se absorben mejor en el intestino en la parte del yeyuno. (Pechova & Pavlata, 2007)

Con respecto al mecanismo de absorción no se conoce con precisión, se cree que es por difusión o por una proteína transportadora como aminoácidos como la metionina y la histidina, así como la vitamina C, favorecen la absorción del cromo, sin embargo, en tanto a los fitatos y los antiácidos la inhiben su absorción. Por otro lado, en el cuerpo humano, los órganos que almacenan altas cantidades de Cr son el riñón, hígado, músculo, bazo, corazón, páncreas y hueso (Volume & Social, 2004).

- **Transporte**

El Cr^{+3} es absorbido, y este circula en sangre unida a una fracción plasmática “la cadena β de la hemoglobina” y se transporta a tejidos unidos a transferrina u otros complejos. Los receptores de transferrina son sensibles a la insulina: un incremento de esta hormona en sangre estimula el transporte de receptores de transferrina desde las vesículas dentro de las células hasta la membrana plasmática. Por lo que los receptores en la superficie celular se unen a la transferrina saturada con cromo, que está parcialmente sujeta a endocitosis acompañada de liberación de Cr al pH ácido de las vesículas recién formadas. El cromo liberado de las múltiples moléculas de transferrina es secuestrado por apocromodulina (forma inactiva de la cromodulina, por lo que no tiene iones de cromo asociados) para producir cromodulina cargada con cromo. Por tanto, la liberación de la cromodulina se parece a la secreción hormonal, ya que se libera en la circulación sanguínea en respuesta a un estímulo que es capaz de potenciar la acción de insulina por lo que mejorará la sensibilidad de tejidos a la insulina y se facilitará el transporte de glucosa (Volume & Social, 2004).

En la década de los ochenta del siglo pasado, estudios realizados Wada y Yamamoto aislaron y caracterizaron un oligopéptido que une al cromo; lo denominaron sustancia que une al cromo de bajo peso molecular (LMWCr; Low molecular weight chromium binding substance, por sus siglas en inglés) o cromodulina, como se conoce actualmente. El oligopéptido tiene un peso molecular aproximado de 1500 Da y está constituido por cuatro tipos de aminoácidos: glicina, cisteína, glutamato, aspartato y enlaza a cuatro iones de cromo. La liberación de la cromodulina se parece a la secreción hormonal ya que se libera en la circulación sanguínea en respuesta a un estímulo que puede ser la hiperglucemia. El transporte de los iones de cromo se lleva a cabo mediante la proteína transferrina como respuesta a incrementos en las concentraciones de insulina plasmática. La acción primaria del cromo como complejo cromo-cromodulina es mediante un sistema de auto amplificación de la señal de la insulina por la activación de la región *tirosina cinasa*

en la subunidad beta del receptor de insulina la cual modifica la captura de la glucosa y el metabolismo de los lípidos (Volume & Social, 2004).

Un estudio realizado por Lukaski describió la acción biológica del cromo en la regulación de la secreción de la insulina, con la finalidad de tener una mayor efectividad de la molécula de insulina, así mismo Mertz propuso que la acción biológica del cromo se debe a la unión de este en un complejo con el ácido nicotínico y los aminoácidos, al cual denomina factor de tolerancia a la glucosa (FTG) (Volume & Social, 2004).

El cromo desempeña papeles adicionales particularmente en el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Así mismo, tiene acción sobre la actividad de la *lipoproteína lipasa* y existen reportes de su acción en el metabolismo del colesterol. Algunos estudios demuestran que con un suplemento de cromo se incrementan las lipoproteínas de alta densidad (HDL), con una disminución de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) sin un mecanismo de acción bien definido (Volume & Social, 2004).

● Excreción

El Cr absorbido se excreta principalmente en la orina por filtración glomerular, o unido a un bajo contenido molecular transportador orgánico (Ducros, 1992). Sin embargo, una pequeña cantidad se elimina en el cabello, la transpiración y bilis. Se afirma que el monto promedio de Cr excretado en la orina humana es de 0,22 µg /día (Borel y Anderson, 1984). Van Bruwaene et al., 1984 monitorearon el metabolismo del Cr en lactato en vacas y dentro de los 102 días posteriores a la administración intravenosa de Cr, el 63% del cromo se extrajo en la orina, alrededor del 18% en los excrementos y sólo 3.6% en leche (Pechova & Pavlata, 2007).

La excreción de Cr, especialmente por el sistema urinario, puede aumentar de 10 a 300 veces en situaciones estresantes o por una dieta rica en carbohidratos (Pechova & Pavlata, 2007). Los diferentes factores que influyen en la excreción urinaria de Cr en los seres humanos han sido estudiados por varios autores (**Tabla 4**).

Tabla 4. Revisión de diferentes factores que influyen en la excreción urinaria de Cr en humanos		
Factor de estrés	Cr en orina ($\mu\text{g} / \text{día}$)	Referencia
Estado basal (sin estrés)	$0,16 \pm 0,02$	Anderson y col. (1982, 1983)
Estrés agudo	$0,30 \pm 0,07$	Anderson y col. (mil novecientos ochenta y dos)
Estrés crónico	$0,09 \pm 0,01$	Anderson y col. (1988)
Dieta rica en carbohidratos	$0,28 \pm 0,01$	Kozlowski y col. (1986)
Lactancia	$0,37 \pm 0,02$	Anderson y col. (1993)
Trauma físico	$10,80 \pm 2,10$	Borel y col. (1984)
Fuente: Ander-Soon., 1997		

Con respecto al picolinato de cromo Cr (CrP) se considera un suplemento nutricional muy popular y significa una industria millonaria por su demanda y alto consumo, aunque a concentraciones fisiológicamente relevantes, según estudios hechos por Wetterhahn et al, 1983 puede inducir daños en los cromosomas en células ováricas de hamster chinos y su mecanismo ha sido elucidado recientemente. Los ligandos de CrP preparan al potencial redox del centro crómico, para una reducción por medio de agentes reductores biológicos como los ascorbatos o los tioles. El Cr^{+2} reducido reacciona con el oxígeno y en el proceso se generan radicales hidroxilo que son agentes potenciales de daño al ADN. Además, este CrP es extremadamente estable e inactivo con el agua o los amortiguadores comunes, no transfiere el cromo a la transferrina o a la albúmina y parece no verse afectado por la presencia de ácidos grasos o colesterol (Pechova & Pavlata, 2007).

2.4 El papel del cromo en el metabolismo

2.4.1 Metabolismo de carbohidratos

El metabolismo ha sido demostrado por ensayos realizados en personas con nutrición parenteral. Estudios realizados por Jeejebhoy y col. en 1977 han publicado resultados de un ensayo en mujeres de República Checa, mantenidas con nutrición parenteral durante 5 años y encontraron que las pacientes desarrollaron síntomas de diabetes junto con una importante tolerancia y pérdida de peso. La terapia con insulina no

fue eficiente y fue sólo después de la suplementación con 250 µg de Cr⁺³, lo que generó una mejora en las pacientes y les permitió continuar con la terapia con insulina (Pechova & Pavlata, 2007).

Así mismo se han descrito varios estudios que demuestran una asociación entre una disminución de la sensibilidad en los tejidos periféricos a la insulina y deficiencia de Cr (Andersoon et al., 1996). Además, varios estudios realizados en humanos (Anderson, 2000; Tuzcu et al., 2004), en cerdos (Wenk et al., 1995), en caballos (Pagan et al., 1995; Ott y Kivipelto, 1999), ganado (Subiyatno et al., 1996) y ratas (Kim et al., 2004) han confirmado la relación de la intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina por la falta de Cr. (Pechova & Pavlata, 2007)

2.4.2 Metabolismo de los lípidos

Numerosos estudios muestran evidencia de que el Cr es esencial para el metabolismo de los lípidos y la reducción del riesgo de aterogénesis. Por ejemplo, ratas y conejos alimentados con una dieta deficiente en Cr habían aumentado las concentraciones de colesterol total y lípidos aórticos y mostraron una mayor formación de placa de ateroma (Abraham et al., 1982a, b). Estudios demuestran que una suplementación con Cr ha reducido el colesterol total en sangre, se ha observado en humanos un aumento de colesterol HDL (Riales y Albrink, 1981) y una disminución del colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos (Lefavi et al., 1993) después de la suplementación con Cr. Sin embargo, los resultados ambiguos sobre la respuesta de los lípidos y lipoproteínas en sangre a la suplementación con Cr pueden deberse a diferencias en la suplementación con Cr de diferentes individuos. De manera similar, estos estudios ignoraron en su mayoría otros factores dietéticos principales que impactan directamente sobre el metabolismo de los lípidos. Estudios realizado por McNamara y Valdez en 2005 reportaron la acción del propionato de cromo sobre la lipogénesis y la lipólisis en los tejidos adiposos de vacas lecheras Holstein desde los 21 días de preparación hasta los 35 días posparto y se encontró que el cromo aumentó la lipogénesis y disminuyó la lipólisis. Esto podría estar actuando a través del enlace de la cromodulina con el receptor de insulina y el aumento del flujo de glucosa hacia el adipocito (Pechova & Pavlata, 2007).

2.4.3 Metabolismo de proteínas

Estudios realizados por Evans y Bowman en 1992 demostraron un aumento de la absorción de glucosa y aminoácidos por los músculos esqueléticos de ratas que habían sido incubadas con picolinato de Cr. Esta alteración en la absorción de nutrientes se asoció con la alteración de los parámetros de la insulina y es dependiente de Cr. Estas observaciones pueden explicar el efecto de la tolerancia a la glucosa, así como el aumento en el porcentaje de músculo esquelético informado por algunos investigadores. La mejora potencial de la absorción de aminoácidos por las células musculares es beneficiosa para la deposición total de proteínas. Estudios realizados por Roginski y Mertz en 1969 afirman que la suplementación con Cr intensifica la incorporación de aminoácidos en las proteínas del corazón y la absorción de aminoácidos por los tejidos en ratas. (Pechova & Pavlata, 2007).

2.5 Mecanismos del cromo en la señalización de la insulina

La importancia del Cr y dentro de la célula durante o antes del transporte de glucosa es debido a que los primeros eventos entre el enlace de la insulina y su receptor y el transporte de glucosa son eventos de transducción de señales; por ejemplo, fosforilación y defosforilación de residuos de proteínas. Se ha demostrado que el Cr de bajo peso molecular (LMWCr) aumenta la actividad de la *tirosina quinasa* del receptor activado de la insulina y activa la membrana de la *fosfotirosina fosfatasa* en membranas de adipocitos. En experimentos con LMWCr de hígado bovino en la membrana adipocítica de ratas en presencia de 100 nM de insulina, se aumentó hasta 8 veces la actividad de la proteína dependiente de insulina, la *tirosina quinasa*, mientras que en ausencia de insulina no se observó activación de la actividad de la *tirosina quinasa* (Alvarado-Gómez et al., 2002).

El mecanismo de acción del Cr propuesto por Vincent para la activación de la región *tirosina cinasa* en el receptor de insulina como respuesta a la insulina, comienza con la unión de la insulina a su receptor que permite la entrada del Cr existente en la sangre a las células dependientes de insulina; dentro de la célula, el cromo se une a la apo-cromodulina (forma inactiva de la cromodulina porque no tiene iones cromo) y se convierte en cromodulina, la cual se une al receptor de insulina y activa la cascada de las *cinasas*. Cuando la concentración de insulina disminuye, la cromodulina se libera del receptor y se revierten sus efectos (**Figura 6**).

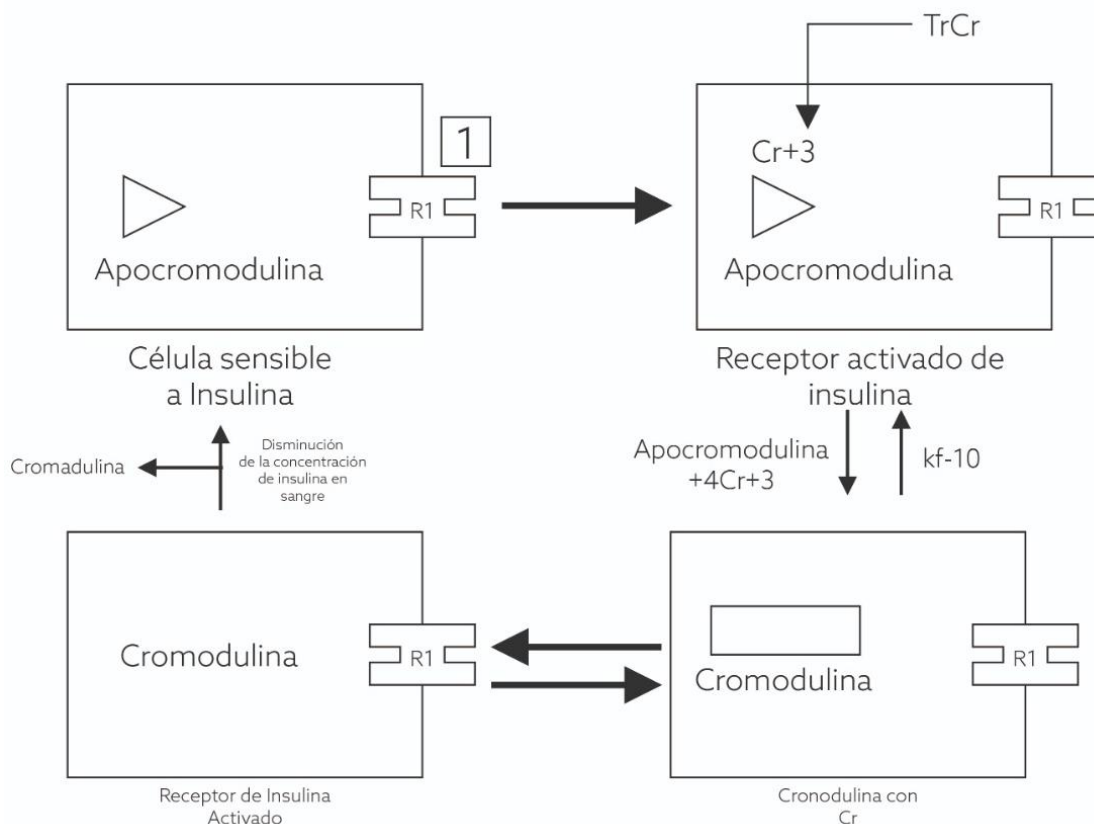


Figura 6. Activación de la región cinasa del receptor de insulina (IR) por la cromodulina en respuesta a insulina (I). La forma inactiva del IR se convierte a la forma activa por el enlace de I. Esto desencadena un movimiento de cromo (presumiblemente en la forma de Cr-transferrina, Tr-Cr) de la sangre al interior de la célula sensible a insulina, la cual a su vez resulta en el enlace del cromo a la apo-cromodulina (triángulo). Finalmente, la cromodulina (cuadrado) se enlaza al IR activando la región de las cinasas. La apo-cromodulina es incapaz de enlazar al RI y activar la región de las cinasas. Cuando las concentraciones de I disminuyen, la holocromodulina es liberada de la célula. (Vincent JB.2000)

No existe evidencia de que el Cr sea componente de las subunidades del receptor, que actúe como un accesorio para el enlace de la insulina con su receptor o se desempeñe como un segundo mensajero en la medición del efecto de la insulina (Volume & Social, 2004).

2.6 Requerimientos ingesta diaria recomendada de Cromo

La Ingesta Diaria Recomendada (RDI) del cromo es de 50 a 200 $\mu\text{g}/\text{día}$ y su contenido en los alimentos es variable (**Tabla 5**). (Dowling H, Offenbacher E, Pi-Sunyer X., 1990)

Tabla 5. CONTENIDO DE CROMO POR GRUPO DE ALIMENTOS	
Grupos de alimento	Cromo ((μg /100 mg)
Pescado	< 2
Aves	<2
Carne roja	<2
Frutas	20
Vegetales	>20
Granos	>20
Harina integral	1,75
Harina blanca	0.60
Fuente: Dowling H, Offenbacher E, Pi-Sunyer X., 1990	

En los EEUU, el “National Research Council” estimó que la ingesta dietaria diaria adecuada y segura de cromo para adultos, es de 50-200 $\mu\text{g}/\text{día}$. (National Research Council, 1989, Armendariz-anguiano, 2007)

2.7 Toxicidad del cromo

Con respecto a la toxicidad por Cr se asocia principalmente con Cr^{+6} hexavalente, mientras que el Cr^{+3} trivalente es un mineral altamente seguro. El Cr^{+6} es más soluble que el Cr^{+3} y al menos cinco veces más tóxico. No se ha establecido aún una ingesta máxima tolerable de Cr, ya que se han relacionado muy pocos efectos adversos con la alta ingesta de este; se considera una ingesta segura cuando se consume en una dosis de 50 a 200 $\mu\text{g}/\text{día}$ como dosis de mantenimiento y de 500 a 1000 $\mu\text{g}/\text{día}$ para controlar el peso, el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2 y la disfunción endotelial y cardiovascular (Cohen MD, Kargacin B., Klein CB, Costa M.1993., Pechova & Pavlata, 2007).

2.8 Cromo como tratamiento en el SOP

El Cr^{+3} ha sido ampliamente estudiado en los estados de hiperglucemia de pacientes con DM2, ya que su deficiencia conduce a trastornos en homeostasis de la glucosa y RI (Anderson et al., 1997)

Anderson RA, en el año 2000, reportaron que las mujeres con SOP tienen una disminución en Cr y se relaciona con la RI (Anderson RA, 2000). También estudios realizados por Morris., et al., en el año 2000, mostraron que en mujeres estadounidenses con SOP con diagnóstico de DM2, presentaron grandes pérdidas de Cr por la resistencia a la insulina, lo que condujo a empeorar la DM2 (Morris BW., Kouta S., Robinson R., et al, 2000). Por otra parte Lucidi RS., et al., en el año 2005 realizó un estudio piloto en pacientes con SOP, en el que se llevó a cabo una administración con suplementación diaria de 200 µg de Cr durante tres meses, las mujeres con SOP mostraron una mejor tolerancia a la glucosa, sin embargo, se demostró que tras el tratamiento no hubo efectos en la función reproductiva, ni alteraciones hormonales como LH, FSH y SHBG (Lucidi RS, et al., 2005).

Otro estudio realizado por Jamilian M., et al., en el año 2018, involucró a 64 mujeres con SOP, en el cual mostró que tras la suplementación diaria de 200 µg de Cr durante ocho semanas causó disminuciones significativas en los niveles de insulina sérica, así como una disminución de HOMA-IR, HOMA-β, triglicéridos, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y colesterol total. Así mismo, se encontró un incremento de la sensibilidad a la insulina (QUICKI) en mujeres con SOP en comparación con las que recibieron placebo. Sin embargo, no hubo impacto en los niveles de LDL-c, HDL-c, y los niveles de glucosa plasmática en ayunas en el grupo de mujeres con SOP tratadas (Jamilian M, Asemi Z, 2015, Günalan et al., 2018).

2.9 El picolinato de cromo como sensibilizador a la insulina

El Picolinato de cromo (CrP), un producto de venta libre, tiene impacto en la mejora a la sensibilidad a la insulina a nivel del receptor de insulina y no ha tenido efectos adversos en humanos. El Picolinato de cromo consiste en cromo trivalente (Cr^{3+}), extremadamente seguro, es un oligoelemento altamente tolerable que está presente en la dieta normal, unido a un complejo con ácido picolínico para mejorar la absorción intestinal. El ácido picolínico se encuentra naturalmente en la leche materna humana. Después de la escisión del ácido picolínico, el Cr^{3+} es transportado por transferrina y posteriormente, por cromodulina, su proteína de unión. Este complejo se une al receptor de insulina. El transporte activo de glucosa se mejora a través de la *fosforilación de la tirosina-quinasa*, sin inhibición de la *fosfotirosinafosfatasa* (Lydic et al., 2006).

2.10 Cromo y masa corporal

Los suplementos dietéticos de cromo fueron muy populares en 1990 y posteriores, como productos que facilitan la pérdida de peso y aumento de masa muscular. Hasta el día de hoy, muchos de ellos siguen vendiéndose en farmacias y droguerías; sin embargo, en el contexto de la frecuencia de obesidad que se observa en mujeres con SOP, es importante analizar la actividad y la eficacia como suplementación (Piotrowska et al., 2019).

Desafortunadamente, hasta ahora no ha habido informes científicos que demuestren la eficacia de los suplementos con Cr en la disminución del contenido de tejido adiposo y aumento de la masa muscular, los resultados de publicaciones sobre la aplicación de suplementación con Cr en personas con sobrepeso y obesidad indica que ha habido un relativamente pequeño número de estudios con protocolos adecuados: alta heterogeneidad de tipos de intervención y tamaños de muestra, que generalmente eran pequeño o moderado (622 sujetos evaluados en total). El tiempo de intervención fue de 12 a 16 semanas, y la observación de posibles efectos adversos: 8-24 semanas. Los resultados muestran que los suplementos de Cr en todas las dosis tienen cierta influencia en la pérdida peso después de 12 a 16 semanas de suplementación, pero aún no se puede determinar la dosis efectiva. No hay pruebas decisivas en la forma de cambios significativos del IMC, circunferencia de la cintura o porcentaje de contenido de tejido adiposo. Esto es significativo a la luz de los estudios realizados por Pazderska., et al., 2018 que indican que la circunferencia de la cintura en pacientes con SOP se sugiere como un predictor de trastornos del metabolismo de la glucosa y los lípidos (Tian H, et al., 2013; Pazderska A., et al., 2018., Piotrowska et al., 2019).

2.11 Cromo y tratamiento de los trastornos del estado de ánimo en el SOP

Las mujeres con SOP, presentan trastornos psicosociales como depresión que a menudo se omiten el proceso de tratamiento y que son necesarios prestar especial atención y recibir ayuda psicológica, que a menudo aparece en esta condición. La sal Cr, administrada en dosis de 400 a 600 μg / día, ha sido eficaz en pacientes con depresión. La actividad antidepresiva estudiada en modelos en animales la depresión depende (en varios grados) de señales noradrenérgicas, dopaminérgica y serotonina, así por ejemplo la actividad antidepresiva del cloruro de cromo (CrCl_3) es parcialmente dependiente de los receptores de serotonina (Piotrowska A, et al., 2013., Piotrowska et al., 2019).

2.12 Fármaco-Nutrimiento del Cromo

Con respecto a la interacción de fármaco-nutrimiento La **VITAMINA C** y **NIACINA**: tiene como a favor a mejorar la absorción del cromo. Los **CARBOHIDRATOS SIMPLES** o **Azúcares simples**: reducen la absorción del cromo de acuerdo a estudios realizados por Anderson, et al en 1997 (Anderson et al., 1997). Se ha reportado que los **MEDICAMENTOS**: producen interacciones con el Cr si se toman de forma regular, por ello es importante acudir con un profesional de la salud antes de ingerir un suplemento de Cr (Anderson et al., 1997).

- Antiácidos corticosteroides bloqueantes H₂ e inhibidores de la bomba de protones: alteran la acidez estomacal impidiendo la absorción de cromo y favoreciendo así su excreción urinaria

- Beta-bloqueantes, insulina, ácido nicotínico, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) e inhibidores de la prostaglandina: Aumentan los efectos y la absorción del cromo.

En estudios en pacientes brasileñas con diagnóstico de DM2 se administró picolinato de cromo con 62 cápsulas (dosis 100 µg), dos veces al día, 30 minutos antes del almuerzo y la cena, con el fin de obtener un tratamiento de 31 días, encontrando en evaluaciones metabólicas disminuciones en glucemias (Rocha et al., 2014).

2.13 Inositol

El inositol derivado de la vitamina B8 o conocida como biotina, es un azúcar polialcohol cuya epimerización de su hidroxilo genera 9 grupos posible estereoisomérico en formas de (*myo* inositol MI), *scyllo*-inositol, *muco* inositol, *D*-quiro -inositol (DCI), *L*-quiro -inositol, *neo* inositol, *alo* -inositol, *epi* -inositol y *cis* -inositol). Estos compuestos están presentes de forma natural en diversos alimentos, incluidas las frutas, los frijoles, los cereales y las nueces. Los Inositoles, están presentes como componentes de la célula como: fosfolípidos de membrana, las lipoproteínas plasmáticas o las formas de fosfato en el núcleo están involucrados en muchos procesos celulares, como la transducción de señales, la osmorregulación o la regulación del canal iónico en adultos (Wojciechowska et al., 2019).

2.13.1 Mioinositol

Mioinositol (MI) también conocido como inositol, hexahidro droxiciclohexano o cis 1,2,3,5-trans-4,6-ciclo-hexanohexol, es un ciclitos de seis carbonos que contiene cinco grupos hidroxilo ecuatoriales y uno en posición axial. La principal fuente de MI es la dieta, de hecho, se encuentra en una gran variedad de alimentos como cereales integrales, semillas y frutas. El MI también se puede sintetizar a partir de glucosa, siendo el precursor inmediato la fructosa 6-fosfato, que se convierte en mioinositol por una *ciclasa*. El MI es un precursor en el ciclo del fosfatidilinositol. Es una fuente de todos los segundos mensajeros, incluido el diacilglicerol, que regula algunos miembros de la familia de la *proteína C kinasa*, el “inositol-1,4,5-trifosfato”, que modifica los niveles de calcio intracelular, y el “phatidilinositol-3,4,5-bifosfato”, que es involucrado en la transducción de señales y regulan una serie de hormonas como hormona estimulante de la tiroides, Hormona Folículo Estimulante (FSH;) e insulina (Connections et al., 2017).

Sin embargo, el fosfoinositol-3-fosfato (PIP3) derivado de MI mejora el transporte de glucosa dentro de las células a través de la estimulación de la translocación de GLUT4 a la membrana celular. El MI modula la activación de transportadores de glucosa y utilización de glucosa, y la síntesis de glucógeno, además que esta molécula regula la señalización de FSH. En vista de su reconocida actividad sensibilizante a la insulina el MI se ha utilizado para prevenir y / o tratar una serie de trastornos metabólicos relacionados con la RI, como el síndrome metabólico, diabetes mellitus gestacional y el SOP (Celentano C, Matarrelli B, Mattei PA, Pavone G, 2016, D'Anna R., Scilipoti A., Giordano D., Caruso C., Cannata ML, 2013, Connections et al., 2017).

2.14 Metabolismo del Mioinositol

Las vías de absorción, transporte y metabolismo celular de MI se resumen en la (Figura 7).

- **Absorción transepitelial de mioinositol en el intestino y transporte a los tejidos**

Los inositoles-fosfato (InsP) dietéticos se degradan parcialmente por las *fitasas endógenas*, *fosfatasas*, *fosfolipasas pancreáticas* y *fitasas microbianas* asociadas a la

membrana del borde en cepillo. El MI libre se absorbe en el tracto gastrointestinal fácilmente en el intestino delgado. (Kohlmeier, 2003), se ha demostrado que en seres humanos sanos se absorbe el 99.8% (Gonzalez-Uarquin et al., 2020).

En modelos animales como pollos, se ha encontrado un incremento en la expresión del cotransportador de sodio / MI 1 (SMIT1), del cotransportador de sodio / MI 2 (SMIT2) y del cotransportador de H⁺ / MI (HMIT) en el yeyuno y el íleon, lo que sugiere que los 3 transportadores podrían estar involucrados en la absorción intestinal de MI. (Walk et al., 2018) Se sugiere que la mayoría de los MI se transfirieron al torrente sanguíneo (Lewin et al., 1976) por un sistema de transporte activo secundario a través del lado basolateral de los enterocitos impulsado por la (Na⁺/ K⁺) -ATPasa de sodio / potasio. (Holub, 1986) Después de la absorción intestinal, el MI puede llegar a los tejidos corporales a través del torrente sanguíneo (Lewin et al. 1976); hipotéticamente, una parte del MI absorbido podría catabolizarse en el hígado (Lee y Bedford, 2016, Gonzalez-Uarquin et al., 2020).

INPP1, la inositol polifosfato 1-fosfatasa; *MI*, myo-inositol; *PA*, ácido fosfatídico; *MIPS (ISYNA1)*, isoforma X1 de inositol-3-fosfato sintasa 1; *Na + / K + -ATPasa*, adenosina trifosfatasa de sodio y potasio; *pH*, potencial de hidrógeno; *MTMR*, proteína relacionada con miotubularina; *PI*, fosfatidilinositol; *PIP*, fosfato de fosfatidilinositol; *PI (3) P*, fosfatidilinositol 4-fosfato; *PI (5) P*, 1-fosfatidil-1D-mioinositol 5-fosfato; *PI (3,5) P2*, 1-fosfatidil-1D-mio-inositol 3,5-bisfosfato; *PI (4,5) P2*, fosfatidilinositol- (4,5) bisfosfato; *PIP4K2*, fosfatidilinositol 5-fosfato 4-quinasa tipo 2; *PIS*, fosfatidilinositol sintasa; *PITP*, proteínas de transferencia de fosfatidilinositol; *PIK3 3C*, subunidad catalítica de fosfatidilinositol 3-quinasa tipo 3 isoforma X2; *PIKfyve*, isoforma X1 de 1-fosfatidilinositol 3-fosfato 5-quinasa; *PLC*, fosfolipasa C; *SMIT1 / 2*, transportador 1 y 2 de mioinositol ligado a sodio.

2.15 Mecanismo de acción de los inositoles y la insulina

La RI se ha asociado con: 1) valores disminuidos de DCI en plasma, orina y tejidos blanco de la acción de la insulina, 2) incremento en excreción urinaria de MI y 3) deficiencia intracelular de MI en tejidos sensibles a la insulina.

Con respecto al SOP se ha demostrado una disminución de los niveles plasmáticos de DCI, dado que, la suplementación de estos isómeros puede mejorar la disponibilidad celular para la producción de precursores IPG (Fosfo inositol glicano); así como la mejoría de la RI y síntomas clínicos (Croze ML., Soulage CO, 2013, Nestler JE., et al., 1999., Formoso et al., 2019).

Diversos estudios clínicos han demostrado que la suplementación con DCI o MI disminuye en el perfil hormonal en los niveles de LH, LH/FSH y hormonas sexuales como andrógenos, restaura la ovulación y los ciclos menstruales, mejora hiperandrogenismo y mejoría del acné; reduce la tensión arterial sistólica; disminuye la leptina, triglicéridos, LDL-c e incrementa HDL-c, también disminuye el riesgo de diabetes gestacional (D'Anna R., et al., 2012, Costantino D., Guaraldi C, 2014., Wojciechowska et al., 2019).

Se ha reportado que el estado de hiperinsulinemia puede ser explicado por un defecto en la señalización del inositol fosfoglicano (IPG), como segundo mensajero. La producción de IPG tiene lugar a nivel de la membrana celular por hidrólisis de lípidos de glicosilfosfatidilinositol. Estas moléculas participan en la activación de la vía intracelular responsable del metabolismo oxidativo y no oxidativo de la glucosa y de la captación por el transportador de glucosa tipo 4 (GLUT-4) del entorno extracelular. La relación fisiológica de MI y DCI difiere entre tejidos, y ambos estereoisómeros están regulados por una insulina dependiente *epimerasa* cuya actividad está disminuida en condiciones de resistencia a la insulina. Por tanto, los inositoles participan en diferentes procesos insulino-dependientes como segundos mensajeros de la insulina. MI se convierte en un Inositolfosfoglicano, un segundo mensajero de insulina (MI-IPG) y está involucrado en la captación de glucosa

celular, mientras que DCI se convierte en un segundo mensajero de insulina IPG (DCI-IPG) y participa en la síntesis de glucógeno (Wojciechowska et al., 2019).

2.16 Toxicidad del Mioinositol e Ingesta diaria de Mioinositol

La toxicidad de Mioinositol no se ha investigado correctamente. Sin embargo, varios estudios se han realizado para investigar la eficacia del mioinositol en la prevención de patologías como la diabetes y el cáncer. (Carlomagno & Unfer, 2011)

En estudios realizados, más de 250 sujetos han estado expuestos al mioinositol durante períodos variables (1, 3, 6 y 12 meses). Ensayos clínicos indican que los eventos adversos relacionados con el tratamiento con mioinositol son: síntomas gastrointestinales (náuseas, flatos, heces blandas, diarrea) a dosis de 1200 mg/d o más. Así mismo, la gravedad de los eventos adversos se mantiene igual con 3000 mg/d. En particular, la dosis de 400 mg/día de inositol que se usa comúnmente en las clínicas el cual está completamente libre de efectos secundarios (Pugliese G., Tilton Rg, Speedy A., et al, 1990., Coppey Lj., Gellett Js., Davidson Ep, Dunlap Ja., Yorek Ma, 2002 , Carlomagno & Unfer, 2011).

2.17 Inositoles en el tratamiento con SOP

Diferentes estudios han destacado la implicación del Inositol en el inicio y desarrollo del SOP. Los inositoles están presentes en la naturaleza en nueve estereoisómeros derivados de la epidermización de los seis hidroxilos grupos. Entre ellos, el MI es el más abundante, que regula la ingesta y la disponibilidad de glucosa, mientras que el DCI controla la síntesis de glucógeno (Gateva et al., 2018)

Se sabe que, en el ovario, el MI está implicado en la captación de glucosa y la señalización de FSH; mientras que el DCI participa en la síntesis de andrógenos inducida por insulina. Algunos estudios demostraron defectos en la disponibilidad de tejido o metabolismo alterado del IPG en el SOP. Se encontró que la DCI estaba involucrada en la señalización post receptora de la insulina, incluida la síntesis de andrógenos (Gateva et al., 2018).

Una revisión sistemática mostró que se liberó menos inositol fosfoglicano (DCI-IPG) que contenía (DCI) en mujeres con SOP en comparación con los controles y esto parece estar positivamente correlacionado con la RI y la hiperinsulinemia. La administración de DCI

tuvo efectos beneficiosos sobre la ovulación, los marcadores antropométricos y metabólicos en el SOP al mejorar la sensibilidad a la insulina. También se ha demostrado que las pacientes estadounidenses con SOP tienen una disminución de la liberación estimulada por glucosa de DCI-IPG y un mayor aclaramiento urinario de DCI (uCIDCI) asociado con hiperinsulinemia. Así mismo en mujeres griegas, con o sin SOP, muestran un aumento de uCIDCI y una disminución de IPG en asociación con niveles más altos de insulina, pero independientes de la adiposidad. Una mayor depuración de inosítoles podría reducir la disponibilidad tisular de DCI y disminuir la liberación del mediador DCI-IPG, lo que podría contribuir a la RI y la hiperinsulinemia compensadora. Sin embargo, se ha demostrado que, en el síndrome de ovario poliquístico, la mayor liberación de DCI-IPG estimulada por glucosa a través de la suplementación con DCI se correlaciona significativamente con una mejor sensibilidad a la insulina. La relación significativa entre la liberación de DCI-IPG y la sensibilidad a la insulina llevó a algunos científicos a sugerir que el mediador DCI-IPG puede ser un objetivo para las intervenciones terapéuticas en el SOP (Gateva et al., 2018)

Tanto el MI como el DCI son necesarios para asegurar el correcto metabolismo de glucosa sérica en cooperación con la insulina. En condiciones fisiológicas, la reserva intracelular de inositol en los ovarios humanos es aproximadamente el 99% del MI, mientras que la DCI es la parte restante (Monastra G., Unfer V., Harrath AH, et al, 2017, Sun TH., Heimark DB., Nguygen T., et al, 2002, Gateva et al., 2018).

Estudios recientes demuestran que el inositol, como primera línea de tratamiento en mujeres con SOP, disminuye significativamente la tensión arterial, la proporción LH/FSH sérica, testosterona total, testosterona libre, el índice HOMA, hirsutismo así como la regularización en el ciclo menstrual (Lagana AS., Barbaro L., Pizzo A, 2014).

2.18 Inositol y masa corporal

Algunos estudios encontraron una disminución significativa del IMC después del tratamiento con MI. Sin embargo; AD Genazzani et al., mostró un cambio no significativo del IMC, aunque LH plasmática, prolactina, testosterona, niveles de insulina y LH / FSH fueron significativamente disminuidos y la sensibilidad a la insulina mejoró significativamente después de 12 semanas de tratamiento (Gateva et al., 2018).

Minozzi M., en 2012 demostró que el tratamiento combinado de MÍ y anticonceptivo oral resultó ser más eficaz en el control endocrino, metabólico y clínico en pacientes con SOP que el anticonceptivo oral solo, aunque no encontró una diferencia significativa

diferencia en el IMC después de 12 meses de tratamiento con MI. En otro estudio se demostró que con MI se mejora la sensibilidad a la insulina y causa una reducción en los niveles séricos de testosterona y DHEAS, triglicéridos plasmáticos, presión arterial sistólica y diastólica y aumento del colesterol HDL-c, aunque un estudio realizado en adolescentes (13 a 19 años) con SOP mostró una reducción significativa de peso, IMC, glucosa, péptido C, insulina y HOMA-IR. (Pkhaldze L., et al., 2016, Genazzani AD., et al., 2012, Gateva et al., 2018)

2.19 Fármaco-Nutrimiento Mioinositol

EI CONSUMO REGULAR DE CAFÉ: un consumo mayor de 100 mg/día o correspondiente a 2 tazas de café expreso inhibe la absorción de MI.

Con respecto a los ALIMENTOS RICOS CON ÁCIDO FÍTICO: al ser considerado un anti nutriente por su afinidad quelante de diversos minerales y vitaminas, esto conlleva a una reducción de absorción de MI en el organismo humano. (Bizzarri et al., 2016)

Y se ha reportado que MEDICAMENTOS: Antibióticos; uso prolongado de antibióticos inhiben la farmacodinamia del MI (Bizzarri et al., 2016) Administrar Mioinositol para una mayor eficacia en cápsulas de gel antes de los alimentos dos veces al día.

CAPÍTULO II

3. Planteamiento del Problema

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es una disfunción endocrino metabólico que afecta a una de cada cinco mujeres en edad reproductiva. De acuerdo con el Consenso

de Rotterdam 2003, a nivel mundial el SOP tiene una alta prevalencia en la población femenina general, afectando desde un 5% hasta el 21% de las mujeres. En México existe una prevalencia de SOP es del 6% a un 12.5%, sin embargo, se ha incrementado por su relación tan estrecha con el sobrepeso y obesidad y disfunción ovulatoria, condicionando estados de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. Por lo anterior las pacientes con SOP tienen un mayor riesgo para el desarrollo de enfermedades como dislipidemias, síndrome metabólico, esteatosis hepática macrovascular, prediabetes, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular y cáncer de endometrio (Facio-Lince García et al., n.d.; Facio et al., 2015; Vivas & Liliana, 2011)

Se reporta que del 50 a 65% de las mujeres adultas con SOP presentan obesidad y del 40-60% síndrome metabólico, el 70% presentan un patrón aterogénico que le confiere un riesgo dos veces mayor de sufrir un infarto de miocardio o enfermedad coronaria y un riesgo de 5 a 10 veces más de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 comparado a las mujeres sin SOP, siendo que el 40% al 75% tendrán problemas de infertilidad y el 9% desarrollará un cáncer de endometrio. También se ha reportado que SOP tiene una mayor probabilidad de desarrollar Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) y mayor riesgo de afecciones psicopatológicas, como depresión, trastorno bipolar, ansiedad, trastornos del comportamiento alimenticio como bulimia nerviosa, lo cual en conjunto afecta la calidad de la mujer.

Por lo anterior deben implementarse tratamientos como coadyuvantes en el manejo de SOP. Al respecto se reporta que el manejo de suplementos como vitaminas o minerales puede ejercer efectos benéficos sobre los síntomas relacionados con el síndrome de ovario poliquístico como hiperandrogenismo, y comorbilidades como obesidad, DM2 y riesgo cardiovascular. Varios estudios sugieren que una suplementación diaria de 200 µg de cromo durante tres meses en las mujeres adultas con SOP muestra una mejor tolerancia a la glucosa, perfil de lípidos y presión arterial, pero no afecta la función reproductiva ni las alteraciones hormonales. Así mismo en mujeres jóvenes la suplementación diaria de 1000 µg / día en mujeres adolescentes durante 6 meses mejora la oligomenorrea, disminución del número de folículos totales, testosterona libre y disminución del volumen ovárico en las ecografías, restauración en el ciclo menstrual. Mientras que en mujeres con SOP en edad fértil la administraron de 400 mg de Mioinositol durante 12 semanas mejora la sensibilidad a la insulina, disminución del hirsutismo y manifestaciones cutáneas, andrógenos, disminución de glucosa serica, pérdida de peso, y en el índice de LH/FSH. Por lo anterior es importante realizar el proyecto de investigación en población joven adulta como son las

estudiantes universitarias ya que tiene un mal estilo de vida siendo la mayoría sedentarios y con una dieta basada en un alto consumo de azúcares refinados y grasas saturadas, lo que perpetúa en un medio no saludable e incrementa el sobrepeso y obesidad y el riesgo a desarrollo de enfermedades endocrinas como el síndrome de ovario poliquístico.

Así mismo, con el presente estudio se pretende realizar una valoración integral y personalizada con tratamientos coadyuvantes como son los suplementos y evaluar el impacto en la fisiopatología de la enfermedad, con el fin de establecer protocolo con tratamientos específicos. No obstante el presente estudio aborda la siguiente pregunta: **¿Cuál es el efecto del picolinato de cromo y mioinositol en el perfil clínico, antropométrico y metabólico en universitarias con SOP?**

4. Objetivos

a. General

Evaluar el efecto del mioinositol y picolinato de cromo en el perfil clínico, antropométrico y metabólico en universitarias con SOP del Complejo Regional Sur, BUAP.

b. Específicos

1. Identificar y seleccionar a la población con SOP.
2. Caracterizar clínicamente, a la población con SOP mediante historial clínico en pre y postratamiento a 3 meses con 600 mg de mioinositol y 200 µg de picolinato de cromo.
3. Caracterizar antropométricamente a la población con SOP mediante: % GC, IMC, Cc, ICCa, VAI y LAP en pre y postratamiento a 3 meses con 600 mg de mioinositol y 200 µg de picolinato de cromo.
4. Caracterizar metabólicamente a la población con SOP mediante glucosa de ayuno, Insulina en ayuno, HbA1c, HOMA-_{IR}, TG, HDL-c, LDL-c en pre y postratamiento a 3 meses con 600 mg de mioinositol y 200 µg de picolinato de cromo.
5. Comparar el efecto en pre y postratamiento a 3 meses con 600 mg de mioinositol y 200 µg de picolinato de cromo en el perfil clínico, antropométrico y metabólico en la población con SOP.

CAPÍTULO III

5. Material y Métodos

5.1 Diseño de estudio

Se realizó el siguiente estudio:

- Por el objetivo: experimental
- Por la temporalidad: longitudinal
- Por la obtención de la información: prospectivo

- Recolección de datos: cuali-cuantitativo

5.2 Ubicación espacio-temporal

El estudio se llevó a cabo en las instalaciones del Complejo Regional Sur de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla durante el periodo de junio a diciembre de 2019.

5.3 Universo de Trabajo

La población de estudio estuvo conformada por alumnas del Complejo Regional Sur que cumplieron los criterios de inclusión.

5.4 Método de muestreo

Muestreo de probabilidad y secuencial para la captación de datos de cada paciente universitaria del CRS.

5.5 Criterios de selección

5.5.1 Criterios de inclusión

- Pacientes femeninas que tenga de 18 a 25 años de edad.
- Universitarias del Complejo Regional Sur CRS que se les diagnostique en el estudio con SOP.
- Pacientes que cumplan dos o más de los siguientes datos para diagnóstico de SOP:
 - Que tengan alteraciones en su ciclo menstrual (dismenorrea).
 - Datos con signos de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné, alopecia y acantosis nigricans).
 - Sobrepeso u obesidad.
- Paciente cuenten con expediente clínico, antropométrico y metabólico completo.

5.5.2 Criterios de exclusión

- Pacientes que no decidan participar en el proyecto de investigación.
- Pacientes con Enfermedad renal, hepática, pancreática, cáncer, enfermedades autoinmunes (síndrome antifosfolípido) o vasculitis, trombosis venosa o que tomen anticoagulantes.

- Pacientes que usen durante el estudio medicamentos como antiácidos, corticosteroides bloqueantes H2 e inhibidores de la bomba de protones, Beta-bloqueantes, insulina, ácido nicotínico, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) e inhibidores de la prostaglandina.
- Antibióticos
- Pacientes que tengan tratamiento hormonal.
- Pacientes que usen suplementos como vitamina C y niacina
- Pacientes embarazadas durante el tiempo del estudio.

5.5.3 Criterios de eliminación

- Pacientes que decidan no continuar con el proyecto de investigación del estudio.
- Pacientes que tengan información clínica, antropométrica o metabólica incompleta.
- Pacientes en los que por cualquier motivo no completen el tratamiento de suplementación o realización de laboratorios.
- Hipersensibilidad a los principios activos.
- Apego al tratamiento menor al 90%.

5.6 Estrategia de trabajo

El proyecto fue dividido en 5 etapas:

Etapa 1. Invitación y cita para la participación del proyecto de investigación:

Se invitó a participar a las universitarias del Complejo Regional Sur BUAP, el cual se explicó en qué consistiría el proyecto de investigación, así como se describieron los objetivos y los beneficios que se obtendrían a través de una plática grupal de sensibilización. Posteriormente se les invitó a acudir de forma individual con cita previa a la caracterización clínica, antropométrica y metabólica. Así mismo a cada paciente se le entregó una *carta de consentimiento informado* que leyeron y si están de acuerdo firmaron para su participación en el proyecto de investigación. (Anexo 1).

Etapa 2. Caracterización por historial clínico y diagnóstico de SOP

Se realizó un historial clínico completo para obtener datos sociodemográficos y se procedió a realizar la ecografía. Por consiguiente a las universitarias se les evaluó con los criterios de Rotterdam 2003 y quienes cumplieran con dos o más criterios, se les diagnosticó

SOP. Se realizó escaneo a nivel ovarico con márgenes internos a externos en el plano longitudinal utilizando el *ultrasonido CHISON digital Doppler ultrasound system*, modelo ECO5, transductor convexo y endovaginal 4.5 mhz.

Etapa 3. Caracterización antropométrica

Se realizó las mediciones de la composición corporal mediante antropometría (Anexo 2) que incluyo: peso, talla en mts;. Así mismo se realizó una evaluación antropométrica mediante bioimpedancia usando la *Báscula FitScan Segmental Body Composition Monitor BC-545-F* la cual incluyó peso, IMC, %GCT (Anexo 6). Además, se realizó medidas de Cc (a nivel del ombligo) y la C.cadera (zona más prominente de la región del glúteo). Por consiguiente, se aplicó una serie de cuestionarios para la determinación de se R24H el cual será de utilidad para conocer sus comportamientos alimentarios.

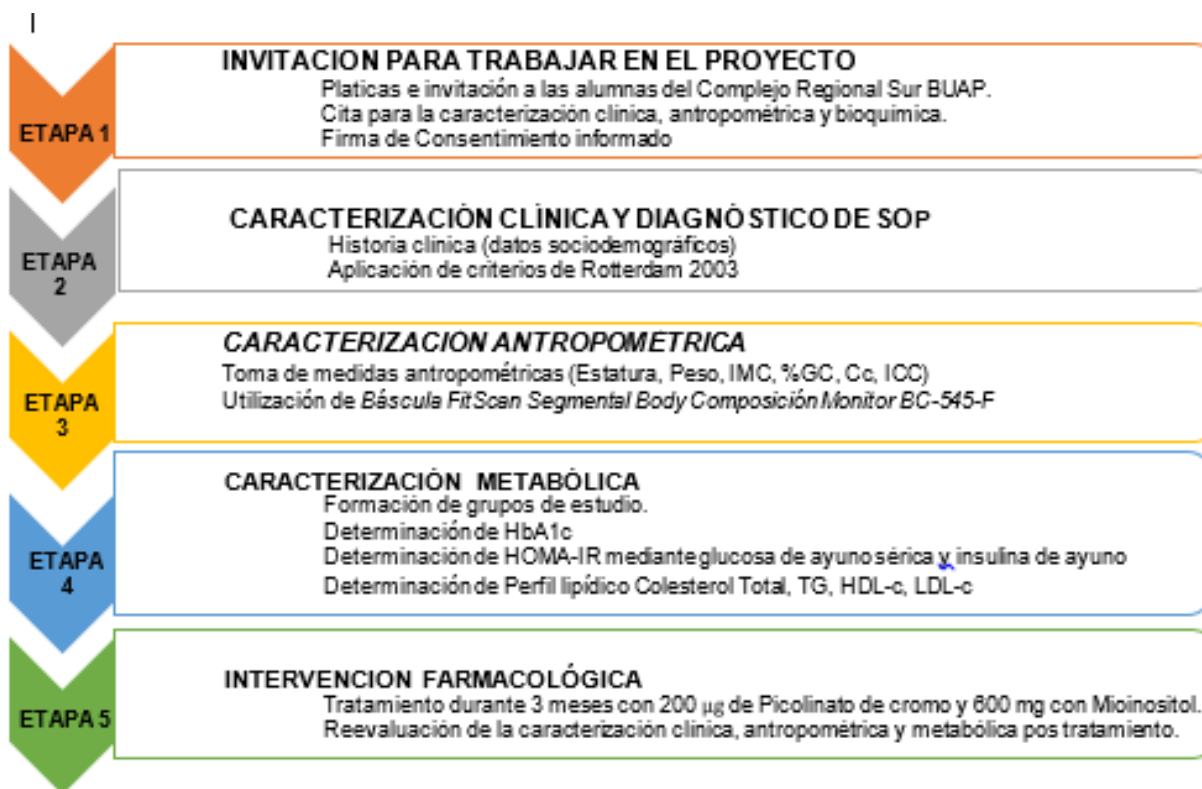
Etapa 4. Caracterización metabólica

Tras finalizar las evaluaciones se otorgo el seguimiento mediante una cita y solicitud para presentarse en el laboratorio clínico *InnovaLab* en la localidad de Tehuacán, Puebla, con la indicación de presentarse en ayunas de 8 a 12 horas. De igual forma una vez en su estancia en el laboratorio, se procedió a la toma de muestra con el objetivo de determinar el perfil lipídico (HDL-c, LDL-c, TG, CT), HbA1c, Glucosa de ayuno, insulina de ayuno y cálculo del índice de HOMA_{-IR}.

Etapa 5. Intervención farmacológica

Se les citó a las pacientes que cumplan con los criterios de inclusión (clínico, antropométrico y metabólico), el cual consistió en darle indicaciones sobre el tratamiento farmacológico: suplemento de picolinato de cromo 200 µg y Mioinositol 600 mg, 30 minutos antes del almuerzo durante 3 meses, así mismo se les otorgó una orientación alimentaria para cambiar hábitos alimenticios, con el fin de monitorear al paciente, se manejó preguntas y dudas mediante grupos de apps de red social como WhatsApp. Se llevó a cabo el registro del apego farmacológico y de los síntomas presentes día con día, tanto del tracto digestivo, como de migraña u otro. Por último, tras la finalización farmacológica se les indicó una reevaluación clínica, antropométrica y metabólica con el fin de evaluar avances y mejoras del paciente.

5.7 Esquema de Trabajo



5.8 Análisis estadístico

Para el análisis de datos estadístico se realizó con el programa “IBM SPSS Statistics versión 28.0”. Dicho análisis estadístico será descriptivo de las variables de estudio. Así como también se realizará el análisis comparativo de medias mediante una prueba de *T de student* de muestras pareadas para datos normalizados o bien una *U de Mann-Whitney* para datos no normalizados. Se realizarán una X^2 en variables dicotómicas y correlaciones de *Pearson* o *Spearman* según sea el caso de su normalidad. Se considerará una significancia estadística $p \leq 0.05$.

5.9 Recursos materiales y financieros

Para llevar a cabo la realización del proyecto de investigación se contó con la infraestructura del Laboratorio de Investigación del Cuerpo Académico Metabologénica

en colaboración con el Laboratorio de análisis Clínicos Innovalab, en la ciudad de Tehuacán.

- La empresa farmacéutica @EXCELTIS proporcionó gratuitamente el suplemento Mioinositol. El alumno costeo su tratamiento con picolinato de cromo la cual debe ser de la empresa General Nutrition Centers (GNC).
- Recursos financieros y materiales fueron sustentados por los fondos del Cuerpo Académico.
- La realización y desarrollo del historial clínico, ginecológicos y antropométricos se otorgaron de manera gratuita para las universitarias que participaron en el estudio de investigación.

5.10 LOGÍSTICA

5.10.1 RECURSOS HUMANOS

Dra. Adriana Nieva Vázquez

- Doctora en Ciencias y tutora de la investigación, experta en Genética y Bióloga Molecular y Celular, certificada en Ciantrioantropometría ISAK nivel I. Asesor en el adiestramiento y capacitación para la obtención, procesamiento y almacenamiento de las muestras bioquímicas de cada paciente. Experticia en el procesamiento y análisis de resultados.

D.C. Julia María Alatorre Cruz

- Doctora en Ciencias con la Licenciatura en nutrición. Egresada del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Apoyo en el diseño del protocolo de investigación y manejo de los tratamientos y seguimientos con suplementación de las pacientes. Experticia en toxicología y efectos antinutritivos de sustancias alimentarias en animales de laboratorio. Experticia en análisis de datos.

NCPSS. Erick Castro Roque

- Pasante de la licenciatura de Nutrición Clínica, encargado de la búsqueda bibliográfica, así como también en la elaboración del protocolo de tesis, realizo la

valoración de sujetos de estudio, participación en la antropometría de cada paciente, captura de datos, análisis de resultados estadísticos y la elaboración del documento final.

LNC. Claudia Valeria Flores Blanco

- Egresada de la licenciatura en Nutrición Clínica de la BUAP, Puebla, certificadas en Cineantropometría ISAK nivel I, apoyo en la estandarización y mediciones de composición corporal mediante antropometría de cada paciente.

5.11 RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Historia clínica con medidas antropométricas (anexo 1).

5.12 TÉCNICAS

ANTROPOMÉTRICAS: Peso (Anexo 5), Estatura (Anexo 5), IMC (Anexo 3), CC (Anexo 3), %GC (Anexo 3, figura 6)

METABÓLICAS: HDL-col, TG, GA, LDL-col, Insulina, HOMA-IR, HbA1c, VAI y LAP (Anexo 4.1)

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

En el Reglamento de la Ley General de Salud en el Título Segundo de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, capítulo I En el artículo 17, se describe que el presente trabajo de investigación científica se clasifica en la categoría: Categoría II Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios.

Las personas que colaboraron en la investigación tuvieron garantía de respeto a los principios de autonomía, beneficencia y justicia, ya que se solicitó personalmente la participación consciente e informada de la población invitada. Se formalizó la inclusión de los pacientes al estudio, mediante la firma de la *carta de consentimiento informado* (Anexo 1) en el entendido de que podrán retirarse del estudio si sus intereses así lo convienen y cuando ellos lo deseen. Además, se mantendrá con los participantes, un clima de respeto y cordialidad durante el desarrollo del estudio +se mantendrá en el anonimato la identidad de dichos participantes y se pondrán a disposición de estos últimos los resultados y datos obtenidos.

El estudio cumplió con:

- El Reglamento de la Ley General en Salud en Materia de Investigación es una investigación de riesgo mínimo.

- Los lineamientos de la Declaración de Helsinki.

- Las normativas del Código de Nuremberg.

- El Instructivo para la operación de la Comisión de Investigación Científica

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

En el estudio realizado se muestra que el 80.4% (n=56) de las estudiantes universitarias presentaron acné (**gráfica 1**). El 85.7% de las estudiantes (n=56) presentaron alopecia, y **en el gráfico 3**, se muestra que el 94.6% de las estudiantes (n=56) presentaron hirsutismo.

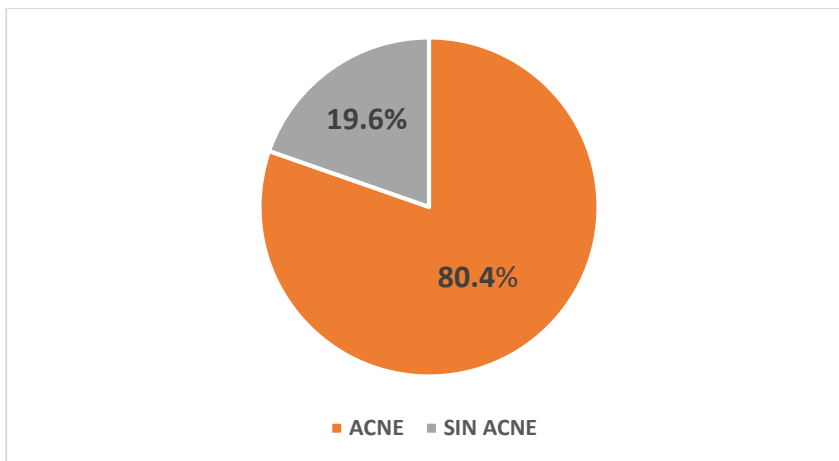


Gráfico 1. Frecuencia de acné en pacientes universitarias con SOP (n=56).

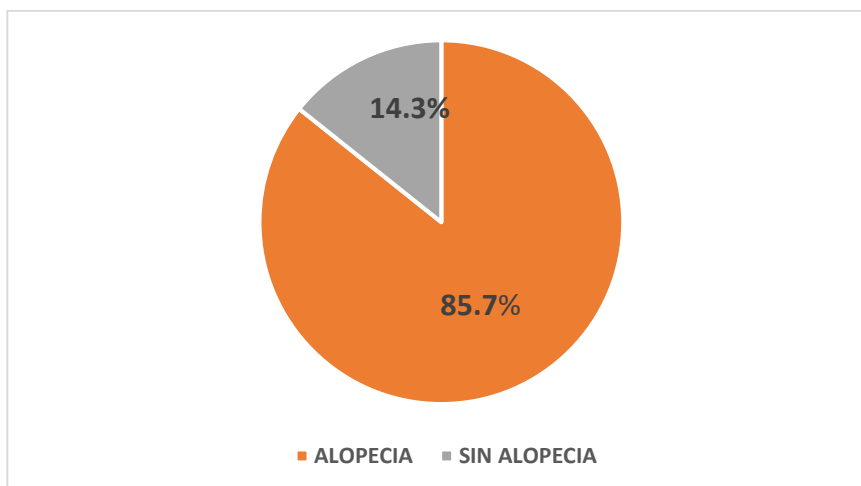


Gráfico 2. Frecuencia de alopecia en pacientes universitarias con SOP (n=56).

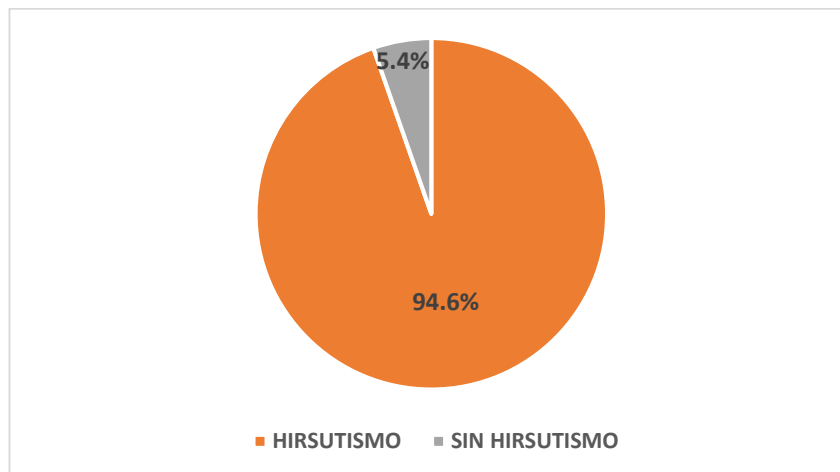


Gráfico 3. Frecuencia de hirsutismo en pacientes universitarias con SOP (n=56).

En el gráfico 4, se muestra el porcentaje de sujetos que presentaron acantosis nigricans, el cual el 61% de las pacientes universitarias del Complejo Regional Sur (n=56) presentaron hirsutismo.

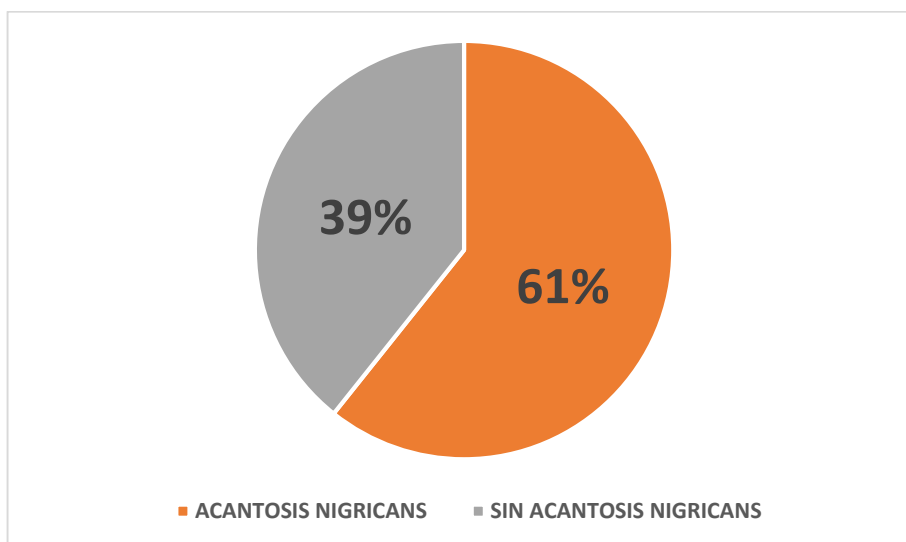


Gráfico 4. Frecuencia de *Acantosis nigricans* en pacientes universitarias con SOP (n=56).

CUADRO 3. Caracterización clínica-metabólico global en universitarias con SOP

VARIABLE	POBLACIÓN GENERAL n = 56 Media ± D. E
Edad (años)	21.95 ±3.72
TAS (mm/Hg)	114.54±8.613
TAD (mm/Hg)	76.39±7.20
Glucosa (mg/dL)	91.93±7.02
Hb1Ac (%)	6.17±0.67
Insulina Basal	10.40±5.73
HOMA IR	2.36±1.34
HOMA B	47.94±32.78
CT (mg/dL)	189.88±29.14
HDL-c (mg/dL)	42.96±12.48
LDL-c (mg/dL)	122.58±24.47
TG (mg/dL)	121.46±62.33
Índice Aterogénico	4.97±2.13

CUADRO 4. Caracterización antropométrica global en universitarias CON SOP

VARIABLE	POBLACIÓN GENERAL n = 56 Media ± D. E
Peso (kg)	64.29±12.41
Estatura (mts)	1.56±0.70
C. Cintura (cm)	82.07±9.46
CCad (cm)	101.36±8.57
IPCiPCa	0.80±0.049
%ACT	47.93±5.55
%GCT	34.47±6.54
GCT (kg)	24.14±9.30
MLG (kg)	43.11±9.43
Nivel De Grasa Visceral	3.76±1.87
LAP	34.39±24.23
VAI	5.62±3.844

CUADRO 5. Caracterización clínico-metabólico en universitarias con SOP en pretratamiento y postratamiento durante 3 meses.

VARIABLE	PRE-TRATAMIENTO n = 10 Media ± D. E	POST TRATAMIENTO n = 10 Media ± D. E	P
CLÍNICO-METABÓLICO			
Edad (años)	23±4.91	23±4.91	
Tas (mm/Hg)	108.73±7.60	108.73±7.06	
Tad (mm/Hg)	75.91±8.60	75.91±8.60	
Glucosa (mg/Dl)	102.91±13.149	91±9.94	0.025
Hb1Ac (%)	6.53±0.47	5.26±4.25	0.001
Insulina Basal	9.10±4.74	8.14±4.25	0.129
HOMA IR	1.21±0.67	1.17±0.99	0.768
HOMA B	108.23±55.72	74.68±31.72	0.069
CT (mg/dL)	191.18±29.19	170.09±26.30	0.049
HDL-c (mg/dL)	40.54±14.01	39.64±12.69	0.966
LDL-c (mg/dL)	131.07±22.05	112.98±25.93	0.044
TG (mg/dL)	102.82±21.26	87.09±39.52	0.044
Índice Aterogénico	5.31±2.07	5.43±3.26	0.934

CUADRO 6. Caracterización antropométrica en universitarias con SOP en pre tratamiento y pos tratamiento durante 3 meses.

VARIABLE	PRE-TRATAMIENTO n = 10 Media ± D. E	POST TRATAMIENTO n = 10 Media ± D. E	P
ANTROPOMÉTRICO			
Peso (kg)	65.98±16.56	64.09±11.81	0.092
C. Cintura (cm)	84.04±9.26	81.57±4.32	0.140
CCad (cm)	102.40±10.24	100.17±6.58	0.212
%ACT	45.46±7.25	50.23±4.60	0.408
%GCT	35.84±6.80	34.30±3.90	0.402
MLG (kg)	45.70±7.97	39.60±6.08	0.218
Nivel De Grasa Visceral	4.92±2.31	3.0±0.0	0.295
LAP	31.03±13.10	22.19±7.09	0.039
VAI	4.65±1.81	4.27±2.62	0.405

Discusión de resultados

El hiperandrogenismo es una de las causas más frecuentes en pacientes con SOP, y se caracteriza por una excesiva producción de andrógenos ováricos (hiperandrogenismo) que ocasiona una alteración en la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotrópica (GnRH). Por lo tanto, una liberación anormal de GnRH conduce a mayor producción de LH y una limitada producción de FSH, por lo que el exceso androgénico conduce a la aparición de alteraciones metabólicas (RI, Hiperinsulinismo) (Editorial, 2020).

Andrés., E y col. en el 2017, reportaron que en la patogenia con SOP existe un exceso de andrógenos que predispone al depósito de tejido adiposo, de tejido graso abdominal y visceral y esto favorece a mayor producción de andrógenos denominado “hiperandrogenismos ováricos o suprarrenal”. Se ha reportado que dicho hiperandrogenismo ocasiona indirectamente la RI o hiperinsulinismo secundario, manifestándose clínicamente en la piel, como acné, alopecia o hirsutismo. (Editorial, 2020).

Bhattacharya., SM y col. en el 2010 realizaron un estudio en mujeres con SOP, en edad reproductiva, y se reportó que del 14-25% de la población manifestó acné, siendo una de las características clínicas más predominantes en pacientes con SOP. Con respecto a nuestro estudio se encontró que en el 80.45% presentó esta característica clínica, sin embargo, es importante mencionar que el acné es un proceso que puede ocurrir de forma más temprana en mujeres más jóvenes comparado a adultas, lo cual puede explicar las diferencias de frecuencia encontradas a lo reportado, considerando que la mayoría de los estudios se ha realizado en mujeres mayores de 40-60 años. Bhattacharya., SM y col. en el 2010, reporta que el acné es un signo clínico que puede ser considerado de manera temprana para la evolución y afectación de la enfermedad del SOP, considerándose como un desorden inflamatorio piloso y alteración en la glándula sebácea.(Editorial, 2020)

Se sabe que otro factor clínico de la enfermedad del SOP es la alopecia, estudios realizados por Cela E y col. en el 2003, realizado en 89 pacientes

venezolanas, reportaron que el 67% de las mujeres presentaron alopecia androgénica, al respecto en nuestro estudio encontramos un porcentaje mayor (85.7%) de pacientes con alopecia, lo cual podría sugerir un aumento de andrógenos en sangre, sin embargo, en nuestro estudio la limitación que se tiene es que no fue posible realizar esa determinación. Por otra parte, estudios realizados por Azziz R y col. en 2009 reportan que existe escasa correlación entre la alopecia y el hiperandrogenismo, debido a la sensibilidad de piel y folículos que varía entre personas, siendo así un signo que no se ha establecido exactamente su relación con el SOP, pero sí con la presencia de tumores ováricos o suprarrenales, benignos o malignos productores de andrógenos y síndrome de Cushing, por lo que podría concluirse que no es un factor clínico tan relevante que se relacione con la predisposición a SOP. (Lauren, 2019; Unfer et al., 2017)

Se ha reportado que un signo característico del SOP es el hirsutismo el cual toma relevancia clínica debido a la anovulación crónica. Un estudio realizado por Wild RA, y col. en el 2010 reportaron que entre el 65-75% presentan hirsutismo, consecuencia de un exceso de andrógenos o un aumento de la sensibilidad del folículo a los andrógenos. Al respecto, en nuestro estudio encontramos que un 94.6% presentó hirsutismo, siendo un porcentaje mayor a lo reportado, por lo que este signo clínico podría deberse a un aumento del tamaño de los ovarios debido a una hiperplasia o de las células tecales con luteinización. Estudios demuestran que la glándula pituitaria está altamente sensibilizada a la Gn-RH, que responde a un aumento en la liberación de forma pulsátil de LH. La hipersecreción de LH está y existe una relación LH/FSH elevada. Las altas concentraciones de LH estimulan al ovario para la producción exagerada de andrógenos (androstenediona y testosterona) en el tejido estromal y estos serán convertidos a nivel periférico en estrona y estradiol. Las concentraciones elevadas de estrógenos sensibilizan a la hipófisis, por lo que la GnRH hace que en la hipófisis se elabore y segregue hormonas como LH y FSH. Así mismo, se ha reportado que la hipersecreción de andrógenos disminuyen la producción y concentración de la SHBG y, como consecuencia, los andrógenos y estrógenos libres se incrementan en el plasma. Por

lo anterior el hirsutismo es un signo relevante en mujeres con SOP jóvenes y en edad reproductiva. (Sánchez, 2019; Velázquez, 2011).

Un signo clínico, que puede estar relacionado con el pronóstico de la enfermedad de SOP es la manifestación dermatológica denominada *acantosis nigricans*. La *acantosis nigricans* (acanto, del griego espina y nigricans, del latín, que reconvierte en negro) es definida como un trastorno dermatológico caracterizado por un aumento de la pigmentación e hipertrofia de la piel, manifestada por el oscurecimiento y endurecimiento de la piel en distintas partes del cuerpo como cuello, axila e ingle (Velazquez.2011). En estudios realizados por Arévalo Monter y col. en el 2017 reportaron que en pacientes con obesidad y *acantosis nigricans*, indican estados de RI, siendo la RI un espectro clínico clásico de una mujer con SOP, ya que la distribución de tejido adiposo también está relacionada con el patrón androgénico, caracterizado por un aumento de tejido graso en el muslo y el tronco en pacientes con obesidad, mientras que en las pacientes delgadas, el depósito es en las vísceras abdominales (Editorial, 2020). Por consiguiente, en nuestro estudio se encontró que un 61% de las pacientes presentan *acantosis nigricans* siendo un aspecto clínico relevante del hiperandrogenismo, relacionado con enfermedades como obesidad, DT2, Prediabetes, Síndrome Metabólico o dislipidemias.

El SOP es uno de los trastornos endocrinos más prevalentes que aumenta el riesgo de hipertensión arterial, disfunción endotelial, estados protrombóticos, esteatosis hepática, apnea obstructiva del sueño y enfermedades cardiovasculares. Se reporta que del 10-25% de la población en general presenta RI e hiperinsulinemia, siendo que en mujeres con SOP lo cursan entre el 40-75% de las pacientes, de ahí su importancia. Gilda, y Col. en el 2019 reportan que muchas veces es posible hacer el diagnóstico de RI antes de que aparezcan elementos clínicos o alteraciones bioquímicas. La RI es caracterizada por la disminución de la función biológica de la insulina y como consecuencia de las altas concentraciones de insulina, se incrementan el tamaño de los ovarios. También se ha reportado que existe un aumento de los andrógenos (hiperandrogenismo) y una disminución de las concentraciones de SHBG, de la proteína transportadora de factores de crecimiento

insulinoide (IGF-I y II), aumento de las de andrógenos libres y del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). Un aspecto que surge al momento de evaluar la RI es el punto de corte, siendo muy variable debido al tipo de población a evaluar. Para el caso de población Mexicoamericana el punto es de 2.15, con una sensibilidad de 0.616 (61.6%) y especificidad de 0.778 (77.8%). Rivero et al., 2012, reportan que el 44.8% de las pacientes con SOP presentan RI. En nuestro estudio, la población con SOP presentó 17.9% RI, el cual representa ser un porcentaje menor a lo reportado esto puede ser explicado porque nuestra población son mujeres jóvenes (Rivero et al., 2012).

Se sabe que SOP condiciona a un aumento de riesgo relativo de 5-10 veces de desarrollar DT2. En el estudio de Celik y col. en el 2014 realizó un seguimiento de 84 mujeres Turcas con SOP durante una media de 2,6 años, demostrando que las pacientes con glucemia basal alterada tenían una incidencia anual de 4,5% de pasar a Intolerancia Oral a Glucosa. Las mujeres que ya tenían Intolerancia Oral a Glucosa el 33% desarrolló diabetes mellitus tipo 2 en el tiempo que duró el estudio, lo cual implica una incidencia anual del 10,4% con mujeres con SOP. (del Tirado et al., 2014). En nuestro estudio se obtuvo que acuerdo a la ADA, la glucosa basal fue normal en nuestros pacientes con SOP, sin embargo; se recomendó la inclusión de la HbA1c para el diagnóstico inicial de diabetes, demostrando que en nuestra población de estudio, el 17.8% se le diagnosticó prediabetes, un estado que predispone a un alto riesgo de desarrollar DT2 (del Tirado et al., 2014).

Las mujeres con SOP también muestran un perfil cardiovascular característico del SM o de RI “obesidad, dislipidemia, hipertensión arteria, hiperinsulinismo” y un estado protrombótico, lo cual provoca una condición de mayor riesgo de desarrollar DMT2 y enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, el hiperandrogenismo, aunado a una anovulación y la RI afectan el metabolismo de lípidos en el SOP, resaltando un patrón aterogénico, caracterizado por aumento de los TG, disminución de HDL-c y aumento de LDL-c. Este patrón de lípidos es similar con respecto a pacientes con DMT2, y esto se debe principalmente a la RI, que inhibe la capacidad de la insulina para suprimir la lipólisis, lo que aumenta la movilización de los ácidos grasos libres del tejido adiposo. Por lo tanto, el aumento

de ácidos grasos libres en el hígado y la resistencia hepática a la insulina conlleva a alteraciones en la síntesis y catabolismo de lipoproteínas de muy baja densidad (Fermín et al., 2016). En nuestra población de estudio se encontró que las mujeres con SOP, presentaron HDL disminuidas y LDL aumentadas. Por lo tanto, se confirma el estudio realizado por Azziz R y col. en el 2006 en el que reportan que las alteraciones lipídicas, unidas a otros factores de riesgo que con frecuencia se relacionan con el desarrollo del SOP, aumentan la prevalencia de padecer enfermedades cardiometabólicas en estas pacientes; sin embargo, no está claro o definida la evolución de estos trastornos a mediano y largo plazo, y en el caso de la mortalidad por enfermedad cardiovascular. No obstante, se considera de gran importancia la intervención temprana de estas pacientes el cual tendría un impacto muy positivo en la disminución del riesgo cardiovascular al cual están sometidas, justificando así la evaluación metabólica en mujeres con SOP para indicar las medidas terapéuticas no sólo desde el punto de vista hormonal y de fertilidad, sino también desde el aspecto metabólico (Fazelian et al., 2017).

Debido a un alto índice en la población femenina y la asociación con desórdenes metabólicos, en específico en el desarrollo del SOP el cual es de gran interés en la clínica. En Latinoamérica, la enfermedad cerebrovascular (ECV) es una de las principales causas de muerte. En nuestro país, la OMS ha reportado que la ECV representa un índice de 35% de las causas de muerte, siendo la principal causa al compararse con muertes por cáncer, enfermedades respiratorias e infecciosas, entre otras. Así pues, actualmente, se reconoce la RI como un factor independiente de riesgo para desarrollar ECV. Por lo tanto, investigar su presencia en una población de mujeres jóvenes puede facilitar la aplicación de terapias preventivas que disminuyan en el futuro el desarrollo de patologías cardiovasculares. Estudios desarrollados por DeFronzo y col. en 1979 propusieron un método para evaluar RI llamado Clamp euglocémico-hiperinsulinémico, aunque no se utiliza en la práctica clínica cotidiana por su elevado costo y engorroso para su realización, por lo que se han implementado recientemente índices alternativos para identificar RI como herramientas de gran interés, eficientes y de bajo costo para el sistema de salud. Entre ellas, el producto de acumulación lipídica, (lipid accumulation product, LAP), y

el índice de adiposidad visceral, (visceral adiposity Index, VAI). Tanto LAP como VAI son modelos matemáticos que involucran parámetros antropométricos y metabólicos: circunferencia de cintura (CC) y triglicéridos (TG), en el caso de LAP se utiliza el índice de masa corporal (IMC), CC, TG y HDL-c, en el caso de VAI, resultando en marcadores sensibles de la cantidad de grasa visceral y del estado de la función adipocitaria (Gamez et al., 2016). Las pacientes con SOP suelen presentar patrones de distribución de grasa alterados, siendo prevalente la grasa de distribución central con un patrón androgénico, por lo que el uso de marcadores que contemplen dichas perturbaciones del sistema adipocitario sería de gran interés (Bravo, 2002; Gamez et al., 2016).

El uso de LAP y VAI demostró que en nuestra población de estudio existe una acumulación lipídica alta, al respecto Gámez y col. en el 2016 en una población de Argentina, reportan que tanto LAP como VAI son marcadores de ECV y RI en mujeres jóvenes con SOP de etnicidad mixta, en edad reproductiva temprana, demostraron que tanto VAI como LAP, son buenos marcadores que permiten evaluar RI y ECV (Gamez et al., 2016).

Por otra parte, existen diversos tratamientos para pacientes con SOP, al respecto en nuestro estudio sugerimos una suplementación de picolinato de Cromo 200 µg y Mioinositol 600 mg con una duración de 3 meses. Con respecto al Picolinato de Cromo se ha observado en estudios realizados por Lucidi RS y col. en el 2005 realizaron un estudio piloto en pacientes con SOP, en el que se llevó a cabo una administración con suplementación diaria de 200 µg de Cr durante tres meses, las mujeres con SOP mostraron una mejor tolerancia a la glucosa, sin embargo, se demostró que tras el tratamiento no hubo efectos en la función reproductiva, ni alteraciones hormonales como LH, FSH y SHBG (Günalan et al., 2018), en el presente estudio realizado no se pudo valorar el perfil hormonal (LH, FSH y SHBG) debido a que el estudio se llevó a cabo en estudiantes universitarias con un estatus bajo, por lo que no pudieron solventar los estudios especializados, por lo que se considera que sería importante implementar en un futuro a fin de que se pueda valorar las alteraciones hormonales en mujeres jóvenes, sin embargo a pesar de no contar con el perfil hormonal se observó una disminución de los niveles glucosa

valorados mediante HbA1. Así mismo Jamilian., M y col. en 2015 reportaron un estudio en el que participaron 64 mujeres con SOP, tras una suplementación diaria de 200 µg de cromo durante 8 semanas reportando una disminución significativa en los niveles de insulina séricos, HOMA-IR, HOMA-β, CT, TG, LDL-c, (Günalan et al., 2018). En el presente estudio se observó una reducción en los niveles CT, TG y LDL-c, así como también en HOMA-IR y HOMA-β, aunque no fue significativa, probablemente debido a que el tamaño de muestra es pequeño y no permitió ver la diferencia de esas variables, así el tiempo del tratamiento y seguimiento fue muy corto y probablemente no logró verse el efecto farmacológico.

Por otra parte, Monastra., G y col. en el 2017 reportaron la implicación del Inositol en el inicio y desarrollo del SOP, entre ellos, el MI es el más abundante, que regula la ingesta y la disponibilidad de glucosa, mientras que DCI controla la síntesis de glucógeno. Se sabe que, el MI está implicado en la captación de glucosa y la señalización de FSH; mientras que DCI participa en la síntesis de andrógenos inducida por insulina, es así como se ha demostrado que en estudios que el MI como el DCI son necesarios para asegurar el correcto metabolismo de la glucosa en respuesta a la insulina. En condiciones fisiológicas, la reserva intracelular de inositol en los ovarios humanos es aproximadamente el 99% del MI, mientras que la DCI es la parte restante (Gateva et al., 2018). En el presente estudio las estudiantes con SOP tratadas con picolinato de cromo (200 µg) y MI (600 mg), durante tres meses obtuvieron disminuciones significativas en glucosa sérica ($p=0.025$), Hb1Ac ($p=0.001$), CT ($p=0.049$), TG ($p=0.044$) y LDL-c ($p=0.044$).

Así mismo se ha reportado que la suplementación de Cr en pacientes con SOP, tienen una pérdida peso después de 12 a 16 semanas de suplementación, acompañado de una dieta hipocalórica y alta en fibra en paciente con sobrepeso y obesidad para tener resultados significativos. Sin embargo, los reportes indican que la efectividad del tratamiento depende de la condición patológica presente en cada individuo, del tiempo de tratamiento y de la biodisponibilidad farmacológica interindividual. Nuestros resultados muestran cambios en el peso, circunferencia cadera y cintura, pero no de forma significativa, lo que pudiera ser explicado porque las estudiantes no se les dio un seguimiento más de 3 meses, de acuerdo con lo

que reporta la literatura. Desafortunadamente, hasta ahora no ha habido informes científicos que demuestren la eficacia de los suplementos con Cr en la disminución del contenido de tejido adiposo y aumento de la masa muscular. Los estudios realizados en suplementación con Cr en personas con sobrepeso y obesidad reportan que existen un pequeño número de estudios con protocolos adecuados, es decir alta heterogeneidad de tipos de intervención y tamaños de muestra (Piotrowska et al., 2019). Por otra parte, en estudios realizados por AD Genazzani y colaboradores en 2008, reportaron que, en pacientes búlgaros, la suplementación con MI (400mg), no hubo cambio significativo en el IMC, aunque si hubo una diferencia significativa en LH plasmática, prolactina, testosterona, niveles de insulina y LH / FSH y la sensibilidad a la insulina mejoró significativamente después de 12 semanas de tratamiento (Gateva et al., 2018).

Sin embargo, en nuestro estudio realizado obtuvimos un parámetro antropométrico significativo el cual es LAP con una ($p= 0.039$), por lo que se obtuvo una reducción en grasa abdominal, obtenido dicho parámetro mediante una ecuación entre Cc en (cm) $-58 \times TG$ (mg/dL) dos medidas seguras y económicas que tienden a aumentar con la edad, que por interpretación nos da como resultados los cambios anatómicos y fisiológicos asociados con la sobreacumulación de lípidos, aunado a una reducción de padecer consecuencias metabólicas complejas como la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la RI, que finalmente promoverá el desarrollo de DMT2. La importancia de obtener el parámetro de LAP es cuantificar la acumulación de lípidos en un entorno específico puede representar ciertos riesgos fisiológicos y puede ayudar a los investigadores a comprender mejor el papel del tejido adiposo en la fisiopatología de las enfermedades y su valor para predecir el riesgo de aparición de la enfermedad cardiovascular (İlhan & Yıldızhan, 2019)

CONCLUSIONES.

- **En el Perfil clínico**, la población de estudio presento hiperandrogenismo caracterizado por **acné, alopecia, hirsutismo y acantosis nigricans**.
- **En el perfil antropométrico la población de estudio presentó un incremento en Cc., Ccad., %GC, peso**, parámetros predictores que pueden conducir a la aparición de comorbilidades.
- El tratamiento con CrP y MI tuvo efecto en la disminución de variables **metabólicas como: glucosa sérica, Hb1Ac, CT, TG y LDL-c así como también en las medidas antropométricas: Cc. y Ccad.**
- El tratamiento con CrP y MI se demostró que tuvo un impacto en las variables: clínica-metabólicas (glucosa sérica, Hb1Ac, CT, TG y LDL-c) así como también en lo antropométrico (Cc., Ccad y LAP).
- El tratamiento con CrP y MI tuvo efecto significativo en la **disminución de LAP**, por lo que puede ser un indicador idóneo de bajo costo para sectores de salud y para prevención de enfermedades cardiovasculares.
- El tratamiento con CrP y MI tuvo efecto positivo en la regulación del ciclo **menstrual**.
- **PERSPECTIVAS**
- Aumentar el tamaño de la muestra para poder confirmar con claridad dichos hallazgos.
- Valorar el perfil hormonal de la población con SOP.
- La duración del tratamiento con CrP y MI se prolongue en la población con SOP

CAPÍTULO V

ANEXOS

1. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO CLÍNICO DE INVESTIGACIÓN



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA
COMPLEJO REGIONAL SUR



Nombre:

No. de Folio:

Fecha: / /

Usted está siendo invitado a participar en un estudio clínico. Las autoridades de salud correspondientes requieren que usted sea informado de la manera más completa posible sobre la naturaleza, propósito y riesgos que implica el desarrollo del presente estudio. Es importante que usted lea completamente este documento, y aclare con el responsable todas las preguntas que tenga, antes de aceptar participar en el estudio.

OBJETIVO GENERAL: Evaluar el efecto del mioinositol y picolinato de cromo en el perfil clínico, antropométrico y metabólico en universitarias con Síndrome de Ovario Poliquístico del Complejo Regional Sur, BUAP.

PARTICIPACIÓN: Se me ha explicado que mi participación es para poder evaluar mi estado clínico, nutricional para determinar si poseo algún factor de riesgo para enfermedades crónicas degenerativas o Posible Síndrome de Ovario poliquístico, por lo que implica el responder a varias encuestas, será sometido a toma de signos vitales, mediciones antropométricas y ultrasonido para lo cual me presentaré en tiempo y forma a todas las citas establecidas y en las condiciones indicadas para cada procedimiento. Para el asesoramiento del tratamiento relacionado a Síndrome de Ovario Poliquístico, acudir puntualmente a todas y cada una de las pláticas individuales o grupales y seguiré las indicaciones de dichas pláticas. Además de lo anterior, estoy consciente de que los estudios de laboratorio clínicos que se requieren para mi evaluación metabólica tienen un costo que serán asumidos por el participante mismo que lo hace de forma voluntaria para aportar más información a mi valoración clínica, teniendo como beneficio consulta clínica, asesoramiento, antropometría, y ultrasonido de forma gratuita, así como seguimientos. Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: el tiempo necesario para ser sometido a las encuestas nutricias, mediciones antropométricas, y ultrasonido. Me comprometo a contestar con veracidad todas y cada una de las preguntas relacionadas con el protocolo de investigación. Entiendo que, de no concluir el protocolo, o de establecerse algún criterio de eliminación durante mi participación, será eliminado del protocolo. El responsable del proyecto me ha explicado que, de existir algún criterio de eliminación, que ponga en peligro mi salud, se me dará a conocer, de manera verbal, individual y en total confidencialidad; se me explicará la posible causa y se me orientará para la búsqueda de ayuda profesional. Con lo cual se dará por finalizada mi relación con el proyecto de investigación. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte mi estancia en la facultad. El coordinador del proyecto me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

CONFIDENCIALIDAD: Se garantiza a los encuestados la confidencialidad de la información que proporcionen; que los datos obtenidos de ellos, no podrán comunicarse, en ningún caso en forma nominativa o individualizada, pudiendo ser divulgados de esta manera en eventos científicos y en publicaciones.

CONSENTIMIENTO:

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

Nombre y Firma del participante

Nombre y Firma del testigo

He explicado al sujeto de investigación la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar la presente investigación y me apego a ella.

D.C. Adriana Nieva Vázquez
Investigador responsable

2. HISTORIA CLÍNICA



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA
COMPLEJO REGIONAL SUR



No. de Folio: Fecha: / /

NOMBRE:	
EDAD:	
EXPEDIENTE COMPLETO: <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO	
FALTA: _____	
CARRERA: _____	GRADO: _____

REPORTE DE LABORATORIOS

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS			
HDL-ool (mg/dl)	TG (mg/dl)	Índice TG /colesterol HDL	GA (mg/dl)
LDL-ool (mg/dl)	Insulina (mg/dl)	HOMA-IR	HbA1c(%)
Observaciones: _____ _____ _____			

ANÁLISIS GINECOLÓGICO

Ciclo menstrual <input type="radio"/> Regular <input type="radio"/> Irregular ¿Cuántos días? _____			
Dismenorrea <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO			
<input type="radio"/> Leve	<input type="radio"/> Moderada	<input type="radio"/> Severa	
Grado	Síntomas sistémicos	Analgesia	Interrupción de actividades
I - Ligero	Ninguno	Raramente requerida	Raramente afectada
II - Moderado	Pocos	La requiere	Afectada en ocasiones
III - Intenso	Presentes siempre	Pobre efecto	Siempre afectada

REPORTE DE USG

Tipo USG: <input type="radio"/> Endovaginal <input type="radio"/> Pélvico		
Número de folículos	Medida de los folículos	Volumen Ovárico
Observaciones: _____ _____ _____		

MEDICAMENTO S

CIPROTERONA	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO
INOBITOL	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO
METFORMINA	<input type="radio"/> 500mg/12hrs x 1 mec <input type="radio"/> 500mg/12hrs x 3 meces <input type="radio"/> 850mg/12hrs x 1 mec

ANTROPOMETRIA

PESO	
TALLA	
CIRCUNFERENCIA DE CARPO	
CIRCUNFERENCIA DE CINTURA	
CIRCUNFERENCIA DE CADERA	
ICC	
%GCT	

3. PROCESOS ANTROPOMÉTRICOS

Procedimiento para realizar mediciones antropométricas.

- Se explicó los detalles básicos de las mediciones que se realizaron y el objetivo del estudio.
- Se completó el procedimiento necesario relacionado con el consentimiento informado.
- Se realizó un examen físico general para determinar algunas condiciones que introduzcan variación en las mediciones como edema o falta de algún segmento corporal
- Se pidió a las pacientes contar con ayuno de mínimo 8 horas

Procedimiento para la persona a la que se le realizarán las mediciones antropométricas (Figura 6).

- Vestir ropa ligera (pantalón corto o bañador de 2 piezas) que no dificulte las posiciones y movimientos necesarios para la realización de las mediciones.
- No portar accesorios que entorpezcan o introduzcan variación en las mediciones (monedas, llaves, espejuelos, anillos, relojes, cadenas, pulseras y semejantes).
- No portar zapatos ni calcetines (medias, calcetas).

Procedimiento relacionado con la persona que realizará las mediciones antropométricas.

- Poseer conocimientos teóricos y prácticos sobre antropometría en general y sobre las mediciones antropométricas que se realizan.
- Guardar distancia prudencial por respeto a la persona examinada.
- Por convención internacional, todas las medidas se realizaron en el lado derecho del cuerpo. Antes de comenzar se marcarán, con lápiz demográfico, los puntos anatómicos que servirán de referencia para la toma posterior de medidas.
- En la realización de marcas y medidas antropométricas se siguió una secuencia (arriba abajo o viceversa).
- Las técnicas y anotaciones deben ser homogéneas en todas las personas a las que se realizarán las mediciones, por lo que se recomienda el número menor de personas para realizar las mediciones.
- Posición anatómica para la realización de las mediciones antropométricas (Posición "Cineantropométrica", "de atención antropométrica" o "estándar erecta").
- De pie (bipedestación), postura erguida y vista al frente, con la cabeza y los ojos dirigidos hacia el punto de fijación, las extremidades superiores relajadas a lo largo

- del cuerpo con los dedos extendidos, apoyando el peso del cuerpo por igual en ambas piernas, los pies con los talones juntos formando un ángulo de 45°.
- En esta posición las palmas de las manos se colocaron tocando ligeramente la parte lateral de los muslos, a diferencia de la posición anatómica tradicional en que las palmas están colocadas hacia el frente, para procurar la comodidad de la persona. (Figura 8)
- Las mediciones antropométricas como peso, IMC, %GC se realizaron mediante la *Báscula FitScan Segmental Body Composition Monitor BC-545-F*. La determinación de talla se hizo a través del *estadiómetro SECA213, CC*, Coad se realizaron con la *cinta metálica Luckin*.

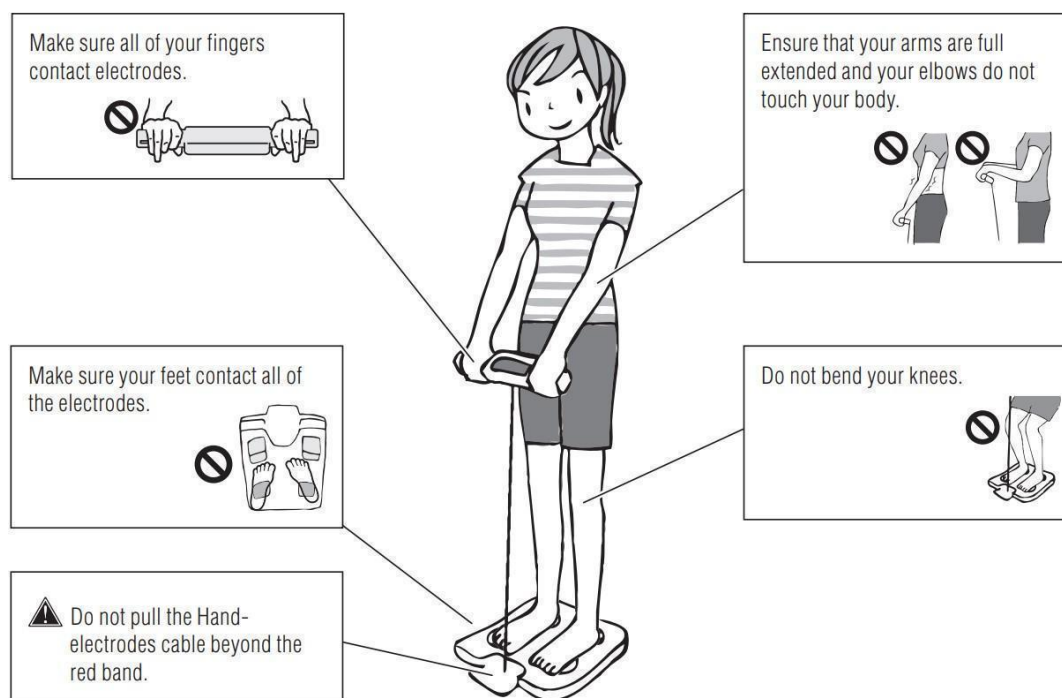


Figura 8. Posición y guía para obtención de IMC, peso, %GC y ACT

4. PROCESOS METABÓLICOS

4.1. VAI Y LAP

- Índice de adiposidad visceral y productos de acumulación lipídica (LAP)

Productos de acumulación lipídica y riesgo cardiovascular

La obesidad central está relacionada a una mayor alteración del perfil metabólico en comparación con la obesidad mórbida. La grasa acumulada a nivel abdominal está constituida por tejido visceral y tejido adiposo subcutáneo; así pues la grasa visceral la que está más fuertemente correlacionada con factores de riesgo cardiovascular, enfermedad metabólica que la grasa subcutánea. (Zhang et al., 2019) Sin embargo el exceso lipídico de un individuo está caracterizado por un abdomen agrandado y una elevación de triglicéridos, lo que da como resultado que los lípidos disponibles han excedido la capacidad del individuo para amortiguar y almacenar de manera segura esta forma principal de energía obtenida. (Zhang et al., 2019) En consecuencia la sobreacumulación de lípidos ectópicos o grasa hepática causan consecuencias metabólicas complejas como la enfermedad del esteatosis hepática y la RI, que finalmente se desarrollara DMT2. (Yan et al., 2019) Estudios realizados por Khan et al., 2005 propusieron un nuevo marcador con el nombre de Producto de Acumulación de Lípidica por su abreviación (LAP: Lipid Products Accumulation), el cual consiste en la acumulación total de lípidos en el cuerpo, para predecir síndrome metabólico en adultos. (Kahn, 2005) En cuanto a la definición y cuantificación de la acumulación de lípidos en un entorno específico puede representar ciertos riesgos fisiológicos y puede ayudar a los investigadores a comprender mejor el papel del tejido adiposo en la fisiopatología de las enfermedades y su valor para predecir el riesgo de aparición de la enfermedad cardiovascular. (Zhang et al., 2019) LAP consiste en combinar medidas de cc y niveles de TG en ayunas dos medidas seguras y económicas, que tienden a aumentar con la edad, lo que refleja los cambios anatómicos y fisiológicos asociados con la sobreacumulación de lípidos. Así pues LAP consiste en una ecuación el cual se calcula mediante las siguientes fórmulas (Vieira et al., 2015): Hombres [(circunferencia de cintura (cm) -65) x TG (mg/dl)] Mujeres [Cc en (cm) -58] x TG (mg/dl). (İlhan & Yıldızhan, 2019; Silveira Adriano et al., 2014)

- Índice de adiposidad visceral (VAI)

El índice de adiposidad visceral conocido que la obesidad no es una condición necesaria para una expresión de riesgo cardiovascular dado que existe la obesidad metabólicamente saludable en la cual la distribución ginecoide en particular no confiere un riesgo cardiometabólico (Amato & Giordano, 2014). Actualmente, la adiposidad visceral está asociada con el aumento de la producción de adipocinas, actividad proinflamatoria, deterioro a la resistencia a la insulina y el incremento en el desarrollo de diabetes. Por tal razón, se han diseñado alternativas para la valoración indirecta de la adiposidad como el Índice de Adiposidad Visceral por sus siglas (VAI, Index adiposity Visceral). (Britton et al., 2013) VAI consiste en un modelo matemático empírico, específico de género, basado en parámetros antropométricos como el IMC y PC y parámetros funcionales como los niveles de triglicéridos y HDL-c. Además que VAI es un indicativo de la distribución y función de la grasa. Se ha propuesto que a través de un Modelo de Distribución de Adiposidad (MOAD: Model Of Adipose Distribution) creado en base a una ecuación lineal que muestra una fuerte correlación con la masa grasa visceral determinada por resonancia magnética. MOAD para TG y HDL-c, se determinó el VAI con la siguiente fórmula para género masculino $(PC / 39.68 + (1.88 \times IMC) \times (TG/1.03) \times (1.31 / HDL-c))$ y para género femenino $(PC / 36.58 + (1.89 \times IMC) \times (TG/0.81) \times (1.31 / HDL-c))$. (Amato & Giordano, 2014). Por último VAI incluye parámetros físicos y metabólicos que quizás reflejen indirectamente otros factores no clásicos como la producción de adipocinas, el incremento de lipólisis, ácidos grasos libres, que no son demostrados por el índice de masa corporal, la circunferencia de cadera, triglicéridos o c-HDL de forma separada. (Amato et al., 2010). Sin embargo VAI ha demostrado una fuerte correlación positiva con la utilización de glucosa periférica durante la pinza hiperinsulinémica euglicémica y demuestra estar independientemente asociada con eventos cardiovasculares y cerebrovasculares (İlhan & Yıldızhan, 2019; Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. et al., 2003).

5. Definición conceptual y operación de variables

Cuadro variables y escalas de medición

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidades de la escala
CLÍNICO					
Edad	Tiempo que una persona ha vivido.	Años de vida cumplidos al momento de la entrevista.	Cuantitativa	Discreta	Años
TAD	Presión más baja ejercida por la onda de sangre expulsada por la sístole ventricular contra la pared arterial	Último ruido de korotkoff	Cuantitativa	Discreta	milímetros de mercurio mm/Hg
ANTROPOMÉTRICO					
Estatura	Distancia que existe entre el vertex y el plano de sustentación	Estatura en cm, en posición recta y la cabeza en plano 90° según Frankfort	Cuantitativa	Continua	cm o metros
Peso	Cantidad de materia que contiene un cuerpo	Kilogramos	Cualitativa	Continua y ordinal	Kg
IMC	Índice que estima la composición corporal de un sujeto	Índice que relaciona el peso corporal y la talla en cm	Cuantitativa	Numérica continua	Kg/m ²
Circunferencia de cuerpo	Medición de la circunferencia del cuerpo	Centímetros de circunferencia del cuerpo	Cuantitativa	Continua y ordinal	Centímetros
Grasa corporal	Medida de la composición relativa del cuerpo	% de masa grasa	cuantitativa	Continua	Porcentaje

Circunferencia de cintura CC	Medida de la circunferencia de cintura para valoración de grasa visceral	<80 cm de diámetro considerado saludable	Cuantitativo y cualitativo	Continua	cm y descriptivo o ideal o saludable
Índice Cintura/Cadera	Relación que resulta de dividir el perímetro de la cintura de una persona por el perímetro de su cadera, ambos valores en centímetros	Escala de 0.71-0.85 cm idóneo	Cuantitativo y cualitativo	Continua y ordinal	cm y descriptivo

VAI	Estimación directa del porcentaje de grasa corporal calculado con estatura y perímetro de cintura	Femenino (C. cintura/36.58+(1,86 x IMC) x (TG/0.81) x (1.31/HDL-c)	Cuantitativa y cualitativa	Continua, ordinal	
LAP	Índice de acumulación central de lípidos basada en combinación de Circunferencia de cintura y Triglicéridos	Femenino (C. cintura cm – 58) x TG	Cuantitativa	Continua y ordinal	

METABÓLICOS

Glucosa Basal	Concentración de glucosa en ayuno de 8 horas	Valor de la concentración de glucosa en ayuno de 8 horas mg/dl	Cuantitativa	Discreta	mg/dL
HbA1c	Prueba de hemoglobina glicosilada	Examen de sangre que mide el nivel promedio de glucosa en sangre en los últimos 3 meses	Cuantitativa	Discreta	%
Insulina Basal	Concentración de insulina basal	Obtención por métodos bioquímicos de insulina	Cuantitativa	Discreta	(μ UI/ml)

HOMA-IR	Homeostatic model assessment	índice de resistencia a la insulina	Cuantitativa	Discreta	mmol/L
Colesterol total	Sustancia grasa que se encuentra en las membranas de las células y en el plasma sanguíneo.	Es la cantidad de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad	Cuantitativa	Continua	mg/dL
Triglicéridos	Compuesto químico obtenido al formarse ésteres de los tres grupos alcohol de la glicerina con ácidos, generalmente orgánicos.	son grasas transportadas en la sangre de las comidas que comemos y se miden en cantidades mg/dl	Cuantitativa	Continua	mg/dL
Índice TG/HDLcol	Cociente entre la concentración sérica de TG y HDL-col	Valor resultado de la división de los TG entre el colesterol HDL	Cuantitativa	Discreta	valor

9. BIBLIOGRAFÍA

Alberto Aguilar Salinas, C., Javier Gómez Pérez, F., Lerman Garber, I., Vázquez Chávez, C., Pérez Méndez, Ó., Posadas Romero, C., Alberto Aguilar Salinas Instituto Nacional de Ciencias Médicas Nutrición, C., & Zubirán, S. (2004). Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 12(1), 7–41. <http://new.medigraphic.com/cgibin/resumen.cgi?IDARTICULO=406>

Alberto, J., Reyes, O., & Plancarte, A. A. (n.d.). *BASES MOLECULARES DE LAS ACCIONES DE LA INSULINA**.

Alvarado-Gómez, A., Blanco-Sáenz, R., & Mora-Morales, E. (2002). El cromo como elemento esencial en los humanos. *Rev. Costarric. Cienc. Méd*, 23(1–2), 55–68.

https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-29482002000100006

Armendariz-anguiano, A. L. (2007). *Artemisa*. 18(2), 117–126.

Carlomagno, G., & Unfer, V. (2011). Inositol safety: Clinical evidences. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 15(8), 931–936.

Connections, E., Unfer, V., Facchinetti, F., Orrù, B., Giordani, B., & Nestler, J. (2017). 6:3 647-658 V Unfer A meta-analysis on myo-inositol effect in PCOS Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials.

<https://doi.org/10.1002/1742148> Facchinetti, F., Unfer, V., Giordani, B., & Martínez, L. (2015). Síndrome de ovario poliquístico y complicaciones metabólicas : más allá del exceso de andrógenos. *Revista Chilena de*

Obstetricia y Ginecología, 80(6), 515–519.

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262015000600013

Formoso, G., Baldassarre, M. P. A., Ginestra, F., Carlucci, M. A., Bucci, I., & Consoli, A. (2019). Inositol and antioxidant supplementation: Safety and efficacy in pregnancy.

Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 35(5), 1–14.

<https://doi.org/10.1002/dmrr.3154>

Gateva, A., Unfer, V., & Kamenov, Z. (2018). The use of inositol(s) isomers in the management of polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Gynecological Endocrinology*, 34(7), 545–550. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1421632>

Gonzalez-Uarquin, F., Rodehutsord, M., & Huber, K. (2020). Myo-inositol: its metabolism and potential implications for poultry nutrition—a review. *Poultry Science*, 99(2), 893–905. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2019.10.014>

Günelan, E., Yaba, A., & Yılmaz, B. (2018). The effect of nutrient supplementation in the management of polycystic ovary syndrome-associated metabolic dysfunctions: A critical review. *Journal of the Turkish German Gynecology Association*, 19(4), 220–232. <https://doi.org/10.4274/jtgga.2018.0077>

Hernández, J. R., José Bonete, M., & Martínez-Espinosa, R. M. (2015). Propuesta de una nueva clasificación de los oligoelementos para su aplicación en nutrición, oligoterapia, y otras estrategias terapéuticas. *Nutricion Hospitalaria*, 31(3), 1020–1033. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.3.8325>

İlhan, G. A., & Yıldızhan, B. (2019). Visceral adiposity indicators as predictors of metabolic syndrome in postmenopausal women. *Turk Jinekoloji ve Obstetrik Dernegi Dergisi*, 16(3), 164–168. <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2019.62558>

Lauren, B. M. (2019). Polycystic ovary syndrome: Diagnosis and management. *Nurse Practitioner*, 44(3), 30–35. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000553398.50729.c0>

Lydic, M. L., McNurlan, M., Bembo, S., Mitchell, L., Komaroff, E., & Gelato, M. (2006). Chromium picolinate improves insulin sensitivity in obese subjects with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 86(1), 243–246. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.11.069>

Moreno, M. (2012). Definición Y Clasificación. *Rev. Med. Clin. Condes*, 23(2), 124–128.

Muñoz García, M., Pérez Menéndez-Conde, C., & Bermejo Vicedo, T. (2011). Avances en el conocimiento del uso de micronutrientes en nutrición artificial. *Nutricion Hospitalaria*, 26(1), 37–47. <https://doi.org/10.3305/nh.2011.26.1.4941>

Pechova, A., & Pavlata, L. (2007). Chromium as an essential nutrient: A review. *Veterinarni Medicina*, 52(1), 1–18. <https://doi.org/10.17221/2010-VETMED>

Peralta, C. C. S. (2005). *Hiperandrogenismo ovárico . Valoración clínica y terapéutica*. 32(6).

Pineda, C. A. (2016). Suunnattu maksuton osakeanti. *Med Int Méx*, 30, 1–382. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2014/mim143k.pdf>

Piotrowska, A., Pilch, W., Czerwińska-Ledwig, O., Zuziak, R., Siwek, A., Wolak, M., & Nowak, G. (2019). The Possibilities of Using Chromium Salts as an Agent Supporting

Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Biological Trace Element Research*, 192(2), 91–97. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-1654-5>

Rosenfield, R. L., & Ehrmann, D. A. (2016). The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine Reviews*, 37(5), 467–520. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>

Silveira Adriano, L., Machado Maia, F. M., Ferreira Carioca, A. A., & Tavares Soares, N. (2014). Producto de acumulación lipídica está asociado con glucemia en estudiantes universitarias. *Revista Chilena de Nutricion*, 41(3), 280–283. <https://doi.org/10.4067/S0717-75182014000300008>

Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo., G., Rivera Valbuena, J., Serrano Uribe, R., Villalta Gómez, D., Abbate León, M., Acosta Núñez, L., & Paoli, M. (2003). Revista venezolana de endocrinología y metabolismo. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 15(2), 70–77. http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102017000200002&lang=pt

Vivas, A., & Liliana, M. (2011). SOP fisiopatología en obesas y no obesas 9. *Revista CES Medicina*, 25(2), 169–179. <http://www.redalyc.org/pdf/2611/261122529005.pdf>

Volume, V., & Social, S. (2004). Papel del cromo y del cinc en el metabolismo de la insulina. *Revista Medica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 42(4), 342–352.

Wojciechowska, A., Osowski, A., Józwick, M., Górecki, R., Rynkiewicz, A., & Wojtkiewicz, J.

(2019). Inositols' importance in the improvement of the endocrine–metabolic profile in PCOS. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(22). <https://doi.org/10.3390/ijms20225787>

Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril*. 2002;77(6):1095-105

Rafael H, Mego R, Moromizato P, García W, Rodriguez J. Omental transplantation for type 2 diabetes mellitus: A report of two cases. *Case Rep Clin Pract Rev* 2004; 5: 481-486.

Robert L. Rosenfield, Edward N. Ehrlich, Robert E. Cleary.(1972) Adrenal And Ovarian Contributions To The Elevated Free Plasma Androgen Levels In Hirsute Women.34,9298.

Rosenfield RL, Ehrlich EN, Cleary R. Adrenal and ovarian contributions to the elevated free plasma androgen levels in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1972;34:92–98.

Cirik DA, Dilbaz B. What do we know about metabolic syndrome in adolescents with PCOS

J Turk Ger Gynecol Assoc. 2014;15(1):49-55

Castro AV, Kolka CM, Kim SP, Bergman RN. Obesity, insulin resistance and comorbidities Mechanisms of association. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014;58(6):600-9

Rosenfield RL. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. Pediatrics. 2015;136:1154–1165.

Kirschner MA, Bardin CW. Androgen production and metabolism in normal and virilized women. Metabolism. 1972;21:667–688.

Miller WL, Auchus RJ. La biología molecular, bioquímica y fisiología de la esteroidogénesis humana y sus trastornos . Endocr Rev . 2011; 32 : 81-151.

Rosenfield RL, Ehrlich EN, Cleary R. Contribuciones suprarrenales y ováricas a los niveles elevados de andrógenos plasmáticos libres en mujeres hirsutas . J Clin Endocrinol Metab . 1972; 34 : 92–98.

Miller WL, Tee MK. La regulación postraduccional de la actividad de 17,20 liasa . Mol Cell

Endocrinol . 2015; 408 : 99-106

Magoffin D. Evidencia de que la diferenciación estimulada por hormona luteinizante de células tecal-intersticiales de ovario purificadas está mediada por proteína quinasas dependientes de adenosina 3', 5'-monofosfato dependientes de adenosina tipo I y tipo II .

Endocrinología, John ME, John MC, Boggaram V, Simpson ER, Waterman MR. Regulación transcripcional de genes de esteroide hidroxilasa por corticotropina . Proc Natl Acad Sci USA . 1986; 83 : 4715–4719.)

Jakimiuk AJ, Weitsman SR, Magoffin DA. Actividad de la 5 α -reductasa en mujeres con síndrome de ovario poliquístico . J Clin Endocrinol Metab . 1999; 84 : 2414–2418.

Walters KA, Allan CM, Handelsman DJ. Acciones de los andrógenos y el ovario Biol Reprod . 2008; 78 : 380–389.

Rosenfield RL, Bordini B. Evidencia de que la obesidad y los andrógenos tienen efectos independientes y opuestos sobre la producción de gonadotropinas desde la pubertad hasta la madurez . Brain Res . 2010; 1364 : 186-197

Foecking EM, Szabo M, Schwartz NB, Levine JE. Consecuencias neuroendocrinas de la exposición prenatal a andrógenos en la rata hembra: ausencia de picos de la hormona luteinizante, supresión de la expresión del gen del receptor de progesterona y aceleración del

generador de pulsos de la hormona liberadora de gonadotropinas . Biol Reprod . 2005; 72 : 1475–1483

Nicoletti I, Filipponi P, Fedeli L, Santori PA, Santeusanio F. Efecto de los estrógenos y la progesterona sobre la liberación de gonadotropina y prolactina en un paciente con insensibilidad a los andrógenos . Obstet Gynecol . 1981; 58 : 527–532

Wu S, Chen Y, Fajobi T y col. La desactivación condicional del receptor de andrógenos en gonadótropos revela roles cruciales para los andrógenos en la síntesis y aumento de gonadotropinas en ratones hembra . Mol Endocrinol . 2014; 28 : 1670–1681.

Nakamura Y, Gang HX, Suzuki T, Sasano H, Rainey WE. Cambios suprarrenales asociados con la adrenarquia . Rev Endocr Metab Disord . 2009; 10 : 19-26.

Biason-Lauber A, Zachmann M, Schoenle EJ. Efecto de la leptina sobre las actividades enzimáticas del CYP17 en las células suprarrenales humanas: nueva información sobre el inicio de la adrenarquia . Endocrinología . 2000; 141 : 1446-1454

l'Allemand D, Penhoat A, Lebrethon MC, et al. Los factores de crecimiento similares a la insulina aumentan los niveles de ácido ribonucleico mensajero de la enzima esteroidogénica y del receptor de corticotropina y la respuesta esteroidogénica de la corticotropina en células adrenocorticales humanas cultivadas . J Clin Endocrinol Metab . 1996; 81 : 3892–3897

Mowszowicz I, Melanitou E, Kirchoffer M, Mauvais J, P La dihidrotestosterona estimula la actividad 5 α -reductasa en fibroblastos de la piel pública . J Clin Endocrinol Metab . 1983; 53 : 320.

Escanero J. Minerales: Elementos Traza. En: Cocho JA, Escanero JF, Gonzalez Buitrago

JM. Elementos traza: Aspectos Bioquímicos, analíticos y clínicos. SEQC; 1998. 633
Parsons PJ, Barbosa F. Atomic spectrometry and trends in clinical laboratory medicine. Spec Acta 2007 Part B 62: 992-1003.

Escanero JF, Soria MS, Guerra M, et al. Contribución actual de los elementos traza y minerales en medicina. Su papel clínico. Textos docentes: Universidad de Zaragoza. 2013. 166.

Ovies G, Domínguez E, Verdeja OL, Zamora H. Frecuencia y características clínicas, hormonales y ultrasonográficas sugestivas de síndrome de ovarios poliquísticos en un grupo de mujeres con síndrome metabólico. Rev Cuban Endocrinol. 2008 [citado 3 Jul

2015];19(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532008000100004

Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, LermanGarber I, Vázquez-Chávez C, Pérez-Méndez O, Posadas-Romero C. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Rev Endocrinol Nutr.* 2004;12(1):741

De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991;14(3):173-94.

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.

Cohen MD, Kargacin B., Klein CB, Costa M. (1993): Mecanismos de carcinogenicidad y toxicidad del cromo. *Revisión crítica en toxicología*, 23, 255–281.

Monastra G, Unfer V, Harrath AH, et al. Combining treatment with myo-inositol and D-chiroinositol (40:1) is effective in restoring ovary function and metabolic balance in PCOS patients. *Gynecol Endocrinol* 2017;33:1–9.

Sun TH, Heimark DB, Nguyen T, et al. Both myo-inositol to chiro- inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;293:1092–8.

Genazzani AD, Prati A, Santagni S, et al. Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:969–73.

PUGLIESE G, TILTON RG, SPEEDY A, SANTARELLI E, EADES DM, PROVINCE MA, KILO C, SHERMAN WR, WILLIAMSON JR. Modulation of hemodynamic and vascular filtration changes in diabetic rats by dietary myo-inositol. *Diabetes* 1990; 39: 312-322. 12)

COPPEY LJ, GELLETT JS, DAVIDSON EP, DUNLAP JA, YOREK MA. Effect of treating streptozotocin-induced diabetic rats with sorbinil, myo-inositol or aminoguanidine on endoneurial blood flow, motor nerve conduction velocity and vascular function of epineurial arterioles of the sciatic nerve. *Int J Exp Diabetes Res* 2002; 3: 21-36.

Lagana AS, Barbaro L, Pizzo A. Evaluation of ovarian function and metabolic factors in women affected by polycystic ovary syndrome after treatment with D-ChiroInositol. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2014.

Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic disease. Biochimie. 2013;95:1811-1827. 106.

Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiroinositol in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 1999;340:1314-1320.

D'Anna R, Di Benedetto V, Rizzo P, Raffone E, Interdonato ML. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women. Gynecol Endocrinol. 2012;28:440-442. 119.
Costantino D, Guaraldi C. Ruolo del D-chiroinositolo nelle alterazioni del metabolismo glucidico in gravidanza. Minerva Ginecol. 2014;66:281-291.

Velásquez, Nelson, Fernández, Marianela, & Briñez, Noramaika. (2011). Manifestaciones dermatológicas del síndrome de ovario poliquístico. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 71(4), 265-283. Recuperado en 26 de julio de 2021, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322011000400007&lng=es&tlng=es.