



Universidad Nacional Autónoma de México

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS,
ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD

Titulo:

**Diferencias en la composición corporal de mujeres con obesidad extrema
metabólicamente sanas y no sanas.**

TITULACION POR TESIS

Que para optar por el grado de

MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD

EPIDEMIOLOGÍA CLINICA

PRESENTA:

Daniel Sánchez Lázaro

TUTOR:

Dra. Paloma Almeda Valdés

Departamento de Endocrinología y Metabolismo
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Ciudad de México, Noviembre 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

MARCO TEÓRICO	2
Obesidad	2
Epidemiología de la obesidad.....	3
Causas de la obesidad	3
Consecuencias de la obesidad	4
Síndrome metabólico	6
Distribución del tejido adiposo y síndrome metabólico	8
Composición corporal.....	10
Definición de salud metabólica.	12
Prevalencia de la obesidad metabólicamente sana	14
Diferencias en la composición corporal en la obesidad metabólicamente sana ...	15
Planteamiento del problema.....	17
Justificación.....	17
Pregunta de investigación	18
Hipótesis.....	18
Objetivo General.....	18
Objetivos específicos	18
Metodología	19
Diseño del estudio.	19
Lugar y tiempo de estudio.....	19
Tamaño de muestra.	19
Población de estudio.....	20
Método de muestreo:.....	20
Criterios de inclusión:	20
Criterios de exclusión:	21
Descripción de los procedimientos	22
Recursos	24
Modelo arquitectónico	26
Cuadro de operacionalización de variables	27
Plan de análisis estadístico.....	29
Consideraciones éticas.....	29
Resultados	30
Discusión.....	35
Conclusiones.....	38
Bibliografía	39

MARCO TEÓRICO

Obesidad

Definición

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa. ¹

El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos.

Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2).

La definición propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la siguiente:

Cuadro I. Clasificación de sobrepeso y obesidad por IMC (de acuerdo a la OMS)		
	<i>Clase de obesidad</i>	
<i>Bajo peso</i>		<18.5
<i>Normal</i>		18.5-24.9
<i>Sobrepeso</i>		25.0-29.9
<i>Obesidad</i>	I	30.0-34.9
	II	35.0-39.9
<i>Obesidad extrema/mórbida</i>	III	>40.0

Fuente: Clinics in Chest Medicine. 2009

El IMC es una medida útil para el diagnóstico de sobrepeso y la obesidad en la población, puesto que es la misma para ambos sexos.

Epidemiología de la obesidad

La obesidad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles, como la diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares, entre otras. La prevalencia de obesidad ha tenido un aumento sin precedentes en las últimas tres décadas.

En la actualidad las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad son un problema de salud pública a nivel mundial debido a que el incremento en su prevalencia ha alcanzado una magnitud pandémica. Además de las consecuencias negativas en la salud, la obesidad afecta la calidad de vida y representa un costo elevado para los sistemas de salud.⁵

De acuerdo con los puntos de corte de índice de masa corporal (IMC) (kg/m^2) propuestos por la OMS, la prevalencia en México de sobrepeso y obesidad según la ENSANUT 2016 fue de 72.5%. La prevalencia de obesidad ($\text{IMC} > 30 \text{ kg}/\text{m}^2$) fue de 33.3%. La prevalencia de sobrepeso y obesidad es mayor en mujeres que en hombres. Asimismo, en la obesidad mórbida ($\text{IMC} \geq 40.0 \text{ kg}/\text{m}^2$) es 2.4 veces más alta en mujeres (4.1%) que en hombres (1.7%).⁶

Causas de la obesidad

La obesidad tiene un origen multifactorial en el que se involucran la susceptibilidad genética, los estilos de vida y el ambiente, con influencia de diversos determinantes subyacentes sociales.

La causa fundamental de la obesidad es un desequilibrio energético entre las calorías consumidas en los alimentos y las gastadas en el metabolismo y la actividad física. Esto está muy relacionado con el aumento en la ingesta de alimentos hipercalóricos que son ricos en grasa, sal y azúcares, pero pobre en vitaminas y minerales, así como un descenso en la actividad física como resultado de una vida más sedentaria.^{2,3}

Consecuencias de la obesidad

Existe suficiente evidencia de que la obesidad es un importante factor de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles, como las enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, los trastornos del aparato locomotor y algunos cánceres (cuadro II). La obesidad se asocia con una disminución de la esperanza de vida de entre 6 y 20 años, e incluso las personas con obesidad grave mueren entre 8 a 10 años antes que las de peso normal. Se estima que cada 15 kilogramos extras aumentan el riesgo de muerte temprana aproximadamente en un 30%.^{2,3}

Cuadro II. Comorbilidades y complicaciones de la obesidad	
Cardiovascular	Neurológico
<ul style="list-style-type: none"> • Aterosclerosis • Dislipidemia • Hipertensión • Insuficiencia cardiaca congestiva • Insuficiencia venosa • Embolia pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> • EVC • Hipertensión intracraneal idiopática • Demencia
Pulmonar	Trastornos musculo esqueléticos
<ul style="list-style-type: none"> • Apnea del sueño • Síndrome de hipoventilación • Asma • Hipertensión pulmonar • Disnea 	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoartrosis • Limitación de la movilidad • Lumbalgia
Psicológico	Genitourinario
<ul style="list-style-type: none"> • Depresión • Baja autoestima • Inadecuada calidad de vida • Trastornos de la alimentación 	<ul style="list-style-type: none"> • SOP • Alteraciones de la menstruación • Esterilidad • Incontinencia Urinaria • Enfermedad renal terminal • Hipogonadismo / impotencia • Glomerulopatía • Cáncer
Gastrointestinal	Metabólico
<ul style="list-style-type: none"> • Colelitiasis • Reflujo gatroesofágico • Hígado graso no alcohólico • Hernias 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes tipo 2 • Intolerancia a la glucosa • Hiperuricemia • Resistencia a la insulina • Síndrome Metabólico • Deficiencia de vitamina D
Dermatológico	Cáncer
<ul style="list-style-type: none"> • Acantosis nigricans • Estrías de distensión • Hirsutismo • Estasis venosa • Celulitis • Intertrigo 	<ul style="list-style-type: none"> • Mama • Colon • Próstata • Uterino
Fuente: Clinics in Chest Medicine. 2009;30(3):415-444	

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (EVC) y diabetes mellitus tipo 2. Estos factores incluyen alteraciones en los niveles de glucosa, presión arterial elevada, niveles elevados de triglicéridos, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y obesidad (particularmente adiposidad central).⁷

La asociación y la agrupación de estos factores se ha conocido por décadas y actualmente se ha enfocado el interés en la resistencia a la insulina como un factor de unión de estos factores, aunque la patogénesis aún no está clara.⁷

El síndrome metabólico no es un indicador de riesgo absoluto, ya que no incluye muchos factores para considerarlo de tal manera, como la edad, sexo, tabaquismo, etc. No obstante, las personas con síndrome metabólico tienen dos veces el riesgo de padecer una ECV en los próximos 5 a 10 años en comparación a las personas que no presentan el SM. Por otra parte, el síndrome metabólico confiere 5 veces el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2. La mayoría de las personas con síndrome metabólico tienen obesidad abdominal y resistencia a la insulina, estas dos condiciones parecen contribuir al desarrollo de las complicaciones metabólicas, aunque los mecanismos subyacentes no se entienden completamente⁸; otras condiciones asociadas que se han propuesto son la inactividad física, el envejecimiento y desequilibrio hormonal, una dieta aterogénica (rica en grasas saturadas y colesterol) puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular en las personas con SM aunque no se considera específicamente como un factor de riesgo subyacente para la condición.⁹

A pesar de las diferentes definiciones del síndrome metabólico, estas incluyen los mismos componentes, difieren en la asignación de la importancia de cada componente para el diagnóstico de SM (número de criterios, jerarquía, etc.).

La definición proporcionada por el Panel de Tratamiento para el Adulto III (ATP III por sus siglas en inglés) es la más equitativa en sus componentes ya que no establece una relación jerárquica entre los 5 componentes (obesidad abdominal, alteraciones en la glucosa, hipertensión, hipertrigliceridemia y niveles bajos de

colesterol HDL). Además, la definición por el ATP III es la más aceptada y usada internacionalmente. ^{7,8,10-12}

Cuadro III. Criterios para el diagnóstico clínico de síndrome metabólico	
Medida	Puntos de corte
Circunferencia de cintura	Definida por población
Triglicéridos elevados	≥ 150 mg/dl
C-HDL disminuido	Hombres: < 40 mg/dl
	Mujeres: < 50 mg/dl
Presión arterial elevada	Sistólica: ≥ 130 y Diastólica ≥ 80 mm Hg
Glucosa en ayuno elevada	≥ 100 mg/dl
Fuente: <i>Circulation</i> . 2009;120:1640-1645	

A finales del 2009 la Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés) y la Asociación Americana del Corazón/Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (AHA/NHLBI por sus siglas en inglés) estandarizaron los criterios para la definición de SM. Estos criterios diagnósticos mantienen los componentes definidos por el ATP III (Cuadro III). También acordaron que la obesidad abdominal no es un prerrequisito para el diagnóstico de SM, sino que forma parte de los 5 componentes, esto basándose en la recomendación de los puntos de corte específicos de la circunferencia de cintura por cada grupo poblacional (Cuadro IV), por lo tanto, la presencia de 3 de cualquiera de los 5 factores de riesgo constituye el diagnóstico de SM.⁸

Cuadro IV. Circunferencia de cintura para obesidad abdominal por población			
Población	Organización de referencia	Hombres	Mujeres
E.U.A	AHA/NHLBI	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Canadá	Health Canada	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Europa	European Cardiovascular Society	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Asia	IDF/WHO	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Japón	Japanese Obesity Society	≥ 85 cm	≥ 90 cm
China	Cooperative Task Force	≥ 85 cm	≥ 80 cm
Medio Oriente y Mediterráneo	IDF	≥ 94 cm	≥ 80 cm
África Sahara	IDF	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Centro y Sudamérica	IDF	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Fuente: <i>Circulation</i> . 2009;120:1640–1645			

Distribución del tejido adiposo y síndrome metabólico

La obesidad como ya se ha comentado anteriormente está fuertemente relacionada con el síndrome metabólico pero dado que la obesidad no es una condición homogénea, no se podría considerar un predictor exclusivo de disfunción metabólica, por lo tanto, es importante conocer la distribución regional del tejido adiposo para entender la relación de la obesidad con las alteraciones en el metabolismo.¹³

El tejido adiposo desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis energética de todo el cuerpo al almacenar los triglicéridos cuando la energía está en exceso, liberando ácidos grasos libres como combustible durante la escasez de energía y secretando adipocitocinas que son importantes para regular el metabolismo de lípidos y glucosa, estas adipocitocinas incluyen la leptina,

adiponectina, resistina, interleucina 6 (IL-6), Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), entre otras.¹⁴⁻¹⁶

La distribución del tejido adiposo se divide generalmente en dos compartimientos, el subcutáneo y el visceral. El tejido adiposo subcutáneo se extiende entre el musculo y la hipodermis y representa un 85% del tejido adiposo total, mientras que el visceral se encuentra en la cavidad intraabdominal donde rodea y conecta varios órganos y representa aproximadamente entre un 10-15%.¹⁵

Los depósitos de grasa también son diferentes en otras formas, tales como liberación de adipocitocinas, respuesta y regulación de inmunidad, intercambio de lípidos, tasa de crecimiento y muerte celular, respuesta al estrés y hormonas sexuales. Los factores extrínsecos proximales también juegan un papel en la diferenciación entre depósitos de tejido adiposo¹⁵.

Las consecuencias adversas para la salud relacionadas con la obesidad ocurren predominantemente en individuos con acumulación de grasa en la parte superior del cuerpo, esta distribución comúnmente se asocia con la obesidad visceral, sin embargo, el aumento de tejido adiposo subcutáneo en la parte inferior del cuerpo se asocia con un menor riesgo de disfunción metabólica, por lo que el almacenamiento de grasa en esta región se considera protector.

La distribución de grasa en la parte superior del cuerpo predispone al aumento de grasa visceral. El aumento del tejido adiposo visceral se ha asociado con disfunción metabólica, esto debido a la localización anatómica de la grasa visceral, que libera ácidos grasos libres y adipocitocinas (los cuales tienen influencia en numerosos procesos hepáticos como la gluconeogénesis, la glucogénesis y la síntesis de lipoproteínas), en la vena porta para el transporte directo al hígado.^{15,17,18}

También se ha propuesto que el aumento en la cantidad de triglicéridos intrahepáticos y no el tejido adiposo visceral, es un mejor marcador de disfunción metabólica relacionada con la obesidad. Fabbrini observó que la acción de la insulina en el hígado, musculo esquelético y tejido adiposo se deterioró y la tasa de secreción de VLDL aumentó en sujetos con alto contenido de triglicéridos (TG) intrahepáticos, pero no en aquellos con alto volumen de tejido adiposo visceral independientemente de la cantidad de TG intrahepáticos. Por lo que se sugiere que

la asociación reportada entre la cantidad de tejido adiposo visceral con disfunción metabólica, no se debe en si por la primera, sino por la directa correlación entre la cantidad de tejido adiposo visceral y el contenido de TG intrahepáticos.¹⁸

Composición corporal

La obesidad está asociada con cambios metabólicos y cardiovasculares relacionados al SM y actualmente el IMC es el parámetro más utilizado para clasificar el estado nutricional de los individuos, sin embargo, puede haber una variación considerable en la composición corporal, incluso entre individuos con el mismo IMC. Existen diversas técnicas para el estudio de la composición corporal y cuantificación de la grasa corporal, en su mayoría son métodos antropométricos como la circunferencia de cintura, la relación cintura/cadera y los pliegues cutáneos. Entre los estudios con imagen destacan los estudios con tomografía computarizada y resonancia magnética. También se han usado la bioimpedancia, la dilución de isótopos y desplazamiento de aire/agua (cuadro V).¹⁹ En este sentido surge la necesidad de una evaluación adecuada para determinar la grasa total corporal y la masa libre de grasa mediante el estándar de referencia actual para determinar la composición corporal que es la absorciometría con rayos X con doble energía (DXA).^{20,21}

Cuadro V. Fortalezas y limitaciones en las modalidades para determinar composición corporal							
Tecnología de medición	Costo/tiempo	Radiación	Exactitud	Precisión	Regional	Magro/hueso	Grasa intratejido
DXA	F	F	F	F	F	F	L
TC	L	L	F	F	F	F	F
IRM	L	F	F	F	F	F	F
BIA	F	F	L	F	L	L	L
Desplazamiento de agua/aire	F	F	F	L	L	L	L
Antropometría	F	F	L	L	L	L	L

Fuente: Journal of Clinical Densitometry. 2013;16(4):496-507. F: fortaleza, L: limitación

La modalidad más habitual del DXA en la práctica clínica es la densitometría ósea axial, centrada en la columna lumbar y cadera. Esta técnica permite cuantificar la densidad mineral ósea (DMO).^{22,23}

Por otra parte, otra modalidad del DXA es la de cuerpo completo, que permite determinar la composición corporal. La precisión del DXA es alta con un margen de error del 2-6% para composición corporal. Respecto a otros métodos como los antropométricos, tiene la ventaja de que aporta medidas de la composición corporal total y regional, además calcula la distribución de grasa en regiones del área pélvica (androide y ginoide).²²

Obesidad metabólicamente sana

La obesidad y el SM son dos condiciones altamente prevalentes y comúnmente coexistentes, son los principales factores de riesgo para desarrollar DM2 y ECV.²⁴ Numerosos estudios han demostrado la existencia de un grupo de sujetos con obesidad que presentan resistencia al desarrollo de las complicaciones metabólicas típicas de la obesidad o que podrían estar en un riesgo sustancialmente menor de lo esperado para su grado de obesidad, estos hallazgos han llevado a la investigación de las características que distinguen a los individuos con obesidad metabólicamente normales, también conocidos como obesos metabólicamente sanos,²⁵ con obesidad no complicada²⁶ o con obesidad metabólicamente benigna.²⁷ En general, los datos de estos estudios demuestran que los obesos metabólicamente sanos tienen porcentaje de grasa corporal similar pero menos grasa visceral y grasa hepática en comparación con individuos obesos metabólicamente no sanos y tienen sensibilidad a la insulina, presión arterial, niveles de lípidos y perfil inflamatorio (concentración de proteína C reactiva) normales.^{25,26}

Definición de salud metabólica.

El tema de salud metabólica ha recibido mucha atención recientemente, esto ha llevado a la realización de un número creciente de estudios que utilizan diferentes definiciones de salud metabólica en las categorías de IMC, sin embargo, en la literatura existe un consenso.²⁸

Un metaanálisis que se realizó en el 2015 para valorar la función predictiva de las diferentes definiciones de salud metabólica para el desarrollo de DM2, delimitó estas en cinco grandes grupos: 1) SM, 2) SM combinado con resistencia a la insulina u otro criterio, 3) Resistencia a la insulina, 4) capacidad cardiorrespiratoria y 5) misceláneos²⁴ (tabla 3).

Cuadro VI. Definiciones de salud metabólica reportadas	
Categorías	Definiciones
Síndrome metabólico (n=72)	<ul style="list-style-type: none">• ATP III• IDF• Criterio armonizado (2009)• Criterios modificados
Síndrome metabólico combinado con RI u otro componente (n=54)	<ul style="list-style-type: none">• SM y RI• SM, RI y PCR• SM y PCR• SM e historia médica
Resistencia a la insulina (n=37)	<ul style="list-style-type: none">• HOMA• CLAMP
Capacidad cardiorrespiratoria (n=4)	
Misceláneos (n=10)	

Adaptado: (referencia). Abreviaturas: ATP II (Adult treatment panel III), IDF (Internacional Diabetes Federation), SM (síndrome metabólico), RI (resistencia a la insulina), PCR (proteína C. reactiva), HOMA (homeostasis model assessment) y CLAMP (pinza euglucémica, hiperinsulinémica).

En general la definición más utilizada en el grupo de SM fue la proporcionada por el ATP III ²⁹, para el grupo de definiciones combinadas fueron las proporcionadas por Wildman et al. ³⁰ y Karelis et al. ²⁵ (tabla 4), la resistencia a la insulina fue definida principalmente por el HOMA-IR. ³¹

Cuadro VII. Definiciones combinadas de salud metabólica	
Definiciones	Criterios
Karelis et al. ²⁵	<ul style="list-style-type: none"> • HOMA-IR: ≤ 2.7 • Triglicéridos: ≤ 150 mg/dl • C-HDL: ≥ 50 mg/dl • C-LDL: ≤ 100 mg/dl • Proteína C. Reactiva: < 3 mg/L • 4 de los 5 criterios
Wildman et al. ³⁰	<ul style="list-style-type: none"> • Presión arterial: $\geq 130/85$ mmHg • Triglicéridos: ≥ 150 mg/dl • Glucosa: ≥ 100 mg/dl • C-HDL: < 50 mg/dl • HOMA-IR: > 5.13 • Proteína C. Reactiva ultra sensible: > 0.1 mg/L • <1 de los 6 criterios
Aguilar Salinas et al. ³²	<ul style="list-style-type: none"> • C-HDL: ≥ 40 mg/dl • Ausencia de DM2 • Ausencia de hipertensión • Todos los criterios

Abreviaturas: HOMA (homeostasis model assessment), C-HDL (lipoproteínas de alta densidad), C-LDL (lipoproteínas de baja densidad), DM2 (diabetes mellitus tipo 2).

Prevalencia de la obesidad metabólicamente sana

Los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) de 1994-2004 en Estados Unidos demostraron que 32% de los adultos con obesidad eran metabólicamente normales, considerando los parámetros definidos por Wildman et al.³⁰ En México, en un estudio que incluyó una muestra de la población general de Durango, se reportó una prevalencia ajustada por género de individuos con obesidad metabólicamente sanos de 27.9%.³³ De igual manera en el estudio realizado por Aguilar Salinas et al. se reportó una prevalencia del 28.3% de individuos con obesidad metabólicamente sanos.³²

Debido a que la prevalencia del fenotipo de obesidad metabólicamente sana depende de la definición elegida se han realizado estudios para observar las diferencias en la prevalencia utilizando diferentes criterios de definición. Así, Shea comparó la prevalencia del obeso metabólicamente sano (OMS) considerando el IMC y el porcentaje de grasa corporal. Los resultados arrojaron que la prevalencia de los OMS en el grupo de obesidad por IMC era de 7.8 a 34% mientras que en el grupo de obesos de acuerdo al porcentaje de grasa corporal iba de 22 a 47.7%. Así, se puede observar que la prevalencia es mayor cuando se clasifica a los MHO mediante la evaluación de su composición corporal por DXA y se concluye que el IMC infraestima la prevalencia de OMS ya que no discrimina entre los componentes del peso corporal.³⁴

De igual manera Velho determinó la prevalencia de OMS utilizando diferentes criterios para su definición. Al usar el porcentaje de grasa corporal para definir obesidad la prevalencia fue de 11.4 a 55.5% en mujeres y de 6.4 a 43.1% en hombres y al usar IMC fue de 3.3 a 32.1% en hombres y de 11.4 a 43.3% en mujeres.³⁵

Diferencias en la composición corporal en la obesidad metabólicamente sana

Muchos estudios epidemiológicos han puesto en manifiesto la relación que existe entre la composición corporal y la distribución de grasa con la sensibilidad a la insulina y el riesgo de DM2 y ECV.³⁶

Estas observaciones han dado pie a la exploración del comportamiento de la composición corporal en los sujetos con obesidad metabólicamente sanos. Los estudios han demostrado que el fenotipo de la obesidad metabólicamente sana se caracteriza por tener un contenido de tejido adiposo visceral menor en comparación con sujetos con obesidad metabólicamente no sanos, por el contrario, en la mayoría de los estudios no se ha observado una diferencia en la grasa corporal total y la masa libre de grasa entre los mismos grupos (cuadro de evidencias).

En consistencia con lo mencionado Camhi realizó un estudio para determinar las diferencias en la composición corporal en individuos con OMS y OMNS mediante DXA. Las mujeres mostraron diferencias en la masa libre de grasa y en tejido adiposo visceral.³⁷

Autores	Diseño	Población	Definición	Resultados	
Brochu M. 2001 ³⁸	Transversal analítico	43 mujeres con obesidad Y postmenopausia. OMS= 17 OMNS= 26	Valor M (CLAMP) OMS= >8.0 mg/min/kg (MLG) OMNS= <8.0 mg/min/kg (MLG)	OMS GC(%)= 45.2±5.3 MLG (kg)= 43.8±5.5 TAV (cm)= 141±53 IMC (kg/m)= 31.5±5.6	OMNS • GC(%)= 48.1±7.2 • MLG (kg)= 44.8±6.6 • TAV (cm)= 211±85 * • IMC (kg/m)= 34.7±6.5
Karelis A. 2005 ²⁵	Transversal analítico	88 mujeres con obesidad postmenopausia OMS= 22 OMNS= 22	Valor M (CLAMP) OMS= >8.0 mg/min/kg (MLG) OMNS= <8.0 mg/min/kg (MLG)	OMS • GC(%)= 47.7±4.8 • MLG (kg)= 40.4±3.8 • TAV (cm)= 179.9±53.9 • IMC (kg/m)=32.3±4.1	OMNS • GC(%)= 45.5±4.4 • MLG (kg)= 47.4±7.6 * • TAV (cm)= 227.0±64.6* • IMC (kg/m)=34.8±3.9
Jennings L. 2008 ³⁹	Transversal analítico	122 mujeres con obesidad en premenopausia OMS= 40 OMNS= 82	HOMA-IR OMS= <1.95 OMNS= >1.95	OMS • GC(%)= 44.7 ± 3.5 • MLG (kg)= 44.0 ± 4.0 • TAV (cm)= 63.2 ± 6.6 • IMC (kg/m)=34.5 ± 4.4	OMNS • GC(%)= 44.9 ± 4.6 • MLG (kg)= 47.4 ± 4.6 * • TAV (cm)= 95.2 ± 5.8 * • IMC (kg/m)=37.5 ± 6.0
Messier V. 2010 ⁴⁰	Transversal analítico	111 mujeres con obesidad en postmenopausia OMS= 26 OMNS= 85	Criterios modificados de Karelis et al.	OMS • GC(kg)= 43.0±7.1 • MLG (kg)= 42.5±4.3 • TAV (cm)= 179.8 ± 45.1 • IMC (kg/m)=33.5±2.4	OMNS • GC(kg)= 44.9 ± 4.6 • MLG (kg)= 42.4±6.5 • TAV (cm)= 212.4 ± 51.1* • IMC (kg/m)=34.4±2.8
Camhi S. 2014 ³⁷	Transversal analítico	259 mujeres con obesidad pre y postmenopausia OMS= 153 OMNS= 106	Criterios del ATP III OMS= <2 OMNS= >2	OMS • GC(kg)= 41.6 ± 3.7 • MLG (kg)= 51.4 ± 5.2 • TAV (cm)=108.7±53.2 • IMC (kg/m)=33.6 ± 2.8	OMNS • GC(kg)= 41.0 ± 3.3 • MLG (kg)= 53.9 ± 6.1 • TAV (cm)= 146.7 ± 61.8* • IMC (kg/m)=34.8 ± 3.4

Abreviaturas: HOMA (homeostasis model assessment), OMS (obesos metabólicamente sanos), OMNS (obesos metabólicamente no sanos), GC (grasa corporal), MLG (masa libre de grasa), TAV (tejido adiposo visceral) e IMC (índice de masa corporal). * (p <0.05, diferencias estadísticamente significativas entre el grupo OMS y OMNS)

Planteamiento del problema.

La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas degenerativas, como la diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares. Actualmente la obesidad se considera un problema de salud pública a nivel mundial por su magnitud pandémica.

A pesar de que la obesidad está asociada a numerosas comorbilidades se ha reconocido un subgrupo de personas con obesidad que no presentan desarrollo de las complicaciones metabólicas típicas de la obesidad, pero debido a que actualmente no existe un consenso para definir a estos individuos, no se ha podido estimar la prevalencia, lo que ha llevado a realizar investigaciones para determinar las características de estos individuos con obesidad metabólicamente sana, en donde se ha observado que los individuos con sobrepeso y obesidad metabólicamente sanos tienen una cantidad de tejido adiposo visceral menor en comparación de los metabólicamente no sanos, por lo que esta característica podría ser un posible factor protector para el desarrollo de síndrome metabólico en estos individuos pero aún falta esclarecer si esta diferencia es similar en los individuos con obesidad extrema.

Justificación

No todos los individuos con obesidad extrema tienen alteraciones metabólicas evidentes. Se desconocen los mecanismos causales que explican por qué algunos individuos con obesidad extrema están protegidos de las complicaciones metabólicas asociadas. La composición corporal mediante DXA será la primera de otras mediciones para caracterizar al individuo obeso metabólicamente sano y los mecanismos de dicha protección.

El caracterizar la población de obesos extremos metabólicamente sanos dará pie a nuevas investigaciones que permitan intervenciones terapéuticas tempranas en los

grupos susceptibles para desarrollar complicaciones metabólicas al identificar poblaciones más vulnerables para el desarrollo de complicaciones metabólicas independientemente de la obesidad.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las diferencias en la composición corporal determinada mediante DXA en mujeres con obesidad extrema metabólicamente sanas de 18 a 59 años de edad contra mujeres metabólicamente no sanas?

Hipótesis

El contenido de tejido adiposo visceral en las mujeres con obesidad extrema metabólicamente no sanas es 20% mayor en comparación con las mujeres con obesidad extrema metabólicamente sanas de 18 a 59 años de edad.

Objetivo General

Comparar la composición corporal determinada mediante DXA en mujeres con obesidad extrema metabólicamente sanas contra mujeres con obesidad extrema metabólicamente no sanas.

Objetivos específicos

- a) Comparar la cantidad de tejido adiposo visceral en mujeres con obesidad extrema metabólicamente sanas con la de mujeres con obesidad extrema metabólicamente no sanas.
- b) Comparar la cantidad de grasa corporal total y regional en mujeres con obesidad extrema metabólicamente sanas con la de mujeres con obesidad extrema metabólicamente no sanas.
- c) Comparar la cantidad de masa libre de grasa total y regional en mujeres con obesidad extrema metabólicamente sanas con la de mujeres con obesidad extrema metabólicamente no sanas.

Metodología

Diseño del estudio.

Transversal analítico.

Lugar y tiempo de estudio.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas (UIEM).

Periodo: Julio 2017 – julio 2018.

Tamaño de muestra.

Se calculó el tamaño de muestra con la fórmula de diferencias de medias, en base a los resultados del estudio realizado por Fabrinni (19) en donde determinaron la cantidad de tejido adiposo visceral (TAV) mediante DXA, teniendo diferencias estadísticamente significativas.

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

$$Z\alpha = 0.05 = 1.96$$

$$Z\beta = 1 - \beta = .20 = 0.84$$

$$\mu_1 = 1714$$

$$\mu_2 = 885$$

$$\sigma = 585$$

$$n = 2 \left(\frac{(1.96 + 0.84)585}{1714 - 885} \right)^2 = 7.80 = \mathbf{8 \text{ sujetos por grupo}}$$

Se hizo un cálculo adicional basándonos en el estudio de Camhi (18), en donde determinó el TAV utilizando la tomografía axial computarizada en mujeres y

hombres con obesidad, Para el cálculo solo se tomaron la media y DE del grupo de mujeres.

$$n = 2 \left(\frac{(1.96 + 0.84)53.2}{146.7 - 108.7} \right)^2 = 30.52 = \mathbf{31 \text{ sujetos por cada grupo}}$$

Población de estudio.

Personas que acudan al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), pacientes, acompañantes de pacientes o ex participantes de protocolos de investigación.

Método de muestreo:

No probabilístico, por conveniencia.

Criterios de inclusión:

Grupo con obesidad extrema y metabólicamente sanos

- a) Deseo de participar en el estudio y firma del consentimiento informado
- b) Edad entre 18 y 59 años
- c) IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$
- d) Una o ninguna de los siguientes:
 - i. Concentración de triglicéridos en ayuno entre 151 y 499 mg/dl
 - ii. Concentración de colesterol HDL $< 40 \text{ mg/dl}$
 - iii. Glucosa en ayuno entre 100 mg/dl y 125 mg/dl
 - iv. Glucosa a las 2 horas post-carga con 75 g de glucosa entre 140 mg/dl y 199 mg/dl
 - v. Hemoglobina glucosilada $> 5.6\%$
 - vi. Presión arterial sistólica $\geq 140 \text{ mmHg}$ y/o diastólica $\geq 90 \text{ mmHg}$ o tratamiento.

Grupo con obesidad extrema y metabólicamente no sanos

- a) Deseo de participar en el estudio y firma del consentimiento informado
- b) Edad entre 18 y 59 años
- c) IMC ≥ 40 kg/m²
- d) Dos o más de las siguientes características:
 - ii. Concentración de triglicéridos en ayuno entre 151 y 499 mg/dl
 - iii. Concentración de colesterol HDL <40 mg/dl
 - iv. Glucosa en ayuno entre 100 mg/dl y 125 mg/dl
 - v. Glucosa a las 2 horas post-carga con 75 g de glucosa entre 140 mg/dl y 199 mg/dl
 - vi. Hemoglobina glucosilada >5.6%
 - vii. Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o diastólica ≥ 90 mmHg o tratamiento.

Criterios de exclusión:

- a) Hospitalización en los últimos 3 meses.
- b) Enfermedad con mal pronóstico a corto plazo (por ejemplo: cáncer).
- c) Enfermedades autoinmunes.
- d) Infección aguda o síndrome febril.
- e) Insuficiencia hepática.
- f) Insuficiencia renal.
- g) Consumo de alcohol ≥ 50 g/día en mujeres.
- h) Diabetes.
- i) Triglicéridos en ayuno >500 mg/dl.
- j) Tabaquismo.
- k) Embarazo y/o lactancia.
- l) Consumo de medicamentos tales como metformina, fibratos, estatinas, ácidos grasos omega 3, esteroides, u otros a criterio del investigador que interfieran con los resultados del estudio. En el caso del grupo de obesos metabólicamente no sanos si se encuentran tomando medicamentos se les pedirá que los suspendan una semana antes para la realización del estudio, excepto los anti-hipertensivos.

- m) Disminución del peso corporal en los últimos 3 meses >5%.
- n) Talla <150 cm.

Descripción de los procedimientos

Visita 1.

Estudios de laboratorio:

Se citará al sujeto con un ayuno previo de 8 a 12 horas, con previa explicación e invitación al protocolo. Se explicará detenidamente el consentimiento informado para que el sujeto participe de forma voluntaria al momento de firmar el documento. Posterior a la firma el sujeto pasará a enfermería para la toma de muestras de sangre. Se realizará una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) de 2 horas, se medirán las concentraciones de glucosa en el tiempo 0' (basal) y 120', también se determinarán los valores de triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL, insulina y HbA1c (hemoglobina glucosilada). La realización de estudios de laboratorios se realiza para ubicar a los sujetos al grupo al que pertenecen (metabólicamente sanos o metabólicamente no sanos), la CTOG, así como la HbA1c son para corroborar que los sujetos no presenten diabetes mellitus.

Posterior a la toma de muestras se realizarán las siguientes actividades como parte de la visita 1:

Mediciones antropométricas:

Se determinará el peso con la báscula Seca mBCA con capacidad de hasta 300 kg, la talla con el estadímetro seca 274 y la circunferencia de cintura con una cinta Seca de 150 cm de largo.

Estudios clínicos:

- Llenado de la hoja de recolección de datos generales (folio, nombre, edad, sexo, fecha de nacimiento, correo electrónico, teléfono, antecedentes heredo familiares, padecimientos actuales y medicamento).
- Aplicación del cuestionario de actividad física de la Universidad de Laval (ref).

- Toma y registro de presión arterial con un baumanómetro digital automático de brazo.

Al finalizar la visita 1 se agendará la visita 2 que consiste en la evaluación de la composición corporal (máximo una semana de diferencia entre ambas visitas).

Visita 2.

Estudio de composición corporal:

Se citará al sujeto con mínimo 4 horas de ayuno, se le pedirá que acuda con ropa cómoda y que no contenga metal (cierres, hebillas, broches, etc.). No portando aretes, piercings, anillos, collares o algún otro objeto de metal.

Antes de iniciar con el estudio, se le indica al sujeto que pase al baño. De no acudir con ropa ligera, se le proporciona una bata de hospital para asegurar que ningún objeto interfiera con la medición.

El equipo que se utilizará es el densitómetro **GE Lunar Prodigy®** con el software **enCORE®**.

Para iniciar el estudio se coloca al paciente en la mesa de exploración siguiendo las siguientes indicaciones:

- Las manos del sujeto son colocadas a los lados con los dedos pulgares hacia arriba, las palmas de las manos mirando a las piernas y los brazos estirados a lo largo del cuerpo. Si es posible, las manos no deben tocar las piernas.
- Para sujetos muy grandes que no quepan dentro de las barreras de la mesa de exploración, se utiliza el análisis de medio cuerpo y utilizando como referencia esta para calcular el otro lado. Se coloca al paciente para que encuadre bien su mitad derecha con las barreras de la mesa y se procede a la medición.

Posterior a la correcta colocación se inicia el escaneo para determinar la composición corporal total que incluye porcentaje y kilogramos de **masa grasa, masa libre de grasa y masa ósea.**

Para determinar la cantidad de tejido adiposo visceral (TAV) se selecciona la opción

en el software enCORE de **CoreScan**. Para iniciar la medición se mantiene al sujeto en la misma posición, solo se requieren que las manos no toquen las piernas y que haya un pequeño hueco de aire (~1 cm) entre los brazos y el torso.

Para sujetos muy grandes en los que se tuvo que utilizar el análisis de medio cuerpo, se coloca al sujeto de manera en que su tronco quede exactamente en la línea central de la mesa de exploración posicionando las manos en la cabeza para dejar libre el tronco para otro análisis de cuerpo total para estimar el TAV.

La medición de TAV mediante DXA fue validada contrastado con la tomografía computarizada que es el estándar de oro actual para cuantificar el TAV ($r^2 = 0.95$)

Recursos

Humanos:

Se cuenta con personal altamente capacitado para los procedimientos ya mencionados a lo largo del estudio.

- Tutora: Médico endocrinóloga, capacitada para la realización del análisis de composición corporal mediante DXA. Si se encuentra alguna alteración en los resultados de los sujetos de estudios durante los procedimientos del mismo, proporcionará la atención médica requerida.
- Estudiante de Maestría: Licenciado en nutrición, capacitado para la recolección de datos clínicos, el recordatorio de alimentos de 24 horas y el cuestionario de actividad física, mediciones antropométricas, atención a los pacientes durante el estudio, así como para el análisis de composición corporal mediante DXA.
- Pasante de la licenciatura de médico cirujano: Capacitada para el reclutamiento y la atención de los pacientes a lo largo del estudio, recolección de datos clínicos, medidas antropométricas y manejo de muestras sanguíneas (centrifugar y alícuotar) para su análisis.
- Enfermeros: Personal capacitado para la toma de muestras sanguíneas de

los pacientes.

- Laboratorista: Personal calificado para el análisis de las muestras sanguíneas de los pacientes.

Materiales:

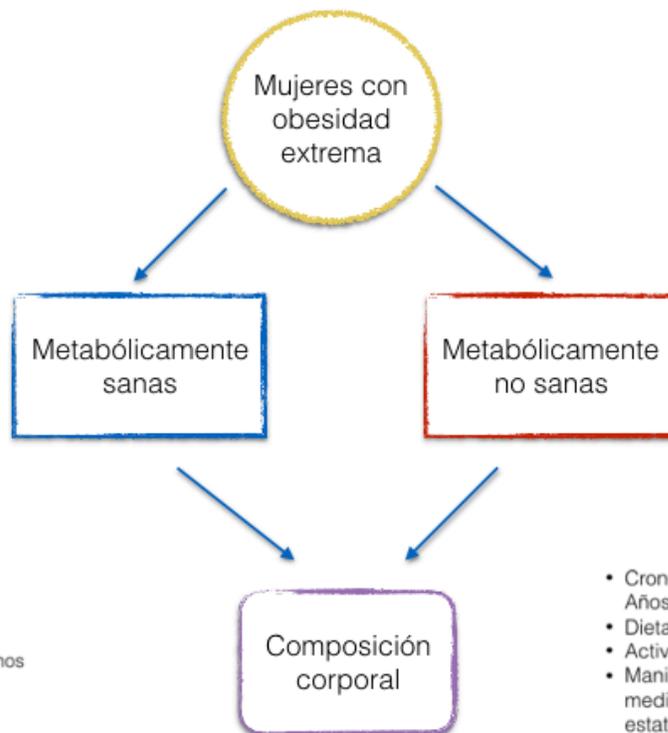
Se cuentan con los siguientes recursos materiales en el Departamento de Endocrinología y Metabolismo y en la Unidad de Enfermedades Metabólicas del INCMNSZ.

- Densitómetro GE Lunar Prodigy.
- Equipo de bioimpedancia eléctrica Seca mBCA 514 con una capacidad de hasta 300 kg.
- Estadímetro Seca 274.
- Computadoras con el software necesario para el análisis de las diferentes mediciones. (SPSS®, y enCORE®)
- Insumos para determinar glucosa, perfil de lípidos, HbA1c e insulina, así como el material requerido para la toma de muestras (jeringas, tubos de ensayo, guantes, solución con 75 g de glucosa, etc.).

Económicos:

Se cuenta con el apoyo económico del departamento de la Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas del INCMNZZS para el desarrollo de este proyecto, adicional a esto se buscará el apoyo financiero de otras instituciones en concursos.

Modelo arquitectónico



Demarcación diagnóstica (criterios de inclusión)

- IMC >40 kg/m²
- >1 Factores de SM (ATPIII) No Sanos
- 0-1 Factor de SM (ATPIII) Sanos

Estratificación pronóstica

- Cronométrica: Edad 18-59 años de edad, Años con obesidad
- Dieta habitual (Alta en grasas y HC's)
- Actividad física
- Maniobra previa: Consumo de medicamentos (metformina, fibratos, estatinas, esteroides, etc)

Cuadro de operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición	Escala de medición	Nivel metodológico
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Años cumplidos al momento del interrogatorio.	<ul style="list-style-type: none"> • Años 	Cuantitativa Discreta	Confusora
Índice de masa corporal	Indicador simple de la densidad corporal, determinado por la relación entre el peso y la talla del individuo.	Se calcula dividiendo el peso corporal en kilogramos entre la talla en metros elevada al cuadrado. $IMC = kg/m^2$	<ul style="list-style-type: none"> • kg/m^2 	Cuantitativa Continua Razón	Confusora
Obesos metabólicamente sanos	Grupo de factores de riesgo metabólicos para enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2.	Determinado mediante los criterios del consenso del 2009 por la IDF/AHA/NHLBI. <1 de los siguientes criterios: Triglicéridos: >150 mg/dl Glucosa en ayuno: >100 mg/dl Presión arterial: \geq 130/85 mmHg C-HDL: <40 mg/dl Hombres <50 mg/dl Mujeres Circunferencia de cintura: N/A	<ul style="list-style-type: none"> • 0= Ausente • 1= Presente 	Cualitativa Nominal Dictómica	Dependiente
Grasa corporal total y regional	Indicador para identificar la cantidad de grasa (reserva energética) que se encuentra en el cuerpo.	Es la cantidad de tejido graso total del cuerpo determinado mediante absorciometría dual de rayos X (DXA) y expresado en kilogramos y porcentaje.	<ul style="list-style-type: none"> • Kg y porcentaje (%) 	Cuantitativa Continua	Independiente

Masa libre de grasa total y regional	Indicador para identificar la masa del tejido corporal libre de grasa.	Es la cantidad de masa libre de grasa donde se incluye la masa de huesos, musculo, agua extra e intracelular, entre otros tejidos determinado mediante absorciometría dual de rayos X (DXA) y expresado en kilogramos y porcentaje.	<ul style="list-style-type: none"> • Kg porcentaje (%) y 	Cuantitativa Continua Razón	Independiente
Tejido adiposo visceral	Indicador para identificar el tejido graso localizado en la cavidad abdominal y alrededor de los órganos internos.	Es la cantidad de grasa que se encuentra alrededor de las vísceras determinado mediante absorciometría dual de rayos X (DXA) y es expresado en gramos y volumen.	<ul style="list-style-type: none"> • Gramos y cm³ 	Cuantitativa Continua Razón	Independiente
Grado de esteatosis Hepática	Clasificación de la acumulación de triglicéridos en el hepatocito.	Es el grado de esteatosis hepática determinado mediante elastografía hepática.	<ul style="list-style-type: none"> • S0 (<10%) • S1 (10-33%) • S2 (34-65%) • S3 (>66%) 	Cualitativa Ordinal	Independiente

Plan de análisis estadístico

Los datos serán recolectados y almacenados en el paquete estadístico de SPSS® versión 24 para el sistema operativo macOS.

Se analizaron la distribución de las variables cuantitativas utilizando la prueba de Shapiro-Wilk y contrastándola con los valores de asimetría y curtosis.

Para la descripción de las características de los grupos de estudio las variables se expresan en media y desviación estándar para variables cuantitativas que cumplan con una distribución normal, mediana y rangos intercuartílicos para las variables cuantitativas con distribución no normal y las variables cualitativas se expresan en frecuencias y porcentajes.

Se utilizó la prueba de T de student para muestras independientes para evaluar las diferencias entre los grupos en el caso de variables cuantitativas, en esta prueba se consideró la homogeneidad de las varianzas entre los grupos utilizando la prueba de Levene, en el caso que la varianza no fuera homogénea entre los grupos se empleó la prueba de Welch y prueba U de Mann Whitney en el caso de que las variables no se comporten con normalidad.

Para las variables categóricas dicotómicas se utilizaron la prueba de Chi² de Pearson, para aquellos valores esperados <5 se empleó la prueba de exacta de Fisher.

Se considerará como datos estadísticamente significativos todos aquellos que tengan una $p = 0.05$.

Consideraciones éticas

Esta investigación se apega a las normas éticas de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud de México, la declaración de Helsinki y se rige por los principios éticos universales de respeto a las personas, beneficencia y justicia. El protocolo de investigación se sometió a evaluación por el comité de

investigación y el comité de ética en investigación del INCMNSZ, obteniendo su aprobación. No de referencia: 1381.

De acuerdo al artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en México, el estudio se clasifica como investigación con riesgo mayor que el mínimo, ya que este riesgo incluye la extracción de sangre por punción venosa en adultos y estudios radiológicos (DXA).

Así mismo se explicó detenidamente el consentimiento informado (Anexo 1) a todos los participantes, explicando los procedimientos en las visitas, las posibles molestias o efectos adversos que se pudieran presentar durante el estudio. En cualquier momento el sujeto tuvo la posibilidad de retirarse del estudio sin tener ninguna consecuencia sobre su salud o persona.

Resultados

Se reclutaron 52 mujeres con obesidad extrema, 32 metabólicamente no sanas y 20 metabólicamente sanas.

Dentro de las características demográficas se puede observar que existe una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.038$) entre la edad, siendo aproximadamente de acuerdo a la media 7 años más grandes las mujeres que presentan obesidad metabólicamente no sana. Este dato va muy relacionado con la frecuencia de menopausia que si bien, no es estadísticamente significativo se puede observar que hay un mayor número de mujeres con menopausia en el grupo con obesidad metabólicamente no sana.

En cuanto a los datos de peso, talla e IMC, no se observa ninguna diferencia. En el apartado de antecedentes heredo familiares claramente el número de mujeres con el antecedente de DM2 es mayor en el grupo de obesidad metabólicamente no sana, adicional este mismo grupo era el único que presentaba consumo de antihipertensivos.

Tabla 1. Características demográficas			
	OMS n= 20	OMNS n= 32	p
Edad (años)	36.55±14.05	43.88±10.54	0.038
Menopausia (%)	5 (25)	12 (37.5)	0.350
Peso (kg)	115.8 [107.35-128.31]	121.42 [114.38-136.15]	0.106
Talla (cm)	159.40±5.5	159.05±5.6	0.828
IMC (kg/m²)	46.97 [43.51-549.95]	48.51 [45.76-53.15]	0.077
AHF diabetes (%)	12 (60)	28 (87.5)	0.022
AHF DLP (%)	6 (30)	17 (53.1)	0.102
AHF HTA (%)	3 (15)	13 (40.6)	0.051
AHF obesidad (%)	18 (90)	27 (84.4)	0.563
Uso de antihipertensivos (%)	0	14 (43.8)	0.001

Tabla 1 de resultados: Los datos son presentados en frecuencia y porcentaje (%), media ± desviación estándar y mediana [percentil 25 - 75]. Abreviaturas: IMC (índice de masa corporal), AHF (antecedentes heredo familiares), DLP (dislipidemia), HTA (hipertensión arterial).

Características clínicas.

La tabla 2 de resultados muestra las características clínicas de las mujeres reclutadas. En primera instancia se puede apreciar que dentro de las variables utilizadas para la clasificación entre los dos grupos existen diferencias como era esperado. Estas variables son la glucosa basal ($p= 0.02$), triglicéridos ($p= 0.007$) y colesterol HDL ($p= 0.001$), las primeras dos variables teniendo mayor concentración y la última menor concentración en el grupo de obesidad metabólicamente no sana. Otras variables de interés donde se observaron diferencias fueron el porcentaje de HbA1c, concentración de Apo B y ácido úrico, de igual manera con valores más altos en las mujeres con obesidad metabólicamente no sana. En referencia a la insulina basal y HOMA-IR, si bien no existen diferencias estadísticamente significativas las medianas son mayores en el grupo de obesidad metabólicamente no sana.

Tabla 2. Características clínicas			
	OMS n= 20	OMNS n= 32	p
Glucosa (mg/dL)	92.90±6.63	98.5±9.0	0.020
Glucosa 2 h (mg/dL)	117.15±19.23	129.03±28.59	0.108
Insulina (μU/ml)	17.8 [12.2-27.2]	20.9 [12.57-20.07]	0.075
HOMA-IR	3.74 [2.65-6.20]	4.99 [3.07-6.57]	0.510
HbA1c, %	5.54±0.41	5.95±0.40	0.001
Triglicéridos (mg/dL)	115 [100.5-135]	153 [116.25-181.25]	0.007
Colesterol total (mg/dL)	172.25±26.76	179.75±27.64	0.337
C-HDL (mg/dL)	44.5 [40.25-49.5]	36.5 [33.25-42.25]	0.001
C-LDL (mg/dL)	102.66±22.09	109.79±22.29	0.266
APO B	91.72±14.75	101.77±17.66	0.039
Ácido Úrico	5.32±0.80	5.92±1.05	0.033
Creatinina	0.59 [0.55-0.66]	0.62 [0.55-0.70]	0.446
ALT (UI/L)	24.5 [19.25-48.75]	24.5 [18-35.75]	0.576
AST (UI/L)	26.5 [19.75-38.25]	25.5 [20.25-29.75]	0.728
GGT (UI/L)	17 [15-23.7]	18.5 [15.25-25.75]	0.604
TAS (mmHg)	118.15±11.08	118.59±12.29	0.896
TAD (mmHg)	79.10±6.06	78.15±6.66	0.610

Tabla 2 de resultados: Los datos son presentados en media ± desviación estándar y mediana [percentil 25 - 75]. Abreviaturas: HbA1c (hemoglobina glucosilada), C. HDL (colesterol de alta densidad), C. LDL (colesterol de baja densidad), AST (Aspartato aminotransferasa), ALT (Alanino aminotransferasa), GGT (gamma glutamiltransferasa), TAS (tensión arterial sistólica) y TAD (tensión arterial diastólica).

Composición corporal

Los datos sobre composición corporal obtenidos en el estudio se pueden visualizar en la tabla 3 de resultados, donde podemos observar claramente que las mujeres con obesidad metabólicamente no sanas tienen una obesidad abdominal más pronunciada con respecto a las metabólicamente sanas, esto se evidencia con el dato de la circunferencia de cintura ($p=0.004$).

En el apartado de grasa corporal total y regional no se logra observar ningún dato relevante en cuanto a las diferencias entre los grupos. En la masa libre de grasa

total y regional se encuentra en la misma situación, los grupos son muy homogéneos en estos datos, sin embargo, la única diferencia entre esos apartados se observa en la masa libre de grasa distribuida en el tronco, siendo mayor en las mujeres metabólicamente no sanas ($p= 0.035$).

De acuerdo a la hipótesis del presente estudio en donde se proponía que el grupo de mujeres con obesidad metabólicamente no sana tendría al menos 20% más de tejido adiposo visceral en comparación de las sanas se logra contrastar, podemos observar que en tanto en la cantidad en gramos como en volumen (cm^3) es 24% mayor en el grupo de OMNS ($p=0.023$).

Tabla 3. Diferencias en la composición corporal			
	OMS n= 20	OMNS n= 32	p
C. Cintura (cm)	123.12±12.12	133.57±11.79	0.004
Grasa corporal total (%)	63.82±11.31	67.21±9.33	0.914
Grasa corporal total (kg)	60.43 [56.20-69.99]	64.68 [60.53-71.39]	0.176
Grasa brazos (kg)	5.88±1.51	6.51±1.81	0.203
Grasa piernas (kg)	20.52±5.45	19.91±3.75	0.633
Grasa tronco (kg)	35.94±7.35	39.18±6.80	0.111
MLG (%)	45.11±2.94	45.20±2.69	0.914
MLG (kg)	52.15±5.80	55.25±7.19	0.111
MLG brazo (kg)	5.07 [4.77-5.60]	5.28 [4.77-6.31]	0.605
MLG piernas (kg)	17.53 [14.60-18.17]	17.05 [15.30-18.17]	0.940
MLG tronco (kg)	26.19 [23.72-229.21]	29.94 [24.18-32.95]	0.035
TAV (cm^3)	1590.5 [1425.2-2194.2]	1981 [1683.7-2474.5]	0.023
TAV (g)	1501 [1344.5-2070]	1868.5 [1589.2-23345]	0.023

Tabla 3 de resultados: Los datos son presentados en media \pm desviación estándar y mediana [percentil 25 - 75]. Abreviaciones: MLG (masa libre de grasa) y TAV (tejido adiposo visceral).

De igual manera dentro de la segunda visita a las participantes se le realizó el estudio de elastografía hepática para determinar el grado de esteatosis que las mujeres presentaban, dentro de los datos obtenidos es evidente que los dos grupos presentaban una alta prevalencia de esteatosis hepática, sin embargo, en el grupo

de OMNS la frecuencia era altamente mayor en el estadio S3 siendo que casi el 90% de las OMNS se encontraba en ese estadio. Respecto al grado de fibrosis la frecuencia en estadios avanzados es mayor en el grupo de OMNS, si bien no es estadísticamente significativo existe una tendencia muy pronunciada.

Tabla 4. Esteatosis y fibrosis hepática.			
	OMS n= 20	OMNS n= 32	<i>p</i>
Esteatosis			
S0 (<10%)	0 (0)	1 (3.3)	0.034
S1 (10-33%)	0 (0)	0 (0)	
S2 (34-65%)	6 (33.3)	2 (6.7)	
S3 (>66%)	12 (66.7)	27 (90)	
Fibrosis			
F0	11 (61.1)	9 (12.5)	0.056
F1	1 (5.6)	1 (1.3)	
F2	0 (0)	4 (13.3)	
F3	3 (16.7)	7 (23.3)	
F4	3 (16.7)	9 (30)	

Tabla 4 de resultados: Los datos son presentados en frecuencia y porcentaje.

Discusión.

La obesidad es una entidad que tiene grandes consecuencias en la salud en casi todos los aparatos y sistemas del cuerpo humano, sin embargo, la relación entre la obesidad y la disfunción metabólica ha logrado un foco de atención principalmente por la alta prevalencia que existe de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.

En los años recientes se han descrito diferentes fenotipos de obesidad, dentro de estos se encuentra la obesidad metabólicamente sana, estos estudios se han enfocado en describir las características clínicas de estos individuos, en general, los datos de estos estudios demuestran que los obesos metabólicamente sanos tienen porcentaje de grasa corporal similar pero menos grasa visceral y grasa hepática en comparación con individuos obesos metabólicamente no sanos y tienen sensibilidad a la insulina, presión arterial, niveles de lípidos y perfil inflamatorio (concentración de proteína C reactiva) normales.^{25,26}

A pesar del creciente número de estudios enfocados en las características de este fenotipo de obesidad metabólicamente sana, no existe un consenso para los criterios que definen este fenotipo, la mayoría de los estudios utilizan como definición de disfunción metabólica los criterios para diagnosticar síndrome metabólico (SM), algunos autores adicionan algún otro parámetro a la definición de SM como proteína C reactiva y HOMA IR, un menor número los clasifica mediante resistencia a la insulina (HOMA-IR y clamp), esto último basándose en que la resistencia a la insulina es un factor de unión de todos los factores de riesgos estipulados en el SM^{20,21}.

En el presente estudio, se ha utilizado como base para clasificar a las mujeres con obesidad metabólicamente sana los criterios establecidos por la armonización realizada por la Asociación Americana del Corazón y la Federación Internacional de Diabetes⁸, sin embargo, también se consideró que la glucosa en ayuno no era tan buen indicador de disfunción metabólica dado a que numerosos individuos pueden presentar glucosa en ayuno en valores normales pero glucosa alterada con una post- carga de 75 gramos de glucosa a los 120 min o un glucosa elevada en sangre

durante al menos tres meses que se ve reflejado en el porcentaje de HbA1c, es por ello que se consideró que si una mujer con obesidad extrema presentaba una alteración en alguno de los tres parámetros mencionados anteriormente se consideraba como un factor a incluir para la correcta clasificación de la obesidad metabólicamente sana.

Dentro de las características clínicas en nuestro estudio se pudo observar que no existe ninguna diferencia estadísticamente significativa en cuanto al apartado de resistencia a la insulina medida mediante HOMA-IR, sin embargo, en estudios como los realizados por Wildman et al ³⁰, Karelis et al ²⁵ hay una clara evidencia de que las individuos con obesidad metabólicamente no sana son más resistentes a la insulina, cabe destacar que la población analizada en esos estudios tenían como media un IMC de 35 kg/m².

Pocos son los estudios que han tenido como enfoque el caracterizar a la población metabólicamente sana en el aspecto de la composición corporal, la mayoría de ellos se enfoca solamente en la descripción de las características clínicas, en este proyecto si bien se consideraron los aspectos clínicos se tuvo un mayor enfoque en la descripción de las variables relacionadas en la composición corporal determinada mediante DXA, método considerado como el estándar de oro para la determinación total y regional del tejido adiposo y masa libre de grasa^{20,21}. Para la determinación del tejido adiposo visceral se considera como el estándar de oro la resonancia magnética (RM) ⁹, sin embargo, el DXA GE Lunar cuenta con una modificación del software que fue validada con la RM ($r^2= 0.95$), lo cual nos indica que es un método fiable para la determinación de TAV. Los estudios que cuenta con información respecto a la composición corporal total y regional se enfocan básicamente en el estudio de población con sobrepeso, obesidad grado I y II, pero ninguno de ellos ha estudiado a sujetos con obesidad grado III ^{25, 37, 38, 39, 40}.

Dentro de los hallazgos del presente estudio en el apartado de composición corporal fue que la cantidad de tejido adiposo visceral es menor en las mujeres con obesidad metabólicamente sana en comparación con las metabólicamente no sanas, estos hallazgos han sido confirmados por diferentes estudios ^{25, 37, 39} en donde analizaron por separado hombres y mujeres dado a que la dinámica de la composición corporal

es diferente en los dos géneros, en estudios donde no realizaron este análisis por separado no se logra observar esta diferencia en el tejido adiposo visceral ²⁸.

El tejido adiposo visceral es asociado con glucosa alterada en ayuno, resistencia a la insulina, secreción incrementada de lipoproteínas de baja densidad (VLDL) e incremento de triglicéridos intrahepáticos, por lo que el hallazgo de nuestro estudio en cuanto a la cantidad de tejido adiposo visceral es concordante con el fenotipo de obesidad metabólicamente no sana. Algunos estudios se han cuestionado si el tejido adiposo visceral es solo un indicador de grasa ectópica en lugar de disfunción metabólica y que la segunda mencionada es la que realmente predispone al fenotipo de obesidad metabólicamente no sana ^{18,37}, es por ello que en nuestro estudios analizamos otras variables que pueden estar implicadas, en este caso hablamos de dos entidades como el la esteatosis hepática y la fibrosis, dado a que el estándar de oro para determinar estas dos entidades es la biopsia de tejido hepático y esta es muy invasiva, recurrimos a la utilización de un método indirecto que es la elastografía hepática, dentro de los hallazgos pudimos observar que hay una mayor frecuencia de esteatosis hepática en las mujeres con obesidad metabólicamente no sanas, dato que corresponde a lo hallado en el estudio realizado por Fabrinni et al. ¹⁸ Las limitaciones de nuestro estudio radican principalmente en que no se logró reclutar el tamaño de muestra calculado en uno de los grupos, esto debido principalmente a la dificultad de localizar mujeres con obesidad extrema metabólicamente sanas en un solo centro institucional, sin embargo, con los datos obtenidos hasta el momento hemos logrado contrastar la hipótesis que se planteó para el estudio.

Conclusiones.

La composición corporal es un importante factor para considerar al momento de poder esclarecer los mecanismos protectores de las mujeres con obesidad extrema metabólicamente sanas, en nuestro estudio observamos que claramente la cantidad de tejido adiposo visceral es diferente entre los grupos, esta información concuerda con los datos obtenidos en la caracterización de poblaciones con grados de obesidad menores. A pesar de la falta de conocimientos de exactamente el grado de protección relacionada a la obesidad metabólicamente sana, el identificar factores y mecanismos asociados con este fenotipo puede eventualmente ser de ayuda para conocer los factores que pueden predisponer, retrasar o proteger a mujeres con obesidad de las alteraciones metabólicas típicamente asociadas y de igual manera estos datos pueden ser utilizados en la práctica clínica para el diseño de intervenciones adecuadas para el tipo de población.

Bibliografía

1. Dávila, J., González, J. and Barrera, A. Panorama de la Obesidad en México. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* **53**, 2015 (2015).
2. Catenacci, V. A., Hill, J. O. & Wyatt, H. R. The Obesity Epidemic. *Clin. Chest Med.* **30**, 415–444 (2009).
3. Hill, J. O., Catenacci, V. & Wyatt, H. R. Obesity: Overview of an epidemic. *Psychiatr. Clin. North Am.* **28**, 1–23 (2005).
4. Barquera, S., Campos-Nonato, I., Hernández-Barrera, L., Pedroza, A. & Rivera-Dommarco, J. a. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos 2000-2012. *Salud Publica Mex.* **55**, 151–160 (2013).
5. Klein, S., Wadden, T. & Sugerman, H. J. AGA technical review on obesity. *Gastroenterology* **123**, 882–932 (2002).
6. Hernández, M. *et al.* Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. *Ensanut 2016* **2016**, 1–154 (2013).
7. Márquez-Sandoval, F. *et al.* The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutr.* **14**, 1702–1713 (2011).
8. Alberti, K. G. M. M. *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 . *Circulation* **120**, 1640–1645 (2009).
9. Grundy, S. M. *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation* **112**, 2735–2752 (2005).
10. Alberti, K. G. M. M., Zimmet, P. & Shaw, J. The metabolic syndrome - A new worldwide definition. *Lancet* **366**, 1059–1062 (2005).
11. Kahn, R., Buse, J., Ferrannini, E. & Stern, M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* **28**, 2289–2304 (2005).

12. Eckel, R. H., Grundy, S. M. & Zimmet, P. Z. The metabolic syndrome. *Lancet* **365**, 1415–1428 (2005).
13. Wajchenberg, B. L. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue : *Endocr. Rev.* **21**, 697–738 (2000).
14. Feng, B., Zhang, T. & Xu, H. Human adipose dynamics and metabolic health. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1281**, 160–177 (2013).
15. Booth, A., Magnuson, A. & Foster, M. Detrimental and protective fat: Body fat distribution and its relation to metabolic disease. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* **17**, 13–27 (2014).
16. Goran, M. I. Targeting Adipose Tissue Inflammation to Treat the Underlying Basis of the Metabolic Complications of Obesity Michael. **73**, 49–60 (2012).
17. Grundy, S. M. Adipose tissue and metabolic syndrome: Too much, too little or neither. *Eur. J. Clin. Invest.* **45**, 1209–1217 (2015).
18. Fabbrini, E. *et al.* Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**, 15430–15435 (2009).
19. Kendler, D. L. *et al.* The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: Indications of Use and Reporting of DXA for Body Composition. *J. Clin. Densitom.* **16**, 496–507 (2013).
20. Gonçalves, C. G., Glade, M. J. & Meguid, M. M. Metabolically healthy obese individuals: Key protective factors. *Nutrition* **32**, 14–20 (2016).
21. Faria, S. L., Faria, O. P., Cardeal, M. D. A. & Ito, M. K. Validation study of multi-frequency bioelectrical impedance with dual-energy X-ray absorptiometry among obese patients. *Obes. Surg.* **24**, 1476–1480 (2014).
22. Lorente Ramos, R. M. *et al.* Absorciometría con rayos X de doble energía. Fundamentos, metodología y aplicaciones clínicas. *Radiología* **54**, 410–423 (2012).
23. Salamat, M. R. *et al.* Use of conventional regional DXA scans for estimating whole body composition. *Arch. Iran. Med.* **17**, 674–678 (2014).
24. Lotta, L. A. *et al.* Definitions of metabolic health and risk of future type 2 diabetes in bmi categories: A systematic review and network Meta-analysis. *Diabetes Care* **38**, 2177–2187 (2015).

25. Karelis, A. D. *et al.* The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90**, 4145–4150 (2005).
26. Iacobellis, G., Ribaldo, M. C., Zappaterreno, A., Iannucci, C. V. & Leonetti, F. Prevalence of uncomplicated obesity in an Italian obese population. *Obes. Res.* **13**, 1116–1122 (2005).
27. Stefan, N. Identification and Characterization of Metabolically Benign Obesity in Humans. *Arch. Intern. Med.* **168**, 1609 (2008).
28. Stefan, N., Häring, H. U., Hu, F. B. & Schulze, M. B. Metabolically healthy obesity: Epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **1**, 152–162 (2013).
29. Report, F. National Cholesterol Education Program. *Arch. Intern. Med.* **151**, 1071 (1991).
30. Wildman, R. P., Muntner, P., Reynolds, K. & Mcginn, A. P. The Obese Without Cardiometabolic Risk Factor Clustering and the Normal Weight With Cardiometabolic Risk Factor Clustering. *Arch. Intern. Med.* **168**, 1617–1624 (2013).
31. Radziuk, J. Homeostatic model assessment and insulin sensitivity/resistance. *Diabetes* **63**, 1850–1854 (2014).
32. Aguilar-Salinas, C. A. *et al.* High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* **93**, 4075–4079 (2008).
33. Guerrero-Romero, F. & Rodriguez-Moran, M. Serum magnesium in the metabolically-obese normal-weight and healthy-obese subjects. *Eur. J. Intern. Med.* **24**, 639–643 (2013).
34. Shea, J. L., Randell, E. W. & Sun, G. The Prevalence of Metabolically Healthy Obese Subjects Defined by BMI and Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *Obesity* **19**, 624–630 (2011).
35. Velho, S., Paccaud, F., Waeber, G., Vollenweider, P. & Marques-Vidal, P. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *Eur. J. Clin. Nutr.* **64**, 1043–1051 (2010).

36. Phillips, C. M. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1391**, 85–100 (2017).
37. Camhi, S. M. & Katzmarzyk, P. T. Differences in body composition between metabolically healthy obese and metabolically abnormal obese adults. *Int. J. Obes. (Lond)*. **38**, 1142–5 (2014).
38. Brochu, M. What Are the Physical Characteristics Associated with a Normal Metabolic Profile Despite a High Level of Obesity in Postmenopausal Women? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **86**, 1020–1025 (2001).
39. Jennings, C. L. *et al.* Determinants of Insulin-resistant Phenotypes in Normal-weight and Obese Black African Women. *Obesity* **16**, 1602–1609 (2008).
40. Messier, V. *et al.* Identifying Metabolically Healthy but Obese Individuals in Sedentary Postmenopausal Women. *Obesity* **18**, 911–917 (2010).

(ANEXO 1)

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:
Caracterización metabólica de individuos con obesidad extrema metabólicamente
sanos y no sanos
Septiembre 2016. Versión 4**

Investigador principal: Dra. Paloma Almeda^o Valdés
Dirección del investigador: Vasco de Quiroga No. 15 Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, México D.F. C.P. 14000
Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias): 5513-3891; teléfono celular para emergencias: 04455-54578531.
Investigadores participantes: Lic. Nut. Griselda X. Brito Córdova, Lic. Nut. Donají V. Gómez Velasco, Dr. Miguel Herrera Hernández, Dr. Juan Eduardo García García, Dr. Samuel Klein, Dr. Carlos A. Aguilar-Salinas, Dr. Dushan Meza Oviedo, Lic. Nut. Daniel Sánchez Lázaro, Médico Pasante Jessica García Chávez, Dr. Francisco J. Gómez Pérez, Dra. Gretel Galicia, Dr. Aldo Torre Delgadillo.
Nombre del patrocinador del estudio: Ninguno
Dirección del patrocinador: Ninguno
Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: versión 4, septiembre de 2016

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento y pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión de Nacional de Bioética. Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios, con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, se le invitará a firmar este consentimiento informado, bajo ninguna presión o intimidación.

PROCEDIMIENTO PARA DAR SU CONSENTIMIENTO:

Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación y puede solicitar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera, para pensar solo o quién usted decida, e informarle acerca de su decisión al investigador. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto.

Al final de esta explicación usted debe de entender los puntos siguientes:

1. La justificación y los objetivos de la investigación
2. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de los que son procedimientos experimentales
3. Los riesgos o molestias previstos
4. Los beneficios que se pueden observar

5. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para usted
6. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación
7. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se interrumpa su atención en el Instituto.
8. La seguridad de que no va a ser identificado en ninguna publicación, presentación o divulgación de los resultados del estudio y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad
9. El compromiso de proporcionar información actualizada obtenida durante el estudio, aunque esto pudiera afectar la disposición para continuar su participación
10. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación a la que legalmente tiene derecho por parte de la institución, para que le brinde atención de la salud en el caso de daños, directamente causado por la investigación. Es su derecho, solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de proporcionar una decisión final en los próximos días

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado

Sr.

(a)

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo investigar el procesamiento de la glucosa y la presencia de inflamación todo el cuerpo y en de la grasa del cuerpo en individuos con obesidad con y sin presencia de alteraciones médicas, así como en sujetos delgados. La duración del estudio será de dos años. Su participación tendrá una duración aproximada de dos semanas. Se le invita debido a que usted tiene obesidad con o sin alteraciones médicas o porque es delgado y sus resultados serán usados como referencia.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Visita 1. Escrutinio

Los participantes deberán presentarse en el Departamento de Endocrinología y Metabolismo previo ayuno de 8 a 12 horas. Se obtendrá el consentimiento informado. Se realizará una historia clínica y exploración física completa y una evaluación de las medidas antropométricas (circunferencia de cintura, cadera, talla y peso) y medición de la presión arterial. Se realizará un perfil de lípidos y una prueba de tolerancia con 75 g gramos de glucosa de dos horas. A las mujeres en edad fértil se les realizará una prueba de embarazo. Se solicitará un registro del consumo de alimentos durante 24 horas de dos días de entre semana y un día de fin de semana, el cual deberá devolverse en la visita siguiente. Se le solicitará que no se realicen cambios en la actividad física.

Vistita 2. Composición corporal

Se le pedirá que se presente en el Departamento de Endocrinología y Metabolismo previo ayuno de 8 a 12 horas donde se realizará un estudio de densitometría (DXA) que permitirá la medición de la grasa corporal y la masa libre de grasa. Se cuantificará la fuerza y dureza del hígado mediante un estudio parecido a un ultrasonido denominado elastografía transitoria (Fibroscan®). Su estancia aproximada será de una hora.

Visita 3. Estudio metabólico

Los participantes deberán presentarse en el Departamento de Endocrinología y

Metabolismo previo ayuno de 8 a 12 horas a las 7 am. Se colocará un catéter en una vena de un brazo y se utilizará una caja para calentar la mano y obtener las muestras de sangre. En el otro brazo se insertará otro catéter para la infusión de glucosa e insulina. Se realizará la infusión de glucosa en cantidades variables durante un período aproximado de 4 horas. Durante este período se tomarán muestras de sangre de 0.5 ml cada 10 minutos para mantener las cifras de glucosa en sangre estables mediante el ajuste de la cantidad de glucosa administrada. En las muestras de sangre obtenidas durante estudio se medirán las concentraciones de glucosa, insulina, péptido C (entre otras) para valorar el procesamiento de glucosa en su organismo. Así mismo se cuantificarán otras hormonas (adiponectina, FGF21, entre otras) involucradas en el procesamiento de glucosa. Al término del estudio se le dará un desayuno sin costo.

Visita 4. Toma de biopsias

Se realizarán biopsias de grasa del tejido abdominal y de músculo de la parte anterior del muslo. La biopsia de músculo es opcional. Para la obtención de las biopsias se aplicará anestesia local y se realizará una pequeña incisión (de longitud máxima entre 3 y 4 cm) para obtener 2 gramos de grasa y de músculo. La cantidad de tejido obtenida no representa riesgos para la salud. La herida será cerrada utilizando puntos de sutura. Las muestras serán utilizadas para extraer material genético (DNA y RNA) que se utiliza para medir los genes asociados con el procesamiento de la glucosa y la inflamación en estos tejidos. Las muestras serán identificadas utilizando un código, con el fin de mantener la confidencialidad.

RIESGOS E INCONVENIENTES

El ayuno requerido para algunas de las visitas del estudio pueden causarle mareo, dolor de cabeza y en raras ocasiones desmayo.

Los riesgos de la toma de muestra de sangre incluyen:

1. Posibilidad de sangrado ligero o moretón en el sitio de la punción
2. Mareo o sensación de desmayo
3. Puede producirse una punción arterial en raras ocasiones

El personal que realiza la toma de muestras de sangre está entrenado para ello, lo que minimiza los riesgos de complicaciones.

Las biopsias de grasa subcutánea y de músculo pueden causar dolor, sangrado e infección. El personal que realizará las biopsias está calificado para hacerlo. El procedimiento se realizará con una técnica estéril lo cual minimiza estos riesgos. El dolor asociado con la realización de las biopsias es controlable con la toma de un analgésico. Se solicitará que acuda a una visita para revisar la herida y retirar los puntos de sutura. Puede quedar una pequeña cicatriz en el sitio de la biopsia que generalmente no es evidente.

Para el estudio metabólico se colocarán catéteres en venas lo cual puede causar dolor y hematomas en el sitio de la punción. El dolor es generalmente controlable con una dosis baja de analgésico. Durante este estudio existe un riesgo mínimo de presentar un nivel de glucosa bajo. El estudio será supervisado por un médico lo que permitirá la corrección oportuna. La cantidad de sangre obtenida en el estudio será menor a 100 mililitros, esta cantidad no implica riesgos.

El estudio de densitometría no representa una exposición significativa a radiación.

Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como estipula la ley, por lo tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores en lo relativo a la protección de la confidencialidad, la cual será protegida mediante la codificación de las muestras y de su información.

BENEFICIOS POTENCIALES

El estudio permitirá la obtención de nuevos conocimientos sobre los mecanismos que participan en la obesidad y sus complicaciones. A todos los participantes se les instruirá sobre la adopción de un estilo de vida saludable. A los pacientes con alteraciones metabólicas se les ajustará el tratamiento farmacológico con el fin de alcanzar el mejor control posible.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

Su participación en el estudio no tendrá ningún costo.

COMPENSACIÓN

Si sufre lesiones como resultado de su participación en este estudio, se le proporcionará tratamiento inmediato y se le referirá, en caso de ameritarlo, al médico especialista que requiera. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán no brinda ningún tipo adicional de compensación para cubrir el daño.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio. El trato y tratamiento no se verán modificados por que usted decida no participar.

POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:

Si un producto comercial es desarrollado como resultado del estudio, será propiedad del Instituto o quienes ellos designen y en tal caso usted no recibirá un beneficio financiero.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Usted podrá solicitar los resultados de su evaluación y de las conclusiones del estudio a la Dra. Paloma Almeda Valdés del INCMNSZ: 5513-3891.

La investigación es un proceso largo y complejo, por lo tanto el obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Además, se le informará a tiempo si se obtiene nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios y las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal, ya que se codificarán con un código numérico para evitar cualquier posibilidad de identificación. El código es un número de identificación que no incluye datos personales.

Por disposición legal, las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación sus muestras no podrán serle devueltas. Es posible que sus muestras biológicas así como su información médica y/o genética, puedan ser utilizadas para medición de sustancias no contempladas ahora o para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que no estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto.

Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 4 años. Los códigos que identifican su muestra estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un

archivero con llave. Solo los investigadores tendrán acceso. Usted puede solicitar la suspensión del análisis de las muestras y su destrucción. Para ello, deberá ponerse en contacto con el investigador principal y solicitarlo por escrito.

Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley

Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad y solo los investigadores tendrán acceso a los datos que tienen su nombre. Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información.

El Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición ha aprobado la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si se identifica información que se considere importante para su salud, se consultará con el Comité de Ética que supervisa este estudio para decidir la mejor forma de proporcionarle esta información a usted y a su médico.

Además, le solicitamos que nos autorice contactarlo de nuevo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos. Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio.

Su material genético no será usado con fines distintos a los mencionados en este documento. Si el investigador desea usarlo con fines distintos deberá notificarlo y solicitarle su firma en un documento similar al que usted está leyendo. Los resultados de los estudios genéticos no serán incluidos en su expediente del Instituto, a menos que tengan implicaciones para su tratamiento. Además los resultados de estudios genéticos podrían ser causa de discriminación para las personas que tengan alguna anomalía que los predisponga para sufrir una enfermedad. Se tomarán las acciones necesarias para evitar que su información sea conocida por terceros que pudieran tomar acciones discriminatorias contra usted.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio o tiene preguntas sobre el estudio, por favor póngase en contacto con la Dra. Paloma Almeda Valdés en el Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán al teléfono: 55133891.

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Dr. Arturo Galindo Fraga, Presidente del Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán al teléfono: 54870900 ext. 6101.

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

- Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me

han sido explicados a mi entera satisfacción.

- Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas de sangre y tejidos para ser utilizadas en este estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.
- Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere colectar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.
- Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas:

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Si aplica: ¿Autoriza se dé acceso a sus registros médicos para este estudio de investigación y para propósitos regulatorios a otras agencias gubernamentales de la salud en México y posiblemente otras agencias gubernamentales de la salud en otros países en donde se pueda considerar al fármaco en estudio para la aprobación de su comercialización?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Ha discutido usted otras opciones de tratamiento con el médico participante en el estudio y entiende usted que otras opciones de tratamiento están a su disposición?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?		
l. Si aplica ¿Entiende que el estudio puede ser suspendido por el patrocinador del estudio en cualquier momento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Declaración del paciente:

Yo,

_____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con el investigador principal del estudio: Dra. Paloma Almeda Valdés: 55133891.

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del Instituto: Dr. Arturo Galindo Fraga, Presidente del Comité de Ética Teléfono: 54870900 ext. 6101. Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre del Participante Firma del Participante Fecha

Coloque su huella digital si no sabe escribir:

Nombre del representante legal
(Si aplica) Firma del representante legal Fecha

Nombre del Investigador
que explicó el documento Firma del Investigador Fecha

Nombre del Testigo 1 Firma del Testigo 1 Fecha

Relación que guarda con el participante:

Dirección:

—

Nombre del Testigo 2 Firma del Testigo 2 Fecha

Relación que guarda con el participante:

Dirección:

—

Lugar y Fecha:
