

Efecto de la suplementación con ácidos grasos Omega 3 sobre el índice HOMA en escolares con sobrepeso y obesidad en un consultorio privado de la ciudad de Puebla

Arcos Guzmán, Juan Carlos

2016

<http://hdl.handle.net/20.500.11777/1999>

<http://repositorio.iberopuebla.mx/licencia.pdf>

UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA PUEBLA

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



Efecto de la suplementación con ácidos grasos Omega 3 sobre el
índice HOMA en escolares con sobrepeso y obesidad en un
consultorio privado de la ciudad de Puebla

DIRECTORES DEL TRABAJO

Dra. María Estela Uriarte Archundia
Dr. Froylán González Lara

ELABORACIÓN DE TESIS DE GRADO

Que para obtener el grado de

MAESTRÍA EN NUTRICIÓN CLÍNICA

Presenta

JUAN CARLOS ARCOS GUZMÁN

Índice

RESUMEN	4
Capítulo 1. Planteamiento de la investigación	5
1.1 Planteamiento del problema	5
1.2 Objetivos	6
1.2.1 Objetivo General	6
1.2.2 Objetivos específicos	6
1.3 Justificación	6
Capítulo 2. Marco teórico.....	7
2.1 Resistencia a la insulina en escolares	7
2.1.1 Definición.....	7
2.1.2 Etiología.....	7
2.1.3 Diagnóstico.....	8
2.1.3.1 Índice HOMA.....	9
2.1.4 Características clínicas	9
2.1.5 Prevención y tratamiento	9
2.2 Fuentes de ácidos grasos Omega 3	11
2.2.1 Definición y clasificación	11
2.2.2 Fuentes de AG Ω -3 en la Dieta.....	12
2.2.3 Fuentes de origen animal.....	12
2.2.4 Fuentes de origen vegetal	14
2.3 Efectos de los ácidos grasos omega 3 sobre la resistencia a la insulina.....	15
Capítulo 3. Metodología.....	17
3.1 Características del estudio	17
3.2 Delimitación en espacio y tiempo	17
3.3 Criterios de selección.....	17
3.3.1 Criterios de Inclusión	17
3.3.2 Criterios de exclusión	18
3.3.3 Criterios de eliminación.....	18
3.4 Operacionalización de variables.....	18
3.5 Etapas del proyecto	19
3.5.1 Caracterización antropométrica, bioquímica y dietética de los niños del estudio	19

3.5.2 Diseño tratamiento de suplementación	19
3.5.3 Aplicación del tratamiento de suplementación	20
3.5 Aspectos éticos.....	20
Capítulo 4. Resultados	21
Capítulo 5. Discusión	25
Capítulo 6. Conclusiones	27
Capítulo 7. Recomendaciones.....	28
Glosario	29
Anexos.....	30
Anexo 1. Consentimiento informado para participantes de investigación	30
Anexo 2. Encuesta de 5 preguntas	32
Anexo 3. Base de datos.....	32
Referencias	33

RESUMEN

El síndrome de resistencia a la insulina ha pasado a ser hoy en día, uno de los factores etiológicos más importantes tanto de morbilidad, como de mortalidad a nivel mundial, debido a su asociación con obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, arteriosclerosis y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.

Actualmente se ha asociado la resistencia a la insulina con la disminución de las concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI) en fosfolípidos del músculo esquelético, dando pie a la posibilidad, que los cambios en la composición de ácidos grasos de la membrana celular del músculo modulen la acción de la insulina en sujetos humanos como se ha mostrado anteriormente en ratas

El objetivo del estudio fue determinar el efecto de la suplementación con ácidos grasos omega 3 sobre el índice HOMA en escolares con sobrepeso y obesidad de la ciudad de Puebla.

Fue un estudio cuasi-experimental, longitudinal y causal, se evaluó a 13 pacientes escolares con diagnóstico de resistencia a la insulina, se midió índice HOMA antes y 6 semanas después del tratamiento de suplementación con 500 mg de omega 3 en suspensión. Se utilizó prueba de Wilcoxon para comparar los resultados.

El índice HOMA- IR de los escolares con sobrepeso y obesidad se redujo de manera estadísticamente significativa después de la primera consulta. El resultado indica que la suplementación con ácidos grasos omega 3 reduce el índice HOMA-IR ($p = < 0.01$).

Los pacientes redujeron su índice HOMA-IR al recibir la suplementación con ácidos grasos omega 3 por un periodo de 6 semanas con reducción de su índice de masa corporal sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Palabras clave: Omega 3, resistencia a la insulina, índice HOMA-IR

Capítulo 1. Planteamiento de la investigación

1.1 Planteamiento del problema

El síndrome de resistencia a la insulina ha pasado a ser hoy en día, uno de los factores etiológicos más importantes tanto de morbilidad, como de mortalidad a nivel mundial, debido a su asociación con enfermedades crónicas: obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, arteriosclerosis y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.¹

La obesidad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la resistencia a la insulina en la población pediátrica.²

Los niños en edad escolar (ambos sexos), de 5 a 11 años, presentan una prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en el 2012 de 34.4%, 19.8% para sobrepeso y 14.6% para obesidad.³

El estado de Puebla actualmente ocupa el quinto lugar a nivel nacional en población infantil con obesidad.⁴

Esta situación es trascendente desde el punto de vista de la salud pública pues la obesidad infantil se ha visto acompañada de un incremento en el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en la edad adulta. Significativamente, la DM2 está precedida por un periodo de resistencia a la insulina que es, además, un factor de riesgo cardiometabólico. Esta situación ha despertado un gran interés por cuantificar la sensibilidad a la insulina en la población pediátrica, ya que su identificación temprana podría prevenir riesgos y retrasar la aparición de entidades patológicas irreversibles.⁵

Actualmente se ha asociado la resistencia a la insulina con la disminución de las concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en fosfolípidos del músculo esquelético, dando pie a la posibilidad, que los cambios en la composición de ácidos grasos de la membrana celular del músculo modulen la acción de la insulina en sujetos humanos como se ha mostrado anteriormente en ratas.⁶

La población a estudiar no cuenta con ningún tratamiento médico nutricional en la actualidad y su riesgo de padecer alguna enfermedad crónico-degenerativa a largo plazo aumenta a medida que este padecimiento no sea tratado.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo General

Determinar el efecto de la suplementación con ácidos grasos omega 3 sobre el índice HOMA en escolares con sobrepeso y obesidad de la ciudad de Puebla.

1.2.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar a los niños del estudio dietética, antropométricamente y bioquímicamente.
2. Diseñar el plan de suplementación con ácidos grasos omega 3.
3. Aplicar el plan de suplementación.

1.3 Justificación

El propósito de este estudio fue evaluar el efecto de la omega 3 como terapia de suplementación alternativa de la resistencia a la insulina y así los pacientes que la padezcan se vean beneficiados con su implementación a futuro.

Actualmente el tratamiento con metformina ha demostrado tener efectos moderados reduciendo el IMC y la hiperinsulinemia en niños con obesidad.⁷ Agregado a ello los principales efectos adversos son: diarrea, náusea, vómito, astenia y la posibilidad de desarrollar disminución de las concentraciones de vitamina B12 y la mínima probabilidad de acidosis láctica.⁸

Se pretende aportar evidencia sobre el efecto que tiene la suplementación de omega 3 con la resistencia a la insulina en niños con obesidad y sobrepeso.

Capítulo 2. Marco teórico

2.1 Resistencia a la insulina en escolares

2.1.1 Definición

La resistencia a la insulina (RI) se define como la incapacidad de la insulina plasmática en concentraciones normales a metabolizar la glucosa periférica y por ende suprimir la glucosa hepática e inhibir la producción de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL).⁹

2.1.2 Etiología

Para analizar la etiología de la resistencia a la insulina debemos considerar dos aspectos fundamentales: la genética y los factores ambientales. El hecho de que en las últimas décadas se ha visto un aumento dramático de obesidad y a la par de resistencia a la insulina, hace pensar que el factor ambiental juega un papel fundamental y esto último es debido al incremento de alimentos con alto contenido de carbohidratos y grasa, junto con una disminución de la actividad física.

La predisposición genética a la obesidad resulta en un aumento de la habilidad del individuo a almacenar exceso de tejido graso y a la vez ahorrar en catabolismo proteico favoreciendo la sobrevivencia en tiempos de hambruna. La genética también influye en la distribución de la grasa corporal, sobre todo en la grasa intrabdominal, composición corporal, metabolismo basal, actividad lipoprotéica e incluso en la inducción de hábitos alimenticios.¹⁰

Los factores ambientales son determinantes en la aparición de la obesidad y posteriormente en el desarrollo de la resistencia a la insulina, este hecho se evidencia en forma notable en niños que han sufrido de cierto grado de malnutrición y posteriormente son expuestos a una sobrealimentación, como es el caso de poblaciones pobres que migran a países más desarrollados y cambian de

hábitos alimenticios. También es bien conocida la relación que existe entre niños que nacen con retardo de crecimiento intrauterino (con bajo peso al nacer para la edad gestacional) y que posteriormente como adolescentes o adultos van a desarrollar un síndrome de resistencia a la insulina con obesidad y un porcentaje importante presentan posteriormente DM2 y enfermedad cardiovascular.¹¹

Recientemente se ha demostrado en estudios animales, que ratones con desnutrición materna están expuestos a niveles elevados de insulina intrauterina y al administrarles leche de fórmula con alto contenido de carbohidratos, esto va a resultar en un estado de hiperinsulinemia relativa que persiste hasta la edad adulta del animal. Por otro lado, también se ha reportado en la literatura que lactantes humanos que reciben fórmula los primeros 3 meses de vida, a diferencia de los que están con lactancia materna exclusiva, presentan un aumento del índice de masa corporal y predisposición mayor a desarrollar obesidad infantil.¹²

2.1.3 Diagnóstico

Se define como hiperinsulinismo cuando los niveles basales (en ayunas) de insulina son mayores de 15 $\mu\text{U/mL}$, o cuando se presenta un pico de insulina mayor de 150 $\mu\text{U/mL}$ en una de las muestras de una curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO) y/o la presencia de niveles mayores de 75 $\mu\text{U/mL}$ a los 120 minutos en la CTGO.¹³

Se han desarrollado numerosos métodos para cuantificar la acción in vivo de la insulina, así como la secreción y el metabolismo del mismo. Los llamados estudios de clamp y la respuesta aguda de la insulina a la curva de tolerancia a la glucosa intravenosa (CTGIV), son métodos considerados más certeros para evaluar la sensibilidad a la insulina, pero estos son muy complicados, costosos, laboriosos y sobre todo cuando se van a utilizar en pacientes de edad pediátrica. Debido a lo anterior se han desarrollado múltiples índices matemáticos de valores de insulina y glucosa basales que reflejan la presencia de resistencia a la insulina.¹⁴

2.1.3.1 Índice HOMA

El índice HOMA (Homeostasis Model Assessment) propuesto por Mathews y colaboradores, en 1985, es el método más utilizado para diagnosticar RI en la población pediátrica. Se deriva de la interacción entre la función celular β y la sensibilidad a la insulina en un modelo matemático donde se utilizan las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno. El modelo se calibra con una función celular β de 100% y una resistencia a la insulina normal de 1 de acuerdo con la siguiente formula:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{insulina plasmática en ayuno } (\mu\text{U/ ml}) * \text{glucosa plasmática en ayuno (mmol/L)}] / 22.5.^{15}$$

2.1.4 Características clínicas

Los pacientes con síndrome de resistencia a la insulina (SRI) generalmente presentan obesidad en diferentes grados que van desde leve sobrepeso, hasta obesidad severa, aunque esto no es excluyente, porque existe el SRI en pacientes con peso normal y hasta delgados. Se deben considerar individuos de alto riesgo cuando existe una historia familiar positiva de diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia y otras características clínicas como lo son: acantosis *nigricans*, obesidad abdominal, hipertensión arterial e hiperandrogenismo, esto último ha llevado a considerar evaluar a toda adolescente con ovario poliquístico, debido a la asociación de hiperinsulinismo con niveles elevados de andrógenos y por tanto descartar la presencia de resistencia a la insulina en estos casos.¹⁶

2.1.5 Prevención y tratamiento

La comunidad médica y en particular los pediatras deben prevenir el desarrollo del síndrome metabólico en niños y adolescentes, mediante su identificación y posterior manejo y tratamiento adecuado. Para ello se debe entrenar y concientizar a los mismos mediante:

- La realización de despistajes en grupos de alto riesgo, utilizando adecuadamente las medidas antropométricas y tablas desarrolladas en cada comunidad (peso, talla, índice de masa corporal y otros parámetros como lo son: circunferencia abdominal y pélvica y su relación).
- Seguimiento apropiado en grupos de alto riesgo como lo son: hijos de padres obesos, hijos de familias con alta incidencia de enfermedad cardiovascular y/o diabetes, niños con retardo de crecimiento intrauterino, familias con alta incidencia de hiperandrogenismo y ovario poliquísticos y en grupos étnicos específicos.
- Determinar niveles de glicemia y lípidos en los grupos anteriores.
- Determinar niveles de insulina basales y utilizar los índices desarrollados con niveles de insulina y glicemias en ayunas como lo son: HOMA, QUICKI, relación glicemia /insulina basales y otros.¹⁷
- Cambios en hábitos alimenticios: dietas adecuadas para niños y adolescentes de diferentes edades. Promover comidas sanas en cooperativas escolares, concientizar al público en general del peligro del abuso de las llamadas "comidas rápidas", por su alto contenido en grasas y carbohidratos, así como del tamaño de las porciones tanto de comidas como de bebidas de alto contenido calórico.
- Cambios en el estilo de vida: incorporación de actividad física, ejercicios y deportes estructurados en la actividad diaria del niño y adolescente.¹⁸
- Tratamientos farmacológicos sólo en caso de fracaso terapéutico con dieta y ejercicio.
- Tratamiento con fármacos como: la metformina, pueden reducir el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en pacientes con síndrome metabólico o SRI. Algunos estudios reportan que la metformina limita la ganancia en peso, aunque existe

controversia en la literatura, este medicamento reduce los niveles de glucosa e insulina en ayunas, así como los niveles de lípidos, sobre todo a corto plazo. La experiencia que se tiene utilizando intervención farmacológica es mucho menor en edades pediátricas que en el adulto. El tratamiento con metformina en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 2, síndrome de resistencia a la insulina y/o ovario poliquístico, es que es bien tolerado en la mayoría de los niños, aunque un porcentaje pequeño manifiestan trastornos gastrointestinales u otros síntomas. La realidad es que aún no se conocen a ciencia cierta todos los riesgos, ni la eficacia a largo plazo en la utilización de metformina y otros fármacos ya sean solos o en combinación en niños con síndrome metabólico.¹⁹

2.2 Fuentes de ácidos grasos Omega 3

2.2.1 Definición y clasificación

Los ácidos grasos insaturados pueden ser clasificados de varias maneras. La de mayor utilidad por su significación patogénica en la aterosclerosis es aquella que los agrupa por el número del carbono donde se ubica el primer doble enlace, antecedido por la letra griega omega (ω)²⁰. Así se identifican los AG omega-9 ($\omega 9$) como el oleico presente en grasas vegetales y animales, los omega-6 ($\omega 6$), cuyo principal representante es el linoleico presente en los aceites vegetales, y los omega-3 ($\omega 3$) cuyo AG principal es el α -linolénico presente en los aceites marinos y en algunos aceites vegetales.²¹

Los ácidos grasos insaturados son componentes dietarios que participan en múltiples procesos fisiológicos, donde cumplen un rol estructural en los fosfolípidos de las membranas celulares y son sustratos para la síntesis de diversos mediadores fisiológicos.²²

Dentro de éstos ácidos encontramos los ácidos grasos omega-3 ($\omega 3$), los cuales son ácidos grasos esenciales (AGE) para el ser humano debido a que carecemos de la maquinaria enzimática necesaria para biosintetizarlos.

El primer exponente de los ácidos grasos omega-3 es el ácido α -linolénico (C18:3) el cual vía desaturasas y elongasas se puede transformar en el ácido eicosapentaenoico (C20:5, EPA) y posteriormente en el ácido docosahexaenoico (C22:6, DHA).²³

El EPA y el DHA han sido el foco de interés de un gran número de investigaciones producto de sus bien caracterizados efectos antiinflamatorios y citoprotectores.

2.2.2 Fuentes de AG Ω -3 en la Dieta

Las fuentes de AG Ω -3 predominantes en la mayoría de las dietas son los aceites vegetales y el pescado. A excepción de las dietas del Mediterráneo y las de los esquimales de Alaska y Canadá, cuyas fuentes principales de Ω -3 son los aceites de oliva y pescados y grasas de mamíferos marinos respectivamente.²⁴ Los pescados son la mayor fuente de EPA y DHA, mientras que los aceites vegetales lo son del ácido α -linolénico (conocido como ALA). Otras fuentes de Ω -3 que contribuyen colectivamente en la dieta son algunas nueces y semillas, vegetales, yema de huevo, pollo y carne de rumiantes y cerdo.²⁵

2.2.3 Fuentes de origen animal

Aceites de pescado: Los AG poliinsaturados Ω -3 de origen marino se forman en el cloroplasto de las plantas marinas, microalgas que forman parte del fitoplancton o macroalgas, que son consumidas por los peces, los cuales concentran EPA y DHA como triacilglicéridos, principalmente en el tejido adiposo y en la grasa del músculo y vísceras.

La variación en el contenido de AG Ω -3 de los alimentos marinos dependerá de la especie de pescado, el lugar y época de captura, así como del proceso industrial al que se someta.²⁶ El contenido de lípidos en las partes comestibles de los alimentos marinos puede variar desde un poco menos de 0,5% hasta 25%. Desde este punto de vista, los animales marinos se pueden clasificar en cuatro grupos dependiendo de su contenido lipídico: magros (<2% grasa) como mariscos,

bacalao; bajos en grasa (2-4%) como mero; medio grasos (4-8%) como salmón; y altos en grasa (>8%) como sardinas, anchoveta, arenque.²⁷

El lugar y época de captura producen grandes cambios en el contenido de Ω -3 del aceite aun cuando se trate del mismo pescado. Conforme la temperatura del agua disminuye, aumenta el grado de insaturación de los AG en los tejidos para compensar la reducción de la fluidez de las membranas debida a la baja temperatura. Lo contrario ocurre en las regiones templadas, donde la temperatura del agua es mayor a 12°C, y el aceite obtenido después de procesar el pescado puede tener una reducción significativa del contenido de Ω -3. Las condiciones para la conservación del pescado después de la captura y el posterior proceso industrial determinan el contenido final de AG Ω -3 en el aceite.²⁸

Algunos peces, especialmente aquellos de carne roja u oscura, son muy buenas fuentes de EPA y DHA, pero se requieren grandes cantidades para proporcionar una dosis efectiva de Ω -3. El patrón de dieta de los esquimales y el amplio uso de complementos de aceite de pescado sugieren que los Ω -3 marinos son seguros. Dosis de 3-6g de EPA + DHA son seguros y efectivos en la mayoría de los usos clínicos.²⁹

Pescados y mariscos: Los pescados y mariscos son sin duda la fuente más abundante de AG Ω -3, que están contenidos en cantidades significativas en aquellos de aguas frías.

Estas se deben a la dieta, localidad, etapa de maduración, sexo y tamaño del pescado, así como a la época y temperatura del agua, y a los métodos de enlatado y de preparación empleados. La composición lipídica será diferente en pescados provenientes de la acuicultura y de los de las pesquerías, ya que existen diferencias en los nutrimentos de sus dietas.³⁰

Carnes y productos cárnicos: Está bien establecido que la composición de AG en los tejidos de los no rumiantes, especialmente tejido adiposo, tiende a reflejar la composición de su dieta, mientras que la composición de AG de los tejidos de los

rumiantes está menos afectada por la composición de los lípidos de la dieta. En los rumiantes la acción microbiana del rumen determina en gran proporción el tipo de AG disponibles para el animal.³¹

2.2.4 Fuentes de origen vegetal

Vegetales y aceites vegetales: La verdolaga (*Portulaca oleracea*) es uno de los vegetales que se consumen intensamente en sopas y ensaladas en Grecia, Islas Griegas, Líbano y otras partes del Mediterráneo, donde la incidencia de enfermedades cardiovasculares y cáncer es baja. Esta planta es la fuente vegetal terrestre más rica en AG Ω -3 examinada hasta ahora, y es la única planta terrestre que contiene ALA Ω -3 + EPA Ω -3. El mesocarpo o pulpa de las frutas contiene generalmente muy poca cantidad de material lipídico (0,1- 1%) y por lo tanto no constituye una fuente importante de grasa o aceite comestible o industrial. Las pocas excepciones son el aguacate, la palma y el olivo.³²

Los árboles de nueces son una de las fuentes más viejas de alimento tanto para los humanos como para los animales.

Las nueces son almacenes concentrados de aroma, sabor, grasa y proteína y proporcionan aproximadamente 5-6cal/ g. El contenido de grasa en la mayoría de las nueces es alto, la mayoría contiene más de 50% de grasa y todas son altas en AG poliinsaturados. Pocas especies (nuez-mantequilla, nogal negro, nogal inglés y pecanas) contienen menos del 10% de AG saturados. Las nueces de Brasil se caracterizan por un elevado contenido de ALA Ω -3 (47%), al igual que la nuez-mantequilla y el nogal inglés. Algunos hongos también contienen altas concentraciones de Ω -3.³³

Aceites vegetales: Las grasas y aceites vegetales se obtienen generalmente de las semillas o la capa externa de los frutos. El porcentaje de este aceite de reserva varía considerablemente, desde 5% en cereales hasta 68% en el coco. Los AG de los aceites de las semillas varía enormemente. En los vegetales y por lo tanto en los aceites vegetales, factores como el tipo de cultivo, región agrícola y

condiciones climáticas tienen una marcada influencia sobre el contenido de ALA. El contenido de éste AG en las plantas varía por época y región.³⁴

Como se mencionó, las poblaciones Mediterráneas consumen grandes cantidades de verdolaga, pero también su dieta es rica en aceite de oliva (rico en ácido oleico, que ayuda en la formación de ácidos Ω -3), vegetales y pescado. Se ha informado que el consumo de pescado y aceite de oliva a lo largo de la vida de estas poblaciones puede proporcionar efectos protectores independientes sobre el desarrollo de numerosas enfermedades.³⁵

2.3 Efectos de los ácidos grasos omega 3 sobre la resistencia a la insulina

En 1993 se demostró que la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina se asocian inversamente con la cantidad de fosfolípidos con ácidos grasos de 20 y 22 carbonos presentes en las membranas celulares del musculo, en pacientes con enfermedad coronaria cuando se comparan con sujetos normales ³⁶ . La disminución de los fosfolípidos puede deberse a la ingesta deficiente de ácidos grasos de cadena larga, a la ingesta elevada de ácidos grasos trans que interrumpen los procesos de insaturación y elongación del ácido linoleico y α -linolénico, lo cual disminuye los productos derivados. También pueden presentarse defectos genéticos a nivel de las enzimas que participan en el metabolismo de los ácidos grasos indispensables, así como un aumento en el catabolismo del ácido araquidónico.³⁷

También diversos estudios asocian la resistencia a la insulina con los fosfolípidos musculares. El problema de la sensibilidad insulínica se asocia con altas cantidades de ácido palmítico y bajos niveles de ácido linoleico en el suero.³⁸ Además, parece haber cambios en la actividad de las enzimas desaturasas, que participan en la insaturación; en algunos estudios se ha observado que la insulina activa las desaturasas Δ 9, Δ 6. En pacientes con diabetes Tipo I se ha observado en el plasma que hay niveles altos de ácido linoleico y bajos de metabolitos que incluyen al ácido araquidónico, lo cual se corrige después del tratamiento con insulina.³⁹

La transformación de los ácidos grasos, linoleico, α -linolénico y oleico a los ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados es modulada esencialmente por las enzimas desaturasas $\Delta 5$ y $\Delta 6$, por mecanismos dietéticos y hormonales, la insulina activa ambas enzimas. En pacientes con diabetes Tipo I la disminución de la desaturasa $\Delta 6$ se puede restablecer con estimulación insulínica, sobre la expresión genética de su mRNA.⁴⁰

Algunos datos interesantes indican que en el suero y en las membranas celulares del músculo esquelético de pacientes con resistencia a la insulina hay altos niveles de ácido palmítico, bajos de ácido linoleico, altas concentraciones de $\Delta 9$ desaturasa de los ácidos palmitoleico y palmítico y también altas de $\Delta 6$ desaturasa de los lípidos linoleico y linolénico. Además, hay concentraciones bajas de $\Delta 5$ desaturasa de los lípidos ARA y DHA.⁴¹

La disminución de las desaturasas $\Delta 6$ y $\Delta 5$ en la diabetes se correlaciona con contenidos bajos de ARA y altos de LA, en casi todos los tejidos excepto en el cerebro. Sin embargo, el aumento de DHA sintetizado a partir de ácidos grasos omega-3 en los fosfolípidos del hígado no se ha explicado. Otras hormonas como el glucagón, la adrenalina, los glucocorticoides y la testosterona, también deprimen los niveles de las enzimas, en tanto que moléculas como la progesterona, la cortexolona y el pregnanediol son inactivas en este proceso.

Otros datos importantes indican que una proporción baja de ácidos grasos indispensables y una alta de ácidos grasos saturados sobre todo el ácido palmítico en el músculo esquelético se asocian con resistencia a la insulina, tanto en humanos como en animales.⁴²

Capítulo 3. Metodología

3.1 Características del estudio

Es un proyecto *cuasiexperimental*, *longitudinal* debido a que se estudió al grupo por espacio de 6 semanas, y *causal* debido a que se busca la relación que hay entre el consumo de omega 3 y el índice HOMA- IR.⁴³

3.2 Delimitación en espacio y tiempo

El estudio fue realizado en el consultorio ubicado en la calle 2 Norte 1209- local 3 en la colonia centro de la ciudad de Puebla, perteneciente al grupo Medicina de Alta. Dicha institución cuenta con servicios de consulta de medicina general y familiar, consulta ginecológica y nutricional. Fue fundada en febrero del 2012 y actualmente cuenta con 3 sucursales más en la ciudad de Puebla.

La duración del estudio fue de 3 meses, de mayo a agosto de 2014, periodo en que los escolares se encontraban en su periodo vacacional, para facilitar a los familiares la asistencia a las consultas médicas.

Fue un muestreo por conveniencia, se seleccionó a escolares que acudían a la institución médica por diferentes motivos. A los padres o tutores se les hizo la invitación a participar en el estudio brindándoles la información necesaria para el proyecto.

3.3 Criterios de selección

3.3.1 Criterios de Inclusión

- Niños en edad escolar con sobrepeso u obesidad con diagnóstico de resistencia a la insulina por índice HOMA.

- Niños cuyos padres firmen el consentimiento informado

3.3.2 Criterios de exclusión

- Niños que se encuentren tomando algún medicamento de manera crónica.
- Niños con alguna otra enfermedad crónica diagnosticada. (asma, hipotiroidismo, diabetes mellitus).

3.3.3 Criterios de eliminación

- Niños que no acudan a dos de sus consultas subsecuentes

3.4 Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala
Índice HOMA	Homeostasis Model Assessment. Se deriva de la interacción entre la función celular β y la sensibilidad a la insulina en un modelo matemático donde se utilizan las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno.	Insulina plasmática en ayuno (μ U/ml)*glucosa plasmática en ayuno (mmol/L)]/22.5.	Nominal: Presencia o ausencia de resistencia a la insulina	>3.16 sugerido por Keskin y colaboradores para el diagnóstico de resistencia a la insulina en niños.
Apego al tratamiento	El grado en que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicamentos, coincide con las instrucciones proporcionadas por el médico. ⁴⁴	Encuesta de 5 preguntas. (Anexo 2)	Ordinal Baja Mediana Alta adherencia	Escala del 0-100 puntos 0-33: baja adherencia 34-67: moderada adherencia 68-100: alta adherencia.

3.5 Etapas del proyecto

3.5.1 Caracterización antropométrica, bioquímica y dietética de los niños del estudio

- **Antropométrica:**

Se registró peso y talla, se calculó IMC y se situó en los puntos de corte propuestos por la OMS.

+1 DE: Sobrepeso

+2 DE Obesidad

- **Bioquímica:**

- Se solicitó medición de HOMA-IR en sangre
- Se tomó como referencia el punto de corte de 3.16 sugerido por Keskin y colaboradores (2005) para el diagnóstico de RI en niños.

- **Dietética:**

- Se realizó encuesta de frecuencia de consumo de alimentos, así como la frecuencia consumo de alimentos ricos en omega 3 y la cantidad consumida.
- Se valoró si la ingesta de alimentos ricos en Omega 3 cubría la ingesta diaria recomendada (IDR) de 420-500 mg. ⁴⁵

3.5.2 Diseño tratamiento de suplementación

- a) Estuvo basado en la IDR para la población pediátrica con Omega 3. (420-500mg). ⁴⁶
- b) Se prescribió en forma de jarabe del laboratorio NATROL con 500 mg de omega por cada 5 ml.
- c) Se administró cada 24 horas, 5 ml después del desayuno por un periodo de 6 semanas

3.5.3 Aplicación del tratamiento de suplementación

- Se aplicó el tratamiento de suplementación por un periodo de 6 semanas.
- Se llevaron a cabo 3 consultas
 - 1º Inicial
 - 2º 3ra semana
 - 3º 6ta semana
- Se solicitó medición de HOMA-IR en sangre en la última semana para reportar resultados.

3.5 Aspectos éticos

Se informó en todo momento a los padres de los niños participantes sobre el tratamiento, sus beneficios y efectos adversos, los cuales representan un riesgo mínimo como dispepsia y náusea. Se aseguró la confidencialidad de los participantes. Los padres de los niños que participaron en el estudio firmaron una carta de consentimiento informado (anexo 2) autorizando al autor del presente trabajo a utilizar los datos obtenidos en este estudio para fines académicos y de investigación, lo cual se realiza de manera anónima y respetando los principios de protección a la privacidad y dignidad de las personas, de acuerdo con los criterios éticos de la Declaración de Helsinki (World Medical Association Declaration of Helsinki) y a la Ley General de Salud en su título quinto, Investigación para la Salud.

Capítulo 4. Resultados

Con base en el objetivo del estudio que es evaluar el efecto de la suplementación con ácidos grasos omega 3 sobre el índice HOMA-IR en escolares con sobrepeso y obesidad a continuación se presentan los resultados obtenidos.

a) Caracterización del grupo de estudio

Se evaluaron a 13 pacientes, de los cuales el 46% (6) eran niños y el 54%(7) niñas. Se encontraban en un rango de edad de 5 a 10 años con un promedio de 7 años.

b) Caracterización antropométrica

Se obtuvo el peso y talla de los pacientes y se determinó su IMC para posteriormente situarlo en los puntos de corte propuestos por la OMS. +1 DE para sobrepeso +2 DE para obesidad.

Del total de los participantes del grupo de estudio, el 76.9% padecían obesidad y el 23.1% sobrepeso. El 100% de la población femenina padecía obesidad mientras que el 50% de la población masculina padecía sobrepeso y el 50% restante obesidad.

c) Caracterización bioquímica

Los valores de índice HOMA-IR inicial de los pacientes del grupo de estudio se situaron fueron superiores al punto de corte 3.16 sugerido por Keskin, lo cual significa que dichos pacientes padecen resistencia a la insulina.

Tabla 1. Índice HOMA inicial del grupo de estudio

Paciente	Índice HOMA inicial
1	3.2
2	3.4
3	3.9
4	3.7
5	3.7
6	3.4
7	3.6
8	3.8
9	3.6
10	3.8
11	3.5
12	3.8
13	3.2

d) Caracterización dietética

Se realizó una encuesta de frecuencia de consumo de alimentos y se determinó la ingesta de ácidos grasos omega 3. Los resultados indicaron que la ingesta era menor a la ingesta diaria recomendada para la población infantil de 420-500 mg, como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Ingesta diaria de AG omega 3 de los escolares

Paciente	Ingesta/día (mg)
1	110
2	96
3	90
4	140
5	34
6	210
7	29
8	123
9	80
10	145
11	56
12	123
13	45

e) Diseño del pan de suplementación

Se estableció una dosis de 500 mg al día que es lo que se sugiere como ingesta diaria recomendada para este grupo de edad.⁴⁷ Suplementando 5 ml de jarabe cada 24 horas por 6 semanas después del desayuno. Se recomendó que fuera con los alimentos para evitar síntomas gastrointestinales como dispepsia y náusea.

f) Aplicación del plan de suplementación

Se aplicó el plan de suplementación por un periodo de 6 semanas en los cuales se realizaron 3 consultas, una inicial, la segunda a la tercera semana del tratamiento de suplementación y la última en la sexta semana.

Se evaluó el peso e índice HOMA- IR inicial y en final, obteniéndose los resultados mostrados en la tabla 3.

Tabla 3. Resultados de peso e índice HOMA-IR inicial y final de los escolares del grupo de estudio

No.	Edad	Sexo	Peso inicial	HOMA inicial	Peso final	HOMA final
1	6	F	24.5	3.2	24.3	3
2	6	F	25.3	3.4	24.9	3.3
3	8	F	35.2	3.9	35.1	3.7
4	5	F	26.1	3.7	26	3.6
5	9	M	37.4	3.7	37.9	3.5
6	10	F	45.4	3.4	45.3	3.2
7	6	M	26.3	3.6	26.2	3.5
8	7	M	28.9	3.8	28.6	3.6
9	8	M	32.6	3.6	31.9	3.3
10	8	F	33.4	3.8	33	3.4
11	7	F	31.3	3.5	31.1	3.3
12	9	M	36.3	3.8	36.9	3.6
13	6	M	26.1	3.2	27	2.9
Media	7.3		31.4	3.5	31.4	3.3
Mediana	7		31.3	3.6	31.1	3.4

Al término del tratamiento de suplementación, los pacientes redujeron en promedio 0.2 puntos su índice HOMA-IR que equivale al 5.8% de su valor inicial. Y sólo 2

pacientes pudieron disminuir su índice HOMA-IR por debajo del punto del corte, ambos continuaron con diagnóstico de obesidad al término del estudio.

Al término del estudio sólo el 15% (2 pacientes) modificaron su diagnóstico de sobrepeso a un IMC normal, ambos varones.

No se observó diferencia en el valor del índice HOMA- IR entre los participantes con sobrepeso u obesidad.

El índice HOMA- IR de los escolares con sobrepeso y obesidad se redujo de manera estadísticamente significativa después de la primera consulta como se muestra en la tabla 4. El resultado indica que la suplementación con ácidos grasos omega 3 redujo el índice HOMA- IR ($p = < 0.01$).

Tabla 4. Análisis estadístico de peso e índice HOMA- IR en escolares con sobrepeso y obesidad

	Primera Consulta			Tercera consulta			Wilcoxon	P
	Media	Mediana	Rango	Media	Mediana	Rango		
IMC	21.1	21.2	17.3-24.9	21.1	21.1	16.9-25	170.5	0.8
HOMA- IR	3.5	3.6	3.2-3.9	3.37	3.4	2.9-3.7	136	<0.01

El IMC de los participantes no se modificó de forma estadísticamente significativa después

En conclusión, los resultados indican que los pacientes redujeron su índice HOMA- IR de manera estadísticamente significativa ($p < .01$) al recibir la suplementación con ácidos grasos omega 3.

Capítulo 5. Discusión

Se revisaron 15 estudios relacionados con la suplementación de ácidos grasos omega 3 y sus diferentes efectos en la resistencia a la insulina y en otros parámetros bioquímicos y antropométricos en diferentes poblaciones sanas y con patologías asociadas. Sólo 3 estudios fueron realizados con un grupo de población similar al de este trabajo de investigación (44, 45, 46).

Juárez y colaboradores en 2013 estudiaron en 201 en niños y adolescentes con obesidad la reducción de la resistencia a la insulina y el nivel de triglicéridos. En dicho estudio, a 98 pacientes se le administraron 1800 mg de ácidos grasos omega 3 y a 102 pacientes se les administraron 500 mg de metformina durante 12 semanas. Los resultados mostraron una reducción de la glucosa sanguínea, insulina basal y triglicéridos para los pacientes tratados con omega 3 y una disminución de la insulina basal y colesterol LDL, y un aumento del colesterol HDL en los pacientes tratados con metformina. Por último, se observó una disminución mayor (estadísticamente significativa) del IMC en los pacientes tratados con omega 3 que en los tratados con metformina. Los resultados de este trabajo sugieren que los ácidos Omega-3 pueden ser útiles como terapia adyuvante en niños y adolescentes con IR y obesidad.⁴⁸

Akintunde y colaboradores en 2011 realizaron un meta-análisis en el cual estudiaron la sensibilidad a la insulina en diferentes grupos de población. Se incluyeron 303 estudios en el meta-análisis concluyendo que la suplementación con ácidos grasos omega 3 no tenía ningún efecto en la sensibilidad de la insulina al ser comparado con placebo en personas sanas ni en grupos especiales con diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, en el subgrupo donde se midió el índice HOMA se asoció con un aumento estadísticamente significativo en la sensibilidad a la insulina.⁴⁹

En 2011, en un estudio realizado por Burrows y colaboradores en 2011 se evaluó a niños de 5 a 12 años de edad, con obesidad o con peso normal. Se midió determinó el índice omega en los eritrocitos que indica el nivel de DHA y EPA en la sangre. El cual indica un riesgo aumentado para sufrir enfermedades cardiovasculares cuando éste está por debajo de 4, riesgo significativamente aumentado cuando se encuentra entre 5 y 7, riesgo bajo si se encuentra entre 7 y 8, muy baja probabilidad cuando se encuentra mayor a 8.

Los niños con obesidad tenían un índice de omega-3 <4.0 en comparación con los niños con peso normal.

El índice omega-3 fue menor en los pacientes con obesidad frente a los pacientes sin obesidad.⁵⁰

La asociación observada entre el índice de omega-3, el estado de peso y resistencia a la insulina en los niños, pone de relieve la importancia de los ácidos grasos omega-3 en la prevención de las enfermedades crónicas relacionadas con la obesidad en la edad adulta.

El presente estudio trata de abrir un panorama de la suplementación a dosis de ingesta diaria recomendada (500mg) para los niños, con el fin de evitar los efectos gastrointestinales a dosis mayores.

Capítulo 6. Conclusiones

En conclusión, al determinar el efecto de la suplementación con ácidos grasos omega 3 sobre el índice HOMA en escolares con sobrepeso y obesidad de la ciudad de Puebla se observó que los pacientes redujeron de manera estadísticamente significativa su índice HOMA-IR al recibir la suplementación con ácidos grasos omega 3 por un periodo de 6 semanas. Además, se observó una reducción de su IMC, sin embargo, esta reducción no fue estadísticamente significativa.

Capítulo 7. Recomendaciones

La dieta juega un papel primordial en la prevención de la obesidad y de la resistencia a la insulina por lo que se recomienda la realización de estudios que evalúen el efecto de la ingesta adecuada de ácidos grasos omega 3 sobre la resistencia a la insulina en niños en los cuales se tenía una ingesta insuficiente.

Se recomienda realizar más estudios modificando la dosis de omega 3 y valorar si tiene un efecto mayor en la resistencia a la insulina y en otros parámetros bioquímicos; además de realizar mediciones de índice de Omega 3 en sangre previo y posterior a la suplementación para valorar si ésta tiene relación con dicho índice.

Al realizar es estudio con la dosis diaria sugerida para la población escolar se recomienda que se realicen estudios en los que se controle la ingesta de ácidos grasos omega 3 con los alimentos que se consumen diariamente y evaluar si se obtienen los mismos resultados al igual que con la suplementación.

Glosario

Comorbilidad: Presencia de varias enfermedades añadidas o asociadas.

Factor de riesgo: Es toda circunstancia que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad.

Índice de masa corporal: Es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo, que también se conoce como índice de Quetelet. Se calcula dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros.

Morbilidad: Enfermedad ocasionada.

Obesidad: La obesidad es una condición en la cual las reservas naturales de energía, almacenadas en el tejido adiposo, se incrementan hasta un punto que está asociado con un aumento del riesgo de padecer distintas enfermedades y de la mortalidad

Percentil: Valor que divide un conjunto ordenado de datos estadísticos de forma que un porcentaje de tales datos sea inferior a dicho valor. Uno de los 99 puntos que dividen una distribución en 100 partes de igual frecuencia.

Sobrepeso: Exceso de peso en relación con la estatura.

Abreviaturas

AG: Ácido graso

AGE: Ácidos grasos esenciales

AGPI: Ácidos grasos poliinsaturados

CTGO: Curva de tolerancia a la glucosa

CTGIV Curva de tolerancia a la glucosa intravenosa

DM: Diabetes mellitus tipo 2

DHA: Ácido docosahexaenoico

DE: Desviación estándar

EPA: Ácido eicosapentaenoico

HOMA: Homeostasis Model Assessment

IMC: Índice de masa corporal

SRI: Síndrome de resistencia a la insulina

VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad

Anexos

Anexo 1. Consentimiento informado para participantes de investigación

El propósito de esta ficha de consentimiento es proveer a los participantes en esta investigación con una clara explicación de la naturaleza de la misma, así como de su rol en ella como participantes.

La presente investigación es conducida por el Dr. Juan Carlos Arcos Guzmán, de la Universidad Iberoamericana Puebla. El objetivo de este estudio es determinar el efecto de la suplementación con ácidos grasos omega 3 sobre valores bioquímicos relacionados con la resistencia a la insulina en escolares con sobrepeso y obesidad.

Si usted accede a que su hijo (a) participe en este estudio, se le pedirá responder preguntas que conforman su historia clínica, así como un cuestionario sobre la frecuencia de consumo de algunos alimentos. Se le realizarán un estudio con muestra de sanguínea en dos ocasiones, al inicio y al final del estudio. Así mismo que se le entregará un complemento nutricional a base de Omega 3 para que sea administrado a su hijo (a) de manera diaria a dosis indicada por el médico responsable del estudio.

Considerando los posibles efectos no deseados del complemento nutricional que pueden ser: dispepsia y náuseas, y más raramente dolor abdominal.

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma.

Desde ya le agradecemos su participación.

Acepto participar voluntariamente en esta investigación, conducida por el Dr. Juan Carlos Arcos Guzmán. He sido informado (a) de que la meta de este estudio es

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los

de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona.

Entiendo que una copia de esta ficha de consentimiento me será entregada, y que puedo pedir información sobre los resultados de este estudio cuando éste haya concluido.

Nombre del Participante (en letras de imprenta)	Firma del padre o tutor	Fecha
Dr. Juan Carlos Arcos Guzmán Responsable	Firma de Testigo	

Anexo 2. Encuesta de 5 preguntas

Pregunta	Escala de 0 -100										
Ingiero mi medicamento de manera puntual	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Ingiero mis medicamentos a la hora indicada	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Me hago análisis clínicos en los periodos que el médico me indica.	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Asisto a mis consultas de manera puntual	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Atiendo las recomendaciones del médico en cuanto estar al pendiente de cualquier síntoma que pueda afectar mi salud	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100

Anexo 3. Base de datos

No.	Edad	Sexo	PESO INICIAL	HOMA INICIAL	PESO FINAL	HOMA FINAL
1	6	F	24.5	3.2	24.3	3
2	6	F	25.3	3.4	24.9	3.3
3	8	F	35.2	3.9	35.1	3.7
4	5	F	26.1	3.7	26	3.6
5	9	M	37.4	3.7	37.9	3.5
6	10	F	45.4	3.4	45.3	3.2
7	6	M	26.3	3.6	26.2	3.5
8	7	M	28.9	3.8	28.6	3.6
9	8	M	32.6	3.6	31.9	3.3
10	8	F	33.4	3.8	33	3.4
11	7	F	31.3	3.5	31.1	3.3
12	9	M	36.3	3.8	36.9	3.6
13	6	M	26.1	3.2	27	2.9
Media	7.3		31.4	3.5	31.4	3.3
Mediana	7		31.3	3.6	31.1	3.4

Referencias

- ¹ GUNCZLER Peter. Síndrome de resistencia a la insulina en niños y adolescentes. *Gaceta Médica Caracas*, 114 (2): 99-103, Abril 2006
- ² MARTÍNEZ Azucena. Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en población pediátrica. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 68 (5): 397-404, Septiembre- Octubre 2011.
- ³ Instituto Nacional de Salud Pública, 2012. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. ensanut.insp.mx/.
- ⁴ Servicios de salud del Estado de Puebla. Estrategia Estatal para la Prevención y el Control del Sobrepeso, la Obesidad y la Diabetes del Estado de Puebla.
- ⁵ TEN S Maclaren. Insulin resistance syndrome in children. *Journal of clinical endocrinology & metabolism*, 89 (3): 2526-2539, Enero 2009.
- ⁶ ARTEMIS P, Simopoulos. Dietary Omega-3 Fatty Acid Deficiency and High Fructose Intake in the Development of Metabolic Syndrome, Brain Metabolic Abnormalities, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*, 5(2): 2901-2923, July 2013.
- ⁷ COYOTE ESTRADA Ninel. Tratamiento farmacológico de la obesidad en niños. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 65 (5): 547- 567, Noviembre-Diciembre 2008.
- ⁸ GÓNZALEZ YAÑEZ María Guadalupe. Insulina, leptina y grado de resistencia a la insulina en niños escolares con y sin obesidad. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 15(4): 196-203, Octubre-Diciembre 2010.
- ⁹ JONES KL, Arslanian, Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: A randomized control trial. *Diabetes Care*. 25 (6) : 89-94.2009.
- ¹⁰ . LÓPEZ BLANCO Macías. Índice de masa corporal en niños del estudio longitudinal de Caracas. *Ann Ven Nutr*. 4(2) :37-44, 2010.
- ¹¹ . CAÑETE R, Gil. Development of insulin resistance and its relation to diet in the obese child. *European Journal of Nutrition*, 46 (5): 181-187. 2007.
- ¹² HOTAMISLIGIL Gluc. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*,444 (7) :860-867, 2010.
- ¹³ McGARRY Jhon. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes*, 51(3) :7-18, 2012.
- ¹⁴ MARTÍNEZ Azucena. Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en población pediátrica. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 68 (5): 397-404, Septiembre- Octubre 2011.
- ¹⁵ GALGANI James, Postprandial whole-body glycolysis is similar in insulin-resistant and insulin-sensitive non-diabetic humans. *Diabetologia*, 55(2) :737-742, 2012.
- ¹⁶ FORD Esther, Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care*, 31(4): 1898-1904. 2010.
- ¹⁷ CARRASCO Fernando, Síndrome de resistencia a la insulina. Estudio y manejo. *Revista de medicina clínica*;24 (5): 827- 837. 2013.
- ¹⁸ HERNÁNDEZ Arturo. Pharmacological treatment of prediabetes. *Nutrients*, 9(5): 901-923, January 2015

-
- ¹⁹ GALGANI James, Effect of the dietary fat quality on insulin sensitivity. *British Journal of Nutrition*, 100(4): 471-479, 2009.
- ²⁰ CASTRO-GONZÁLEZ María Isabel. Ácidos grasos omega 3: beneficios y fuentes. *Interciencia*, 27 (1): 128- 136. Marzo 2012.
- ²¹ WOODMAN Richard, Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension. *American Journal of Clinical Nutrition*, 76:1007–1015, December 2001.
- ²² ARTEMIS P, Simopoulos. Dietary Omega-3 Fatty Acid Deficiency and High Fructose Intake in the Development of Metabolic Syndrome, Brain Metabolic Abnormalities, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*, 5(2): 2901-2923, July 2013.
- ²³ BURR Michael, Is fish oil good or bad for heart disease? Two trials with apparently conflicting results. *Journal of Biology*; 206(2): 155-63. 2009.
- ²⁴ NOBMAN Elizabeth, Dietary intakes among Siberian Yupiks of Alaska and implications for cardiovascular disease. *International Journal of Cardiovascular Health*; 57(1): 4-17. Enero 2005.
- ²⁵ EBBESONS Sam, Diabetes is related to fatty acid imbalance in Eskimos. *International Journal of Cardiovascular Health*; ; 58(2): 108-19. 2004.
- ²⁶ SWANSON Dan, Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Journal of Nutrition*; 3(1): 1-7, 2012.
- ²⁷ CASTRO-GONZÁLEZ María Isabel. Ácidos grasos omega 3: beneficios y fuentes. *Interciencia*, 27 (1): 128- 136. Marzo 2012
- ²⁸ MOZZAFARIAN Diane, Fatty acids and cardiovascular health: are effects of EPA and DHA shared or complementary. *Journal of Nutrition*; 142(3): 614S-25S, 2012
- ²⁹ WOODMAN Richard, Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension. *American Journal of Clinical Nutrition*, 76:1007–1015, December 2001.
- ³⁰ PALDER Peter. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *British Journal of Clinical Pharmacology*; 75(3): 645-62, 2013
- ³¹ CALDER Piere. Long-chain fatty acids and inflammation. *Nutrition & Sociality*, 71(2): 284-9, 2012.
- ³² TALUKDAR Sean, Is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cellular*.; 142(5): 687-98. 2011
- ³³ CASTRO-GONZÁLEZ María Isabel. Ácidos grasos omega 3: beneficios y fuentes. *Interciencia*, 27 (1): 128- 136. Marzo 2012.
- ³⁴ ETHERTON Kris. Dietary reference intakes for DHA and EPA. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. *Cellular*.; 43(2): 87-98. 2009
- ³⁵ GALGANI James, Effect of the dietary fat quality on insulin sensitivity. *British Journal of Nutrition*, 100(4): 471-479, 2009.
- ³⁶ HOTAMISLIGIL Lea, Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444 (7) :860-867, 2010.

-
- ³⁷ Castro-Gonzalez Martin Omega 3 fatty acid evaluation in eighteen Mexican marine fishes as functional food,. *Journal Lationamerican Nutrition.*, 57(1): 85-93, 2007.
- ³⁸ ARTEMIS P, Simopoulos. Dietary Omega-3 Fatty Acid Deficiency and High Fructose Intake in the Development of Metabolic Syndrome, Brain Metabolic Abnormalities, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*, 5(2): 2901-2923, July 2013.
- ³⁹ CHAFOORUNISSA Lu, Dietary (n-3) long chain polyunsaturated fatty acids prevent sucrose-induced insulin resistance in rats. *J Nutrients*, 135(11): 2634-8, 2005.
- ⁴⁰ Dimri M, Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids suppress expression of EZH2 in breast cancer cells. *Carcinogenesis*, 31(3): 489-95. 2010.
- ⁴¹ PALDER Peter. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *British Journal of Clinical Pharmacology*; 75(3): 645-62, 2013
- ⁴² CASTRO-GONZÁLEZ María Isabel. Ácidos grasos omega 3: beneficios y fuentes. *Interciencia*, 27 (1): 128- 136. Marzo 2012
- ⁴³ Hernández Sampieri Roberto. (2014). Metodología de la investigación. México: Mc Graw-Hill.
- ⁴⁴ MILLARn ER, Adherencia o cumplimiento de las prescripciones terapéuticas. Conceptos y factores implicados. *Revista de Psicología y Salud*; 7(1): 35- 61. 1995
- ⁴⁵ VALENZUELA Alfonso. Aceites de origen marino; su importancia en la nutrición y ciencia de los alimentos. *Revista chilena de Nutrición*; 36(3) 246-257, septiembre 2012.
- ⁴⁶ VALENZUELA Alfonso. Aceites de origen marino; su importancia en la nutrición y ciencia de los alimentos. *Revista chilena de Nutrición*; 36(3) 246-257, Septiembre 2012.
- ⁴⁷ FAO, Grasas y ácidos grasos en nutrición humana Consulta de expertos, Noviembre2008
- ⁴⁸ JUAREZ Carlos. Omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce insulin resistance and triglycerides in obese children and adolescents, *Pediatrics Diabetes*, 5 (7) 273-283 Febrero 2013.
- ⁴⁹ AKINTUNDE M. Omega-3 polyunsaturated fatty acid and insulin sensitivity: A meta-analysis of randomized controlled trials, *Journal of clinical nutrition*, 8 (4) 2011
- ⁵⁰ BURROWS T, Omega-3 index, obesity and insulin resistance in children, *International Journal of pediatric obesity* 6 (3), 2011.