

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO  
XXI

TITULO

SUPRESIÓN DE GH MEDIANTE LA PRUEBA DE TOLERANCIA  
ORAL A LA GLUCOSA EN ADULTOS CON OBESIDAD DE LA  
CLÍNICA DE OBESIDAD DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO  
XXI DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL: ESTUDIO  
PILOTO.

TESIS QUE PRESENTA  
VIRGILIO MELGAR MANZANILLA  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN  
ENDOCRINOLOGÍA

ASESORES  
DR. MOISES MERCADO ATRI  
DRA. CLAUDIA RAMIREZ RENTERIA  
DR. MARIO MOLINA AYALA



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

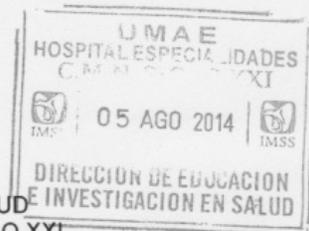
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.



DOCTORA  
DIANA G. MENEZ DIAZ  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR  
MOISES MERCADO ATRI  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGIA

DOCTOR  
MOISES MERCADO ATRI  
ENDOCRINOLOGIA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIAL DE ENDOCRINOLOGIA



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



"2014, Año de Octavio Paz".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
D.F. SUR

FECHA **02/06/2014**

**DR. MOISÉS MERCADO ATRI**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**SUPRESIÓN DE GH MEDIANTE LA PRUEBA TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA EN ADULTOS CON OBESIDAD DE LA CLÍNICA DE OBESIDAD DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SERGURO SOCIAL: ESTUDIO PILOTO.**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

<b>Núm. de Registro</b>
<b>R-2014-3601-80</b>

ATENTAMENTE

**DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## AGRADECIMIENTOS

**A mis maestros**, por todo el apoyo que me brindaron; por las enseñanzas dentro y fuera de ámbito académico.

Un especial agradecimiento al **Dr. Moises Mercado Atri, Dra. Victoria Mendoza Zubieta, Dr. Ernesto Sosa Erosa y Dra. Claudia Ramirez Renteria** por su gran amistad e invaluable apoyo.

**A mis compañeros**, por todo lo compartido y vivido.

**A mi madre y hermanos** que a pesar de los años lejos siguen siendo una gran fuerza que me sostiene en cada paso que doy.

Un especial agradecimiento **a mi hermana Patty y mi sobrina Vasy** por tantas alegrías que viví con ustedes y por su gran apoyo

**A Karina, mi esposa**, por darle sentido y razón a todo este esfuerzo, por acompañarme y apoyarme.

## ÍNDICE

	TITULO	Pagina
	Resumen	1
	Antecedentes	3
	Pregunta de Investigación	13
	Planteamiento del problema	13
	Justificación	15
	Objetivos	15
	Hipótesis	16
	Material y métodos	16
	Diseño del estudio	16
	Universo de trabajo	16
	Población blanco	16
	Población de estudio	16
	Criterios de selección	16
	Variables de interés	19
	Descripción del estudio	20
	Análisis estadístico	20
	Factibilidad	21
	Aspectos éticos	21
	Resultados	22
	Discusión	29
	Conclusión	33
	Bibliografía	34
	Anexos	41

## **Resumen**

**Introducción:** La hormona de crecimiento es fundamentalmente anabólica y es mejor conocida por sus efectos sobre el crecimiento sin embargo también ejerce importantes efectos sobre el tejido adiposo y este a su vez ejerce efectos reguladores sobre la secreción de la hormona de crecimiento. La obesidad, un problema de salud pública, se caracteriza por un exceso de tejido adiposo, donde tanto la secreción basal como estimulada de GH se encuentra disminuido. Existe poca información a cerca de la respuesta de GH ante estímulos que suprimen su secreción.

**Objetivo:** El objetivo del estudio fue describir y comparar, mediante una carga oral de glucosa, la supresión de GH en pacientes masculinos obesos y no obesos. Se valoraron de forma integral los demás ejes hormonales para controlar factores que pudieron modificar la respuesta del eje somatotropo.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio Observacional, transversal, comparativo y analítico.

**Análisis estadístico:** Los resultados fueron descritos con medidas de frecuencia como mediana y de dispersión central como los rangos intercuartílicos. Debido a que la población no se distribuyó de forma normal se compararon medianas con pruebas de t de student para muestras independientes y la prueba de McNemar para muestras dependientes. Se realizaron pruebas de correlación de Spearman. Se considero  $p < 0.05$  como significativo.

**Resultados:** Se evaluaron a 12 pacientes obesos y 9 pacientes no obesos. Ambos grupos fueron similares para edad, y demás ejes hormonales. No se encontraron diferencias en las concentraciones de GH durante la prueba sin embargo entre los 30 y 60 minutos, el porcentaje de pacientes obesos que alcanzaron concentraciones de GH indetectables fue mayor siendo esta diferencia significativa. ( $p=0.002$ ). La diferencia en la proporción de pacientes que alcanzaron niveles indetectables de GH en los primeros 30 minutos permitió realizar un cálculo del tamaño de la muestra, con un poder del 80% y alfa 0.05, necesaria para obtener diferencias significativas en los niveles de GH de ambos grupos, obteniéndose una n, en cada grupo, de 56 pacientes a una cola o 63 pacientes a dos colas.

**Conclusiones:** Las medianas de GH no fueron estadísticamente diferentes entre obesos y no obesos sin embargo se observa que un porcentaje mayor de obesos tiene niveles basales más bajos y suprime la GH con mayor rapidez. Se requiere de un número mayor de pacientes para establecer con mayor seguridad el punto de corte más adecuado en esta población.

1.- Datos del alumno	
Apellido Paterno Apellido Materno Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera No de cuenta	Melgar Manzanilla Virgilio 5522708572 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Endocrinología 513234916
2.- Datos del asesor	
Apellido Paterno Apellido Materno Nombre	Mercado Atri Moisés  Ramírez Rentería Claudia  Molina Ayala Mario Antonio
3.- Datos de la Tesis	
Título  Subtítulo  No de páginas Año NUMERO DE REGISTRO	Supresion de GH mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa en adultos con obesidad del Centro Medico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social  Estudio piloto.  44 2015 R-2014-3601-80

## **Antecedentes**

La hormona del crecimiento es una hormona fundamentalmente anabólica producida por las células somatotrópas de la hipófisis anterior(1). Como su nombre sugiere, la hormona de crecimiento (GH), también conocida como somatotropina, es mejor conocida por sus efectos sobre el crecimiento lineal produciendo su deficiencia y su exceso estados de enanismo y gigantismo respectivamente. Para promover el crecimiento la GH y el factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1) ejercen importantes efectos sobre el metabolismo en general y sus niveles se correlacionan de forma inversa con la grasa visceral (2).

## FISIOLOGÍA DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

La isoforma predominante de 22 kD se secreta en forma pulsátil, bajo el control positivo de la GHRH (hormona liberadora de GH) y negativo de la somatostatina, ambas producidas en el hipotálamo(1,3). La ghrelina, una hormona orexigénica sintetizada y secretada en el fondo gástrico, es un potente secretagogo de GH que actúa a través de receptores específicos en el somatotropo (4). La glucosa regula la secreción de GH mediante el aumento (hipoglucemia) o disminución (hiperglucemia) del tono somatostatinérgico; de hecho, la GH es una de las principales hormonas contrareguladoras que se secretan durante la hipoglucemia (3). Aminoácidos como la L-dopa y la arginina y el ejercicio estimulan la secreción de GH (3). Aproximadamente la mitad de la GH circulante se encuentra unida a una proteína ligadora de alta afinidad (GHBP), la cual cumple la función de amortiguar los pulsos secretores (1,5). La GH interactúa con receptores

específicos localizados en todos los tejidos, generando IGF-1, que además de ser el responsable de los efectos somáticos de esta hormona, participa en asas de retroalimentación negativa tanto a nivel hipofisario como hipotalámico (6,7). El IGF-1 es un péptido relacionado a la insulina, que circula en plasma unido a seis proteínas transportadoras, producidas en el hígado (IGFBP) (7,8). La IGFBP3 es la más importante de éstas y forma un compuesto heterotrimérico formado por la IGF-1, la BP3 y una unidad ácido-lábil; su función es regular la acción de la IGF-1 en sus tejidos blanco (7,8). Los niveles de IGF-1 se incrementan durante la pubertad, lo cual coincide con la aceleración del crecimiento somático y declinan con el envejecimiento (7,8). La desnutrición, la diabetes tipo 1 descontrolada, el hipotiroidismo, la insuficiencia renal y hepática, resultan en una disminución en las concentraciones de IGF-1 (7,8).

El receptor de GH (GHR) pertenece a la superfamilia de receptores de citocinas de clase I, la cual incluye a los receptores de PRL, eritropoyetina, leptina, interferones, interleucinas y el factor estimulante de crecimiento de colonias de granulocitos (1,9). Estos son receptores de una sola cadena, que contienen una porción extracelular, una región transmembrana hidrofóbica única y un dominio intracelular (1,9). El gen del GHR se localiza en el cromosoma 5 (p13.1-p12) y está constituido por 9 exones; los exones 3-7 codifican la porción extracelular, dónde se une el ligando (la GH), el exon 8 codifica la porción transmembrana y los exones 9-10 el dominio intracelular, responsable de la señalización (1,10,11,12). El GHR se encuentra formando dímeros en la membrana celular (6). La GH posee

dos diferentes sitios de unión específicos, que interactúan con el dímero del GHR, lo cual produce cambios conformacionales que a su vez dan lugar al reclutamiento de dos moléculas de la cinasa JAK2, con lo que se induce la fosforilación de STAT5b (6,13,14). STAT5b fosforilado activa la transcripción de varios genes, entre ellos, el de la IGF-1, pero también de diversas enzimas involucradas en el metabolismo intermedio y de los lípidos (15). La distribución tisular de GHR es ubicua, si bien el hígado es el órgano con la mayor densidad (16,17) .

La expresión tisular del GHR depende de factores hormonales, nutricionales y ontogénicos (16,17,18). Existen 14 variantes de mRNA de GHR con diferentes regiones 5' no traducidas (V1-V5, V7-V9, VA-VE), las cuales codifican el mismo producto proteico (17,18). Estas variantes son el resultado tanto de la participación de diferentes promotores como de empalme alternativo y dan lugar a una expresión tejido-específica del receptor (17,18). Mientras que las variantes V2, V3, V5, V9 y VA-VE se expresan en forma ubicua en todos los tejidos, V1, V4 y V7 se expresan específicamente en el hígado postnatal (17,18). En el tejido adiposo, la variante V2 es la predominante y tiene una participación crucial en la diferenciación del pre-adiposito (19). También existen dos formas truncadas del GHR, trGHR<sub>1-277</sub> y trGHR<sub>1-279</sub>, las cuales se expresan de manera tejido-específica mediante empalme alternativo del RNAm (20). La forma truncada predominante en tejidos humanos, incluyendo el tejido adiposo es la trGHR<sub>1-279</sub> (20). Al carecer de dominio intracelular, estas formas truncadas actúan de manera dominante-negativa, dado que compiten por la GH con el receptor completo pero no son

capaces de traducir una señal (20). La GHBP consiste de la porción extracelular del GHR la cual se ha solubilizado hacia el torrente sanguíneo transportando el 50% de la GH circulante (10,20). Si bien en el ratón y la rata se sintetiza a partir de un RNAm independiente del GHR resultado de empalme alternativo (21), en el humano se origina a partir de la proteólisis del dominio extracelular del receptor, principalmente del trGHR (16,20,22,23).

La secreción de GH desde la hipófisis anterior es regulada por el hipotálamo y sigue un patrón pulsátil que es influenciado por factores como la edad, sexo, el sueño, actividad física, la alimentación y la obesidad(2). En la obesidad los pulsos secretorios espontáneos de GH se encuentran disminuidos en amplitud sin afectación de su frecuencia , así como la respuesta a distintos secretagogos (2,24). A pesar de que los niveles de GH están disminuidos en los pacientes con obesidad idiopática, las concentraciones de IGF-1 son normales, probablemente como consecuencia de un aumento en la liberación hepática de IGF-1 (2,25). La GH juega un papel primordial en la biología del tejido adiposo en mamíferos (2). El GHR se expresa en abundancia tanto en la grasa subcutánea como visceral y la acción de la GH es fundamental en la adipogénesis, lipogénesis y lipólisis (2). Los ratones transgénicos en los cuales se ha noqueado el gen del GHR (GHRKO) son obesos y tienen un incremento importante de la masa adiposa, particularmente la subcutánea, así como niveles elevados de resistina, leptina y adiponectina (26,27). Por otra parte, los ratones transgénicos en los que el gen de GHR se noqueado específicamente sólo en el tejido adiposo (FaGHRKO), son también obesos con un incremento importante en la cantidad y tamaño de adipositos tanto en la grasa

visceral como la subcutánea y también tienen niveles elevados de leptina sérica (26,27). Investigaciones recientes han demostrado que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), los glucocorticoides y el factor inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ) modifican la transcripción del gen del GHR en adipositos humanos mediante su interacción con diferentes elementos de respuesta en el genoma (28,29,30). Mientras que el TNF- $\alpha$  y los glucocorticoides disminuyen significativamente la transcripción del gen de GHR, el HIF-1 $\alpha$  la incrementa (28,29,30). De acuerdo a estos estudios, citocinas pro-inflamatorias como el TNF- $\alpha$ , que generalmente se encuentran elevadas tanto en la obesidad como en el síndrome metabólico disminuyen la disponibilidad del GHR en el tejido adiposo, lo cual explica el hecho de que en estas condiciones la lipólisis se encuentre disminuida (31).

Los estados de deficiencia de GH se caracterizan por un aumento en la grasa visceral, que se ha relacionado con el aumento en el riesgo cardiovascular de los pacientes que la padecen (32); el tratamiento con GH recombinante humana es eficaz en reducir la masa adiposa (33). En la obesidad idiopática, por otro lado, el tratamiento con GH exógena es incapaz de reducir la masa del tejido adiposo subcutáneo mas si la visceral, lo cual sugiere un estado de resistencia tisular selectiva del tejido graso subcutáneo a la acción de esta hormona (34,35). Estudios recientes han documentado que el RNAm del GHR se encuentra drásticamente disminuido en sujetos con obesidad mórbida en comparación con personas no obesas (36). Una posible explicación fisiopatológica de este fenómeno es el efecto de citocinas inflamatorias como el TNF- $\alpha$  en reducir la tasa

de transcripción del gen de GHR en el tejido adiposo (36). En la obesidad idiopática no solamente se encuentra disminuida la expresión de GHR sino que existe una mayor expresión de la isoforma truncada del receptor (trGHR), que como se comentó anteriormente funciona de manera dominante negativa en lo que respecta a la acción biológica de la GH en este tejido (31).

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD

A nivel global, entre 1980 y 2008, la prevalencia de obesidad aumento de 4.8% a 9.8% en hombres y de 7.9% a 13.8% en mujeres. Para el 2008, un estimado 500 millones de adultos eran obesos lo que representa 10-14% de la población mundial (37). En este mismo periodo se ha observado un incremento en el índice de masa corporal de aproximadamente 0.4kg/m<sup>2</sup> por década en prácticamente todas las regiones del mundo (38). En las siguientes dos décadas se pronostica el incremento proporcional mas grande en el numero de adultos con sobrepeso u obesidad, sobre todo en país de bajo y mediano ingresos económicos donde se estima incrementos del 62-205% y de 71-263% en el numero de adultos con sobrepeso y obesidad respectivamente (37, 38). México no es ninguna excepción. De acuerdo a un reporte emitido por la Organización para el desarrollo y cooperación económica (OECD) en el 2012, México tiene la segunda población mas obesa en el mundo con 34.5% y 24.2% de la adulta femenino y masculino padeciendo de esta enfermedad (39). Un 70% de la población adulta mexicana padece de sobrepeso u obesidad (40). En el 2013 la Organización de agricultura y alimentación (FAO) de las naciones unidas emitió un reporte donde se coloca a

México como el país industrializado con mas obesidad en el mundo con 32.8% de los adultos con este problema (41).

Se estima que en México la obesidad es responsable de 8-10% de las muertes prematuras (42) y es la segunda causa de muerte evitables en el mundo, únicamente superado por el tabaquismo (37). Muchos de estas muertes se atribuyen a trastornos relacionadas a la obesidad como diabetes mellitus, enfermedades coronarias, hipertensión arterial, dislipidemias y canceres. (42).

#### FISIOPATOLOGIA DE LA OBESIDAD

La fisiopatología de la obesidad es compleja y aun con mucho por comprender . Es aceptado que factores genéticos y ambientales inciden en un individuo para producir esta enfermedad. Prácticamente todos los sistemas hormonales se ven involucrados en la fisiopatología de la obesidad. Los trastornos hormonales de la leptina, la ghrelina y la adiponectina así como la insulina figuran entre los más estudiados. Cada día hay mas evidencia sobre el efecto de otros ejes hormonales en la obesidad, como las incretinas, las hepatocinas , el eje hueso hipotalamo ,el eje corticotropo y el eje somatotropo como factores importantes para el desarrollo de la obesidad (43,44,45). El papel del eje somatotropo empieza a delucidarse y actualmente se sabe que el somatotropo es un sensor metabólico con importantes efectos sobre el tejido adiposo sin embargo esta vía ha sido poco estudiada (2).

## DEFINICION Y CLASIFICACION DE LA OBESIDAD

La obesidad es una enfermedad sistémica, crónica, progresiva y multifactorial que se define como un acumulo anormal o excesiva de grasa. La obesidad se clasifica principalmente en base en el índice de masa corporal (IMC), que se define como el peso en kilogramos dividido por la talla (expresada en metros) al cuadrado. En el adulto un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> define obesidad. En base al IMC los pacientes pueden ser clasificados como normal: 18.5-24.99 kg/m<sup>2</sup>, preobesidad: 25-29.99 kg/m<sup>2</sup>, obesidad grado I: 30-34.99 kg/m<sup>2</sup>, obesidad grado II: 35-39.99 kg/m<sup>2</sup>, y obesidad grado III:  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (39).

## OBESIDAD Y HORMONA DE CRECIMIENTO

Tanto la secreción como la acción de GH se encuentran alteradas en los pacientes con obesidad; tanto que la interpretación de las pruebas de estimulación o supresión de GH en personas con sobrepeso u obesidad requiere de criterios diferentes a los usados en las personas no obesas (2).

Las pruebas de estimulación son diversas y su principal utilidad es en la evolución de la deficiencia de hormona tiroidea. Entre las pruebas de estimulación utilizadas se encuentra la prueba de tolerancia a la insulina, la prueba de estimulación con GHRH y arginina, prueba de estimulación con glucagón entre otros. Actualmente se han establecidos distintos puntos de corte para cada uno de estas pruebas de acuerdo al índice de masa corporal del paciente (46).

El efecto de la obesidad sobre las pruebas de supresión de GH ha sido mucho menos estudiadas. La prueba de supresión se realiza principalmente con la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Los puntos de corte para la interpretación de esta prueba es la concentración nadir alcanzado con esta prueba y son muy variable oscilando entre 0.14 – 2 ng/ml dependiendo del ensayo utilizado. El colegio americano de endocrinólogos clínico (ACCE) recomendando concentraciones nadir menores de 1ng/ml o de incluso 0.4ng/ml como punto de corte para establecer una respuesta normal (47). En un estudio para evaluar el nadir de GH posterior a una carga oral de glucosa se encontró niveles que varían entre 0.01 a 0.65ng/ml (48).

En los sujetos normales se ha descrito una respuesta bifásica de la secreción del somatotropo en respuesta a la carga oral de glucosa con un efecto inhibitorio inicial seguido de un efecto estimulante tanto sobre la secreción basal de GH como sobre la secreción de GH estimulada con GHRH (49), sin embargo existen diferencias importantes entre los sexos. Se ha sabe que los niveles de corte propuestos tienen mayor sensibilidad y especificidad en el sexo masculino en comparación con el femenino. Se ha descrito que en paciente femeninos las concentraciones de GH, tanto basal como nadir son mayores en comparación con los pacientes masculinos. Otro factor que influye en los niveles de GH, tanto basal como estimulado, en pacientes sanos es la edad, correlacionándose de forma negativa con la GH sérica. Otro factor que influye de manera importante en la GH basal y nadir es el índice de masa corporal. (50). Incluso, se ha descrito, en paciente sanos, que la circunferencia de cintura es el mejor predictor del nadir de

GH posterior a carga oral de glucosa. Esto ha llevado a proponer distintos niveles de corte de normalidad de GH de acuerdo a sexo y circunferencia de cadera(50)

En paciente obesos se han observado diversas alteraciones en la respuesta del somatotropo a la prueba de tolerancia oral a la glucosa. En un estudio donde se compara a paciente femeninos en fase folicular del ciclo ovulatorio obesos y no obesos se observó que la prueba de tolerancia oral a la glucosa redujo la GH basal de forma significativa en pacientes sanos mas no en los paciente obesos. En cuanto a la respuesta estimuladora tardía descrita para esta prueba, este efecto se observó en obesos como en no obesos sin embargo el nivel pico de GH alcanzado en paciente obesos fue menor a la alcanzada por paciente no obesos. Así mismo, la respuesta del somatotropo a la estimulación con GHRH se ve mermado por la prueba del tolerancia oral a la glucosa en paciente obesos en comparación con paciente no obesos (49). Incluso se ha observado una correlación negativa entre el nadir de GH y el índice de masa corporal (50).

El impacto del eje somatotropo sobre la obesidad y de la obesidad sobre el eje somatotropo cada día proporciona mayor información sobre la fisiopatología de la obesidad. No se ha estudiado de forma sistemática el efecto de la obesidad sobre la supresión de GH mediante una prueba de tolerancia oral a la glucosa controlando. Para estudiar el eje somatotropo en esta población especial, se requiere de una población homogénea controlados para factores de confusión como la resistencia a la insulina, edad, y sexo.

Autor	Grupo estudiado	Controles	Resultado	Limitantes
Arafat AM 2008	46 acromegálicos	213 pacientes sanos	Dependiente del ensayo para GH, Mujeres con nadir mayor a hombres.	Sin registro de HOMA, ni demás ejes hormonales.
Rosario PW 2010	200 obesos	200	Pacientes obesos con GH nadir menor a controles. Propone 0.35mcg/l y 0.15mcg/l para mujeres y hombres respectivamente	Sin evaluación de demás ejes hormonales, insulina, ni perfil lipídico.
Colao A 2011	231		Mejor predictor de GH nadir fue circunferencia abdominal	Estudio retrospectivo, resultados solo extrapolables cuando se utiliza el mismo ensayo

Tabla 1. Síntesis de los estudios principales respecto al comportamiento de la secreción de GH durante una prueba de supresión con glucosa en diferentes estados clínicos.

## PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el comportamiento del eje somatotropo en respuesta a una prueba de tolerancia oral a la glucosa en pacientes obesos de la clínica de obesidad del CMN Siglo XXI?

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad es un problema de salud de proporciones pandémicas. Al asociarse con comorbilidades crónico degenerativas, aumenta la morbi-mortalidad de la población. La etiología de este problema de salud es por demás compleja e involucra factores etnogenéticos, metabólicos, hormonales, neurológicos,

inmunológicos, sociales y económicos. La interacción dinámica de estos factores da como resultado el desbalance entre el gasto energético y el consumo de nutrientes. El tejido adiposo está regulado por diversas hormonas como la insulina, la tiroxina, los glucocorticoides y la GH, pero también emite señales bioquímicas como la leptina, la adiponectina y la resistina, las cuales tienen efectos locales (paracrinos y autocrinos) y sistémicos.

La GH juega un papel crucial en la regulación del tejido adiposo, pues además de ser la hormona lipolítica por excelencia, participa en la diferenciación del adipocito. Tanto la secreción como la acción biológica de la GH se encuentran alteradas en las personas con obesidad. Los estados de deficiencia de GH se asocian a mayor adiposidad con las consecuencias cardiometabólicas que esto conlleva. En la obesidad idiopática existe un estado de hiposomatotropismo, creándose así un ciclo vicioso entre la obesidad y el hiposomatotropismo. Así mismo, la respuesta de este eje hormonal a estímulos fisiológicos como la ghrelina o leptina y exógenos como la hiperglucemia se encuentran alterados por lo que estudiar la respuesta del eje somatotrofo en pacientes obesos a estímulos como la obesidad podría ser importante para entender la participación de la GH en este tejido.

Consideramos que nuestra propuesta contribuye a un mejor entendimiento de la etiología y fisiopatología de la obesidad, lo cual podría redundar eventualmente en el diseño de estrategias terapéuticas que ayuden a resolver este problema de salud pública.

## **JUSTIFICACIÓN**

La clínica de obesidad del Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI atiende actualmente a más de 500 pacientes con diagnóstico de obesidad mórbida. El manejo de estos pacientes es costoso y su efectividad se ve limitada en parte por las limitaciones científicas actuales en el conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad. El estudio de la hormona de crecimiento y el eje somatotropo son parte del proceso de conocimiento de esta área. Conocer en mayor detalle el comportamiento de su fisiología en estos pacientes puede favorecer avances en el conocimiento de esta patología.

### **Objetivo General:**

Estudiar el comportamiento del eje somatotropo en respuesta a una prueba de tolerancia oral a la glucosa en pacientes obesos de la clínica de obesidad del CMN Siglo XXI.

### **Objetivo Especifico:**

Describir el comportamiento del eje somatotropo en respuesta a una prueba de tolerancia oral a la glucosa en hombres obesos de la clínica de obesidad del CMN Siglo XXI, evitando factores de confusión asociados a las variantes hormonales presentes en mujeres por efecto de los estrógenos.

Comparar el comportamiento del eje somatotropo de pacientes con obesidad en comparación con pacientes con peso normal pareados por edad y sexo.

## **HIPOTESIS:**

Por ser estudio descriptivo no requiere hipótesis.

## **Material y métodos**

*Tipo de estudio:* Observacional, transversal, comparativo, analítico.

*Universo de trabajo:* Pacientes con obesidad

*Población blanco:* pacientes con diagnóstico de obesidad registrados en la clínica de Obesidad de la UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI.

*Población de estudio:* pacientes con diagnóstico de obesidad registrados en la clínica de Obesidad de la UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI que cumplan con los criterios de inclusión establecidos para este estudio.

## **Casos**

*Criterios de inclusión:*

- Pacientes del género masculino que acuden por primera vez a la clínica de obesidad
- Grupo etario: mayores de 18 años
- Con obesidad calculada por índice de masa corporal mayor de 30.
- Con función gonadal normal, definida por una testosterona mayor de 300 mg/dL

- Que tenga la capacidad de comprender consentimiento informado y dar autorización para el procedimiento

*Criterios de exclusión:*

- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa o prediabetes.
- Uso de fármacos que modifiquen la secreción de GH
- Alteración hormonal no sustituida o sin buen control en los últimos 6 meses

*Criterios de eliminación:*

- Retiro del consentimiento informado por parte del paciente
- Diagnóstico de diabetes o prediabetes, o alteración hormonal alguno en las pruebas sanguíneas realizadas.

**Controles**

*Criterios de inclusión:*

- Pacientes del género masculino, familiares de pacientes del servicio de endocrinología
- Grupo etario: mayores de 18 años
- Con peso normal calculado por índice de masa corporal entre 18.5 y 24.9
- Que tenga la capacidad de comprender consentimiento informado y dar autorización para el procedimiento

*Criterios de exclusión:*

- Pacientes que hayan tenido diagnóstico de sobrepeso u obesidad o cambios del más del 10% del peso en el último año.

- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa o prediabetes
- Uso de fármacos que modifiquen la secreción de GH
- Alteración hormonal no sustituida o sin buen control en los últimos 6 meses

*Criterios de eliminación:*

- Retiro del consentimiento informado por parte del paciente
- Diagnóstico de diabetes o prediabetes, o alteración hormonal alguno en las pruebas sanguíneas realizadas.

**Ensayos hormonales**

Los niveles de GH e IGF-1 se cuantificaron mediante sendos ensayos quimioluminiscentes automatizados (Diasorin-Liaison, Salugia, Italia). Para la GH, el límite de detección es de 0.009 ng/mL y los coeficientes de variación intra- e interensayo son de 2.5% y 5.8%, respectivamente; la preparación estándar usada es la WHO second 95/574. En el caso de IGF-1, las muestras fueron tratadas previamente con ácido-etanol para separar las proteínas ligadoras. El ensayo de IGF-1 tiene un límite de detección de 20 ng/mL y coeficientes de variación intra- e interensayo de 3% y 4%; la preparación estándar usada es la WHO second 02/254. El resto de las determinaciones hormonales se realizaron mediante diversos ensayos comerciales, en su mayoría quimioluminiscentes

El procedimiento de la curva de tolerancia oral a la glucosa con determinación de GH se describe en el anexo 1

## Variables

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
<b>EDAD</b>	Continua Numerico Independiente cuantitativa	Tiempo que ha vivido una persona.	Edad consignada en el expediente u hoja de datos al momento del diagnostico	años	Reportada en el expediente u hoja de datos
<b>IMC</b>	Continuo Numerico Independiente Cuantitativa	Peso en Kg/(Talla en m) <sup>2</sup>	IMC establecido en expediente u hoja de datos al momento del diagnostico.	Kg/m <sup>2</sup>	Calculado a partir de peso y talla reporto en el expediente u hoja de datos
<b>GH0</b>	Continuo Numérico Dependiente Cuantitativo	Concentración de hormona de crecimiento en muestra basal de sangre.	Concentración de GH basal consignado en expediente u hoja de datos al momento del diagnostico.	ng/ml	Reportado en el expediente u hoja de datos
<b>GH 30</b>	Continuo Numérico Dependiente Cuantitativo	Concentración de hormona de crecimiento en muestra de sangre tomada a los 30 minutos de una prueba estándar de tolerancia oral a la glucosa .	Concentración de GH a los 30 minutos del la ingesta de 75 gramos de glucosa consignado en expediente u hoja de datos al momento del diagnostico.	ng/ml	Reportado en el expediente u hoja de datos
<b>GH60</b>	Continuo Numérico Dependiente Cuantitativo	Concentración de hormona de crecimiento en muestra de sangre tomada a los 60 minutos en una prueba estándar de tolerancia oral a la glucosa .	Concentración de GH a los 60 minutos del la ingesta de 75 gramos de glucosa consignado en expediente u hoja de datos al momento del diagnostico.	ng/ml	Reportado en el expediente u hoja de datos
<b>GH 90</b>	Continuo Numérico Dependiente Cuantitativo	Concentración de hormona de crecimiento en muestra de sangre tomada a los 90 minutos de la ingestión de 75g de glucosa .	Concentración de GH a los 90 minutos del la ingesta de 75 gramos de glucosa consignado en expediente u hoja de datos al momento del diagnostico.	ng/ml	Reportado en el expediente u hoja de datos
<b>GH 120</b>	Continuo Numérico Dependiente Cuantitativo	Concentración de hormona de crecimiento en muestra de sangre tomada a los 120 minutos en una prueba estándar de tolerancia oral a la glucosa .	Concentración de GH a los 120 minutos del la ingesta de 75 gramos de glucosa consignado en expediente u hoja de datos al momento del diagnostico.	ng/ml	Reportado en el expediente u hoja de datos
<b>GH nadir</b>	Continuo Numérico Dependiente Cuantitativo	Concentración mínima de hormona de crecimiento en muestra de sangre tomada durante una prueba estándar de tolerancia oral a la glucosa .	Concentración mínima de GH durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa consignado en expediente u hoja de datos al momento del diagnostico.	ng/ml	Reportado en el expediente u hoja de datos
<b>Circunferencia abdominal (cintura)</b>	Continuo Numérico Independiente Cuantitativo	Perímetro del abdomen medido según los lineamientos de la OMS 2008.	Perímetro abdominal consignado en el expediente u hoja de recolección de datos.	cm	Reportado en el expediente u hoja de datos
<b>Indice cintura cadera</b>	Continuo Numérico Independiente Cuantitativo	Resultado de dividir Circunferencia de cintura dividido entre circunferencia de cadera	Coeficiente calculado con los perímetros de cintura y cadera registrados en el expediente	cm	Reportado en el expediente u hoja de datos

**Descripción del estudio:**

Los pacientes de nuevo ingreso a la clínica de obesidad fueron invitados a participar en el protocolo de estudio, previo explicación de los objetivos del estudio así como los procedimientos que fueron realizados. Se informó a todos los pacientes que el hecho de aceptar o no aceptar participar en el estudio no influiría en la calidad de la atención que sería proporcionada en este servicio. Se solicitó a los pacientes que aceptaron participar en el estudio y que cumplieron con los criterios de inclusión firmar una hoja de consentimiento informado y se procedió a recabar los datos requeridos para el estudio (historial médico y medidas antropométricas según especificado en Anexo 4), así como la prueba de supresión de GH por medio de carga oral de glucosa según lo establecido en el Anexo 1. Posteriormente el paciente continuó su seguimiento según las normas establecidas para la clínica de obesidad. En los casos donde el paciente requirió los resultados de los estudios practicados estos fueron proporcionados a su médico tratante. Los participantes del estudio se podían retirar del estudio en el momento en que así lo desearan sin repercusión alguna.

**Tipo de análisis**

Los resultados fueron descritos con medidas de frecuencia como mediana y de dispersión central como los rangos intercuartílicos. Debido a que la población no se distribuyó de forma normal se compararon medianas con pruebas de t de Student para muestras independientes y la prueba de McNemer para muestras dependientes. Se realizaron pruebas de correlación de Spearman. Se consideró  $p < 0.05$  como significativo. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 21.0

## **Calculo del tamaño de muestra**

Por ser un estudio piloto no requirió de calculo del tamaño de muestra

## **Factibilidad**

El Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI contaba con un registro hasta el momento de realizarse el estudio de más de 350 pacientes en la clínica de obesidad.

Se conto con la infraestructura y los recursos humanos necesarios para captar y valorar a los pacientes en la consulta del servicio de Endocrinología. El grupo de investigadores trabajo en conjunto con los endocrinólogos de la clínica de obesidad en la evaluación de los pacientes candidatos.

## **Aspectos éticos**

Se trato de un protocolo clínico que implicaba procedimientos con un riesgo mayor al mínimo. Debido a que la toma de muestra para el protocolo se realizo durante el procedimiento habitual para la evaluación de estos pacientes no se encontró un riesgo significativo, sin embargo se tomaron muestras de sangre y se realizaron estudio hormonales por lo cual los pacientes proporcionaron su consentimiento y se garantizo su seguridad y confidencialidad de acuerdo a los lineamientos internacionales.

## RESULTADOS

Se evaluaron 26 pacientes durante los meses de Abril 2014 a Junio 2014 que cumplieron con los criterios de inclusión (16 obesos y 10 no obesos) de los cuales se eliminaron a 4 obesos y 1 no obeso, por ser diagnosticados durante el estudio con diabetes mellitus por medio de glucosa en ayuno, curva de tolerancia oral a la glucosa o hemoglobina glucosilada, elevada según criterios de la ADA 2014. Los casos fueron seleccionados de la preconsulta del servicio de endocrinología y los controles fueron seleccionados al azar, asegurándonos de que no existiera parentesco entre los casos y controles. El análisis final de datos se llevó a cabo con 21 pacientes: 12 casos y 9 controles.

Las características generales de la población se muestran en la Tabla 1. Se aprecia que la población no tenía deficiencias hormonales o sistémicas que comprometieran los resultados del estudio. Debido a la distribución de las variables, los resultados se analizaron con estadística no paramétrica. La mediana de edad de la población fue de 34 años con rangos intercuartílicos [RIC] de 32.5-39. El peso mediana fue de 101 kg con mínimo de 63.9 y máximo de 172.3. La mediana del IMC, circunferencia abdominal y circunferencia de cadera fueron de 37.03 kg/m<sup>2</sup>(rangos 23.53-43.26), 122 cm (85.10-135.90) y 110 cm(97.60-138.00) respectivamente

TABLA 1: Características generales de la población de estudio

VARIABLE	MEDIANA (RIC)	RANGO NORMAL
Edad (años)	34.0 (32.5-39.0)	NA
Peso (kg)	101.00 (68.50-126.30)	NA
Talla (m)	1.73 (1.67-1.77)	NA
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	37.03 (23.53-43.26)	18.50-24.90
Circunferencia abdominal (cm)	122.0 (85.1-135.9)	<90
Circunferencia de cadera (cm)	110.0 (97.6-138.0)	NA
Índice cintura-cadera	0.96 (0.88-1.02)	<0.90
HDL (mg/dL)	37.00 (33.00-41.90)	35.00-65.00
LDL (mg/dL)	100.00 (93.60-126.15)	50.00-130.00
Triglicéridos (mg/dL)	143.00 (97.50-204.00)	50.00-200.00
Hemoglobina glucosilada (%)	5.20 (4.60-5.40)	<5.70
Testosterona Total (ng/dL)	472.10 (345.60-569.00)	245.00-1600.00
TSH (mUI/mL)	1.730 (0.865-2.055)	0.27-4.20
T4L (ng/dL)	1.240 (1.105-1.505)	0.930-1.700
FSH (mUI/mL)	2.08 (1.78-2.74)	1.50-12.40
LH (mU/mL)	3.02 (2.13-3.84)	1.40-8.60
Prolactina (ng/mL)	14.80 (10.85-18.80)	4.10-20.40
Cortisol (mcg/dL)	16.45 (13.06-23.00)	5.00-25.00
IGF-1 (ng/mL)	195.60 (168.65-207.50)	
Glucosa (mg/dL)	82.00 (74.00-93.50)	65.00-110.00
Insulina (mUI/mL)	10.60 (7.74-16.72)	2.60-24.90
HOMA	1.89 (0.94-3.21)	<2.20
Creatinina (mg/dL)	0.78 (0.63-0.90)	0.40-1.20
Urea (mg/dL)	21.00 (16.00-25.00)	10.00-50.00
Albumina (g/dL)	4.20 (4.00-4.50)	3.40-4.80
AST (UI/L)	23.00 (19.00-31.50)	2.00-38.00
ALT (UI/L)	28.00 (25.00-37.00)	2.00-41.00
Fosfatasa alcalina (UI/L)	51.00 (35.00-71.50)	40.00-129.00
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	291.00 (243.00-336.00)	240.00-480.00
IGF-1 index (x LSN)	0.63 (0.53-0.67)	<1.20

Los resultados se presentan en medianas y rangos intercuartílicos (RIC). NA: no aplica, IMC: índice de masa corporal, HDL: Colesterol de alta densidad, LDL: colesterol de baja densidad, TSH: Hormona estimulante de tiroides, T4L: tiroxina libre, FSH: hormona foliculoestimulante, LH: hormona leutinizante, IGF-1: factor de crecimiento similar a insulina tipo 1, HOMA: Modelo homeostático, AST: aspartatoaminotransferasa, ALT: alanino aminotransferasa, IGF-1 índice: tasa resultante de dividir el valor obtenido de IGF-1 entre el valor superior para edad y sexo; el resultado se registra como el número de veces por arriba del límite superior normal (LSN) de IGF-1 para edad y sexo.

Al comparar los casos y los controles se obtuvieron diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) en las variables IMC, circunferencia abdominal, circunferencia de cadera, índice cintura-cadera, LDL, triglicéridos, hemoglobina glucosilada, TSH, LH, y HOMA. La insulina tendió a ser más alta en el grupo de los obesos sin embargo esta diferencia no alcanzó significancia estadística. (Ver Tabla 2)

Tabla 2. Comparación entre las características del grupo de obesos y no obesos. Los resultados se expresan en medianas (rangos intercuartílicos)

Variable	Obesos (n= 12)	No obesos (n=9 )	p
Edad (años)	35 (33.3-39.5)	34 (29.0-39.0)	0.63
IMC (kg/m2)	41.41 (38.50-45.82)	23.40 (22.56-24.17)	<0.001
Circunferencia abdominal (cm)	134.10 (123.25-151.90)	85.00 (80.80-89.20)	<0.001
Circunferencia de cadera (cm)	134.80 (113.85-154.15)	97.20 (89.95-100.80)	<0.001
Índice cintura-cadera	0.942 (0.88-1.18)	0.90 (0.85-0.93)	0.018
HDL (mg/dL)	34.50 (31.25-41.50)	38.90 (36.15-42.75)	0.120
LDL (mg/dL)	107.50 (98.25-157.75)	93.60 (87.05-100.80)	0.010
Triglicéridos (mg/dL)	191.00 (106.00-229.75)	122 (92.50-144.5)	0.030
Hemoglobina glucosilada (%)	5.40 (5.20-5.50)	4.60 (4.10-4.90)	<0.001
Tesotosterona Total (ng/dL)	388.50 (321.30-554.25)	501.00 (406.10-601.00)	0.210
TSH (mUI/mL)	1.99 (1.64-2.36)	0.96 (0.65-1.65)	0.010
T4L (ng/dL)	1.22 (1.13-1.43)	1.25 (1.04-1.58)	0.530
FSH (mUI/mL)	2.14 (1.92-2.96)	1.85 (1.65-2.50)	0.310
LH (mUI/mL)	3.81 (2.57-4.14)	2.35 (1.86-2.97)	0.010
Prolactina (ng/mL)	14.64 (9.92-18.20)	14.8 (10.9-19.75)	0.880
Cortisol (mcg/dL)	15.75 (12.17-22.10)	19.80 (14.63-23.10)	0.390
Glucosa (mg/dL)	85.80 (78.50-94.75)	75.00 (70.50-87.50)	0.110
Insulina (mUI/mL)	14.85 (10.83-21.32)	7.94 (7.10-9.58)	0.051
HOMA	3.05 (2.12-5.09)	0.89 (0.53-1.55)	0.010
IGF-1 índice (x LSN para edad y sexo)	0.61 (0.50-0.66)	0.64 (0.53-0.68)	0.530

NA:no aplica, IMC: índice de masa corporal, HDL: Colesterol de alta densidad, LDL: colesterol de baja densidad, TSH: Hormona estimulante de tiroides, T4L: tiroxina libre, FSH: hormona foliculoestimulante, LH: hormona leutinizante, IGF-1: factor de crecimiento similar a insulina tipo 1, HOMA: Modelo homeostático, AST: aspartatoaminotransferasa, ALT: alanino aminotransferasa, IGF-1 índice: numero de veces por arriba del valor normal de IGF-1 para edad y sexo.

Los resultados se presentan en medianas y rangos intercuartiles. Se expresan a dos puntos decimales excepto las TSH y las p que se expresan a 3 puntos decimales.

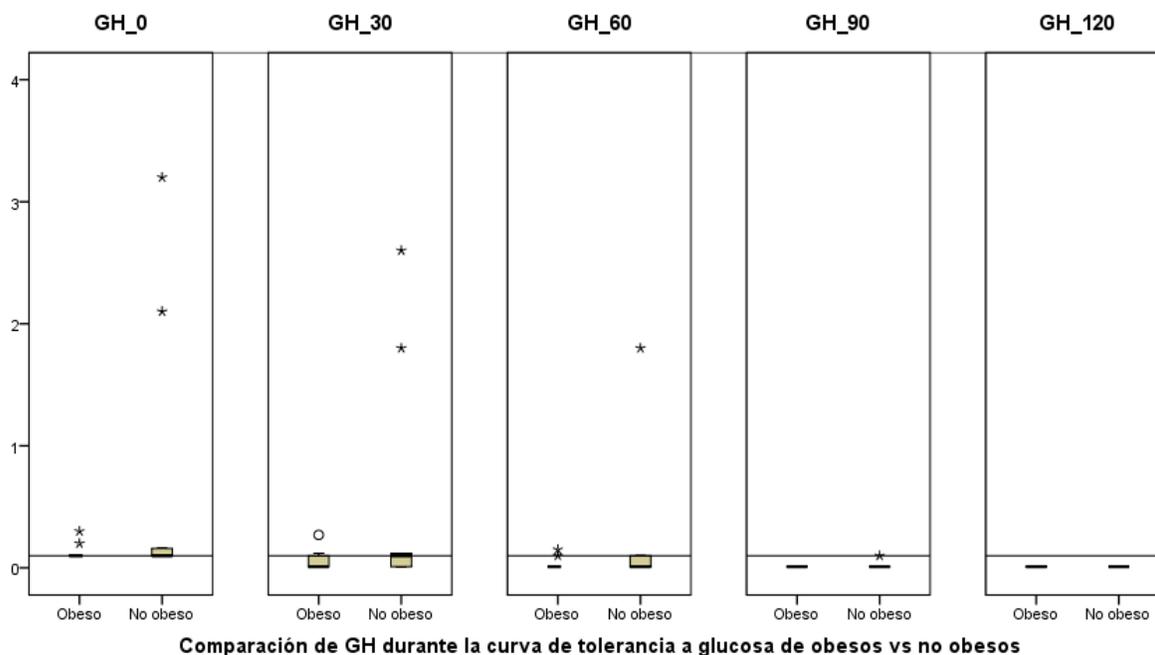
Las medianas de los valores de GH obtenidos no fueron estadísticamente diferentes entre los obesos y no obesos. (Ver Tabla 3)

Tabla 3: Resumen de prueba de supresión de GH mediante curva de tolerancia oral a la glucosa en obesos y no obesos

Variable	Obesos (n= 12)		No obesos (n= 9)		p
	Gluc (mg/dl)	GH (mcg/L)	Gluc (mg/dl)	GH (mcg/L)	
Tiempo 0 min	85.50	0.1	75.00	0.1	0.99
Tiempo 30 min	206.50	<0.1	196.00	0.1	0.39
Tiempo 60 min	179.50	<0.1	143.00	<0.1	0.61
Tiempo 90 min	137.00	<0.1	112.00	<0.1	0.43
Tiempo 120 min	126.50	<0.1	94.00	<0.1	0.99

Nota de tabla: El resultado <0.1 se refiere a resultados indetectables para el ensayo.

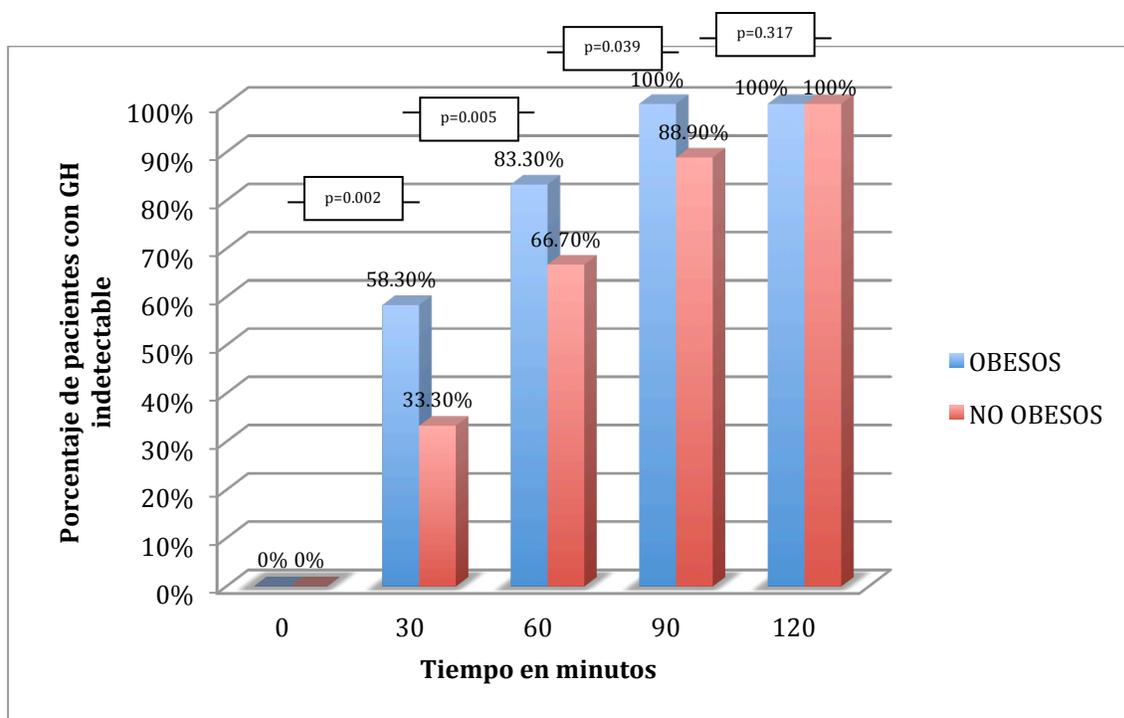
**GRAFICA 1:** Grafica que compara el tiempo necesario para alcanzar niveles indetectables de GH en los obesos y no obesos durante una prueba de supresión de GH mediante una carga oral de glucosa.



En la grafica1 se puede apreciar que la mediana de GH, en los distintos tiempos de medición de esta hormona, durante la prueba de supresión fueron similares.

La mayoría de los pacientes, tanto obesos como no obesos, tenían niveles de GH basal en el límite inferior de detección del ensayo sin embargo el tiempo requerido para que los pacientes alcanzaran niveles indetectables de la hormona fue variable.

El porcentaje de pacientes que llegaron a un nivel indetectable en cada momento de la prueba fue diferente, como se aprecia en la gráfica 2. En ningún grupo la hormona estaba indetectable al tiempo cero, sin embargo a los 30 minutos el 58% de los obesos tenía niveles indetectables contra un 33% de los pacientes no obesos.



Se observa que a los 90 minutos el 100% de pacientes obesos ya alcanzaron niveles de GH indetectables y a los 120 minutos también los no obesos.

Analizando los 21 pacientes existen diferencias entre el porcentaje de pacientes con GH indetectable entre 0 y 30 ( $p=0.004$ ), 30 y 60 ( $p=0.005$ ) y entre 60 y 90 min

( $p=0.039$ ). pero no en los últimos 30 minutos. Al comparar el porcentaje de pacientes obesos y no obesos que alcanzaron niveles indetectables de GH en los distintos tiempos de medición, las pruebas pareadas de McNemar muestran que hay una diferencia significativa ( $p=0.002$ ) entre el porcentaje de pacientes que alcanzaron GH indetectable entre el tiempo 30 y 60, pero no entre los demás momentos (para 30 vs 60 min  $p=0.063$ , 60 vs 90 minutos  $p=0.125$ , 90 vs 120  $p=0.99$ ), por lo cual parece haber un mayor porcentaje de pacientes obesos cuyo GH suprimió a niveles indetectables durante los primeros 30 minutos.

Al tratarse de un estudio piloto, se utilizaron los datos obtenidos para calcular muestras significativas en estudios posteriores. La diferencia en la proporción de pacientes que alcanzaron niveles indetectables de GH en los primeros 30 minutos permitió realizar un cálculo del tamaño de la muestra, con un poder del 80% y alfa 0.05, necesaria para obtener diferencias significativas en los niveles de GH de ambos grupos, obteniéndose una  $n$ , en cada grupo, de 56 pacientes a una cola o 63 pacientes a dos colas.

Entre las variables antropométricas y metabólicas se encontraron correlación positiva y significativa. El peso, IMC, circunferencia de cintura y circunferencia de cadera se correlacionaron con LDL, HbA1c, Insulina, índice HOMA y glucosa a los 120 minutos. Únicamente la circunferencia abdominal no se correlacionó con la glucosa a los 90 minutos. La circunferencia abdominal fue la única variable antropométrica que se correlacionó con la glucosa basal. Tanto la circunferencia de cintura, como la circunferencia de abdomen se correlacionaron con los niveles de triglicéridos. La única variable antropométrica en correlacionarse con el nivel de HDL fue el índice cintura cadera.

Las correlaciones entre las variables antropométricas y las variables hormonales fueron escasas. El peso, IMC, Índice cintura-cadera y circunferencia de abdomen se correlacionaron con la TSH de forma positiva. La circunferencia de abdomen se correlacionó de forma positiva con LH y la circunferencia de cadera se correlacionó de forma negativa con el IGF-1.

Entre las variables metabólicas y las hormonales la glucosa a los 90 minutos se correlacionó con el cortisol sérico, HbA1c se correlacionó con LH y la testosterona se correlacionó de forma negativa con insulina, HOMA, LDL y triglicéridos. El IGF-1 tuvo una correlación negativa con los triglicéridos, HOMA, Glucosa a los 60, 90 y 120 minutos y tuvo una correlación positiva con la glucosa basal.

Entre las variables hormonales se encontró correlación positiva entre el IGF-1 índice con la prolactina.

No hubo correlación entre los niveles de GH y otras variables.

## **DISCUSIÓN:**

En el presente estudio piloto se compararon las características de la supresión de GH mediante una curva de tolerancia oral a la glucosa en dos grupos de pacientes: obesos y no obesos. Estudios previos han mostrado que los pacientes con obesidad responden de forma distinta a las pruebas de estimulación de GH, los cuales han llevado a proponer distintos niveles de corte “normales” en esta población los cuales se refieren entre (11 mcg/mL para IMC <25 a 4mcg/L para IMC >30) (46). La supresión de GH en obesos es menos estudiada. Debido a que se considera que la obesidad pudiera simular un estado de deficiencia de GH, las

pruebas de supresión tienen una utilidad limitada en estos pacientes comparadas contra las pruebas de estimulación, sin embargo, el estudio del comportamiento de esta supresión y sus diferencias respecto a otras poblaciones sanas o patológicas puede arrojar luz respecto a la fisiopatología de estas alteraciones. Ya que el uso de GH en los pacientes obesos no resuelve las manifestaciones asociadas a su deficiencia, los expertos en el estudio del eje somatotropo sugieren que el defecto puede encontrarse en otros puntos de acción hormonal como la pulsatilidad de la hormona, su distribución, afinidad por el receptor o la eficacia de su respuesta. De esta manera, observar el comportamiento hormonal con diversos estímulos y eventualmente, planear estudios dirigidos a las alteraciones encontradas puede mejorar la comprensión del eje somatotropo en pacientes obesos y planear estrategias dirigidas a su modificación en beneficio de la salud. Si bien ha habido algunos estudios que describen distintos puntos de corte para la supresión en pacientes obesos comparados con no obesos, estos estudios no gozaban del control de otros factores que pueden influir en la respuesta supresora de la carga oral a la glucosa. (48,52). También, como *Arafat et al* han demostrado, los resultados dependen de la calidad del ensayo que se utilice.(50) En nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el GH nadir alcanzado por estos dos grupos. Se encontró una tendencia hacia alcanzar niveles indetectables de GH de forma mas temprana en los pacientes obesos. Aunque esto no fue estadísticamente significativo para la comparación de medianas, es posible que se deba al reducido número de pacientes estudiados, sin embargo se encontraron diferencias en el porcentaje de pacientes que suprimen durante los primeros minutos de la prueba, es decir, que los pacientes

obesos suprimen la secreción de GH ante el estímulo de la glucosa durante los primeros 30 minutos, mientras que los no obesos parecen llegar a este punto hasta los 60 e incluso 90 minutos, lo cual habla de una regulación diferente en la respuesta hormonal ante estímulos cotidianos como la glucosa sérica.

En este estudio también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de LH y TSH entre ambos grupos aunque aparentemente sin relevancia clínica ya que todos los pacientes se encontraron eutiroideos y eugonádicos. Los niveles de TSH fueron mayores en los pacientes obesos y esto se debe al efecto estimulante de la leptina sobre la secreción de TRH y el efecto inhibitorio de la leptina sobre el Neuropeptido Y (NPY) y el péptido relacionado a Agouti (ARP). Estos dos últimos tienen un efecto inhibitorio sobre la secreción de MSH. El MSH a su vez ejerce un efecto estimulante sobre la secreción de TRH con la consecuente elevación en los niveles de TSH (53). Si bien se ha descrito que la obesidad tiene un efecto inhibitorio sobre la secreción de gonadotropinas esto no fue lo observado en este estudio donde encontramos niveles mayores de gonadotropinas en los obesos comparado con los controles, aunque esto pudiera estar asociado a la edad de los pacientes, ya que siendo jóvenes, el efecto dañino sobre el gonadotropo pudiera ser menor que en pacientes de mayor edad (54). Si bien ninguno de nuestros pacientes era diabético si se encontraron diferencias significativas en la resistencia a la insulina medida por la fórmula de HOMA; aunque el nivel de insulina no ha sido un buen predictor del GH nadir en los pacientes obesos según *Arafat et al*(50).

El comportamiento de la GH ante el estímulo de la carga de glucosa semeja a lo reportado en otros estudios, sin embargo no es del todo idéntico. Llama la

atención que el 100% de los pacientes, tanto delgados como obesos, suprimen la hormona hasta un nivel indetectable en nuestro estudio. De acuerdo a otras publicaciones, sería esperable tener personas obesas que disminuyen los niveles de hormona hasta un rango de  $0.1 \pm 0.01$  mcg/L y personas sanas que suprimen solo hasta  $0.2 \pm 0.03$  mcg/L (50). Queda por determinar si esto se debió a que las personas seleccionadas para el estudio resultaron por azar, tener un “umbral” más bajo para el eje somatotropo, o si esto es secundario a que los límites de detección del laboratorio no son tan bajos como es esperado por descripción del fabricante o a que nuestra población en general presenta otros factores asociados una mayor supresión del eje somatotropo. Estas consideraciones sugieren que se requiere completar el tamaño de muestra calculado en este piloto, puesto que en un estudio más amplio se pudieran generalizar estas aseveraciones y posiblemente verificar resultados con otros ensayos. Otra consideración importante es que se seleccionó únicamente a pacientes delgados y obesos del género masculino que se encontraban sin otras alteraciones médicas o metabólicas que pudieran tener influencia en la secreción de hormona de crecimiento, situación que no ha sido controlada en otros estudios ya que los diferentes estados metabólicos y hormonales, aun siendo fisiológicos, modifican el comportamiento hormonal aun dentro de un grupo de pacientes “sanos”. Se sabe que el uso de esteroides gonadales, estados pre y post menopáusicos, así como el uso de ciertos medicamentos y suplementos, los niveles de actividad física, los cambios de peso, dietas, eventos estresantes, etc. cambian la secreción de GH. La selección tan restringida del tipo de pacientes y sus características reduce el

espectro de enfermedad analizado, pero elimina la influencia de estos factores en nuestro reporte, por lo que apreciamos que esta homogeneidad en la supresión de GH es verdadera, cuando menos para este grupo de pacientes. Con base en estas asociaciones, sería interesante evaluar que otros factores pudieran estar influyendo en la alta frecuencia de supresión de GH en nuestra población, incluyendo edad, sexo y medicamentos de uso frecuente en personas con obesidad.

Los resultados obtenidos también indican la importancia de determinar puntos de corte para la supresión de GH en la población normal de nuestro país y con nuestro ensayo. En caso de que este comportamiento hormonal persista en poblaciones mayores, deberán generarse hipótesis respecto a las diferencias en el comportamiento de la supresión de GH.

### **CONCLUSIONES:**

Las concentraciones de GH mediante una carga oral de glucosa llegaron a niveles indetectables en un gran porcentaje de los pacientes obesos durante los primeros minutos de la prueba. Aunque las medianas no fueron estadísticamente diferentes entre obesos y no obesos se observa que un porcentaje mayor de obesos tiene niveles basales más bajos y suprime la GH con mayor rapidez. Se requiere de un número mayor de pacientes para establecer con mayor seguridad el punto de corte más adecuado en esta población y posteriormente expandirlo a otros grupos de edad y sexo para determinar la trascendencia clínica o los factores asociados a esta supresión hormonal anormalmente incrementada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baumann G. Growth hormone heterogeneity: genes, isohormones, variants, and binding proteins. *Endocr Rev* 1991;12:424–449.
2. Berryman DE, Glad CAM, List EO, Johannsson G. The GH/IGF-1 axis in obesity: pathophysiology and therapeutic considerations. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:346–356.
3. Vottero A, Guzzetti C, Loche S. New aspects of the physiology of the GH-IGF axis. *Endocr Dev* 2013;24:96–105.
4. De Vriese C, Delporte C. Ghrelin: a new peptide regulating growth hormone release and food intake. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40:1420–1424.
5. Baumann G, Mercado M. Growth hormone-binding proteins in plasma. *Nutrition* 1993;9:546–553.
6. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ. Growth hormone receptor antagonist: discovery, development and use in patients with acromegaly. *Endocr Rev* 2002;23:623–646.
7. LeRoith D, Bondy C, Butler A, Liu-JL, Yakar S. The Somatomedin hypothesis. *Endocrine Rev* 2001;22:53–74.
8. Kaplan SA, Cohen P. The Somatomedin Hypothesis 2007: Fifty Years Later. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4529–35.
9. Kelly PA, Djiane J, Postel-Vinay MC, Edery M. The prolactin/growth hormone receptor family. *Endocr Rev* 1991;12:235–251.
10. Leung DW, Spencer SA, Cachianes G, Hammondss RG, Collins C, Henzel WJ, Barnard R, Waters MJ, Wood WI. Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression. *Nature* 1987;330:537–543.
11. Godowsky PJ, Leung DW, Meacham LR, Galgani JP, Hellmiss R, Keret R, Rotwein

- PS, Parks JS, Laron Z, Wood WI. Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron-type dwarfism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:8083–7.
12. De Vos AM, Ultsch M, Kosiakoff AA. Human growth hormone and extracellular domain of its receptor: crystal structure of the complex. *Science* 1992;255:306–312.
13. Feigerlova E, Hwa V, Derr MA, Rosenfeld RG. Current issues on molecular diagnosis of GH signaling defects. *Endocr Dev* 2013;24:118–27.
14. David A, Hwa V, Metherell LA, Netchine I, Camacho-Huber C, Clark AJL, Rosenfeld RG, Savage MO. Evidence for a continuum of genetic, phenotypic, and biochemical abnormalities in children with growth hormone insensitivity. *Endo Rev* 2011;32:472–494.
15. Moller N, Jorgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev* 2009;30:152–177.
16. Mercado M, Davila N, McLeod JF, Baumann G. Distribution of growth hormone receptor messenger ribonucleic acid containing and lacking exon 3 in human tissues. *Clin Endocrinol Metab* 1994;78:731–735.
17. Ballesteros M, Leung KC, Ross RJ, Iismaa TP, Ho KK. Distribution and abundance of messenger ribonucleic acid for growth hormone receptor isoforms in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2865–2871.
18. Goodyer CG, Zogopoulos G, Schwartzbauer G, Zheng H, Hendy GN, Menon RK. Organization and evolution of the human growth hormone receptor gene 5'-flanking region. *Endocrinology* 2001;142:1923–1934.
19. Wei Y, Rhani Z, Goodyer CG. Characterization of growth hormone receptor mRNA variants in human adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1901–1908.
20. Ross RJM, Esposito N, Shen XY, Von Laue S, Chew SL, Dobson PRM, Postel-

- Vinay MC, Finidori J. *Mol. Endocrinol* 1997;11:265–273.
21. Talamantes F. The structure and regulation of expression of the mouse growth hormone receptor and binding protein. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994;206:254–256.
  22. Urbanek M, MacLeod JN, Cooke NE, Liebhaber SA. Expression of a human growth hormone (hGH) receptor isoform is predicted by tissue-specific alternative splicing of exon 3 of the hGH receptor gene transcript. *Mol Endocrinol* 1992;6:279–287.
  23. Sotiropoulos A, Goujon L, Simonin G, Kelly PA, Postel-Vinay MC, Finidori J. Evidence for generation of the growth hormone membrane receptor. *Endocrinology* 1993;132:1863–5.
  24. Steyn FJ, Xie TY, Huang L, Ngo ST, Veldhuis JD, Waters MJ, Chen C. Increased adiposity and insulin correlates with progressive suppression of pulsatile GH secretion during weight gain. *Journal of Endocrinology* 2013;218:233-244.
  25. Scacchi M, Pincelli AI, Cavagnini F. Growth hormone in obesity. *Int. J. Obes.* 1999;23:260-271.
  26. List EO, Sackmann-Sala L, Berryman DE, Funk K, Kelder B, Gosney ES, Okada S, Ding J, Cruz-Topete D, Kopchick JJ. Endocrine parameters and phenotypes of the growth hormone receptor gene disrupted (GHR<sup>-/-</sup>) mouse. *Endo Rev* 2011;32:356–38
  27. List EO, Berryman DE, Funk K, Gosney ES, Jara A, Kelder B, Wang X, Kutz L, Troike K, Lozier N, Mikula V, Lubbers ER, Zhang H, Vesel C, Junnila RK, Frank SJ, Masternak MM, Bartke A, Kopchick JJ. The role of GH in adipose tissue: lessons from adipose-specific GH receptor gene-disrupted mice. *Mol Endocrinol* 2013;27(3):524-535.
  28. Canello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, Coupaye M, Pelloux V, Hugol D, Bouillot JL, Bouloumié A, Barbatelli G, Cinti S, Svensson PA, Barsh GS, Zucker JD, Basdevant A, Langin D, Clément K. Reduction of

- macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* 2005;54:2277–2286.
29. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of TNF- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409–2415.
  30. Rask E, Olsson T, Soderberg S, Andrew R, Livingstone DE, Johnson O, Walker BR. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1418–1421.
  31. Erman A, Goodyear CG, Wabitsch M. Human growth hormone receptor (GHR) expression in obesity: II. Regulation of the human GHR gene by obesity-related factors. *Int J Obes* 2011;35:1520–1529.
  32. Hoffman DM, O’Sullivan A, Freund J, HokkY. Adults with growth hormone deficiency have abnormal body composition but normal metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:72–77.
  33. Beauregard C, Utz AL, Schaub AE, Nachtigall L, Biller BM, Miller KK, Klibanski A. Growth hormone decreases visceral fat and improves cardiovascular risk markers in women with hypopituitarism: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2063–2071.
  34. Mekala KC, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy in obesity in adults: a meta analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:130–137.
  35. Mikimura H, Feldpausch MN, Rope AM, Hemphill LC, Torriani M, Lee H, Grinspoon SK. Metabolic effects of growth hormone releasing factor in obese subjects with reduced growth hormone secretion: A randomized controlled trial. *J Clin Metabol Endocrinol* 2012;97:4769-47-79.
  36. Erman A, Goodyer CG, Veilleux A, Tchernof A. Human growth hormone receptor

- (GHR) expression in obesity: I. GHR mRNA expression in omental and subcutaneous adipose tissues of obese women. *Int J Obes* 2011;35:1511–1519.
37. Malik VS, Willet WC, Hu FB. Global obesity: Trends, risk factors and policy implications. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:13-27
38. Finucane MM; Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim A, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants. *Lancet* 2011;377:557-567.
39. OECD: Obesity Update. Disponible en: <http://www.oecd.org/health/49716427.pdf> accesado el 25/10/13 23:10 hrs.
40. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
41. The State of food and agricultura 2013. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS Rome, 2013. Disponible en <http://www.fao.org/docrep/018/i3300e/i3300e.pdf> accesado el 25/10/13 a las 23:30 hrs.
42. Latanovic L, Rodriguez Cabrera L. Public health strategy against overweight and obesity in Mexico's National Agreement for Nutritional Health. *International Journal of Obesity Supplements* (2013) 3, S12-S14.
43. Redinger RN. The pathophysiology and its clinical manifestations. *Gastroenterology and Hepatology* 2007;3(11):856-863.
44. Tchernof A, Despres JP. Physiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013;93:359-404.
45. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends in*

- Endocrinology and Metabolism 2000;8(11):327-332.
46. Popovic V. Approach to testing growth hormone secretion in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1789-1796.
  47. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahiam AH, Miller KK. American Association of Clinical Endocrinologist medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly: 2011 update. *Endocr Pract* 2011;17(Suppl 4):1-44.
  48. Colao A, Pinvonello R, Auriemma RS, Grasso LFS, Galdiero M, Pivonello C, Lombardi G, Savastano S. Growth hormone nadir during oral glucose load depends on waist circumference, gender and age: normative data in 231 healthy subjects. *Clinical Endocrinology* 2011;74:234-240.
  49. Gorottoli S, Procopio M, Maccaro M, Zini M, Oleandri SE, Tassone F, Valcavi R, Ghigo E. In Obesity, Glucose Load Loses Its Early Inhibitory, But Maintains Its Late Stimulatory, Effect on Somatotrope Secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2261-2265.
  50. Arafat AM, Möhlig M, Weickert MO, Perschel FH, Purschwitz J, Sprager J, Strasburger CJ, Schöfl C, Pfeiffer AFH. Growth Hormone Response during Oral Glucose Tolerance Test: The Impact of Assay Method on the Estimation of Reference Values in Patients with Acromegaly and in Healthy Controls, and the Role of Gender, Age, and Body Mass Index. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1254-1262.
  51. National Health and Nutrition Examination Survey. Anthropometry procedures manual. CDC, January 2007.
  52. Rosario PW, Santos Salles D, Bessa B, Silva Furtado M. Nadir growth hormone after oral glucose overload in obese subjects. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;54:507-509.

53. Cyr NE, Toorie AM, Steger JS, Sochat MM, Hyner S, Perello M, et al. Mechanisms by which the orexigen NPY regulates anorexigenic  $\alpha$ -MSH and TRH. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 67: E640–E650.
54. Bordini B, Littlejohn E, Rosenfield RL. Blunted sleep-related luteinizing hormone rise in healthy premenarcheal pubertal girls with elevated body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1168–1175.

Anexo 1. Procedimiento para la toma de estudios de laboratorio basales y curva del protocolo

### **PROCEDIMIENTO PARA TOMA DE ESTUDIOS DE LABORATORIO BASALES Y PRUEBA DE SUPRESION DE GH CON CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA**

Se solicitó a los sujetos de estudio posponer sus medicamentos (ej. antihipertensivos) la mañana del estudio. Posterior a una noche de ayuno de por lo menos 8 hrs, a las 08:00 hrs de la mañana del estudio se inserto un catéter en la vena antecubital y se extrajeron 20ml de sangre para determinación de glucosa sérica, perfil de lípidos, pruebas funcionales hepáticos, Perfil tiroideo, perfil gonadal, cortisol sérico, GH, IGF-1, testosterona e insulina. Posteriormente los sujetos ingirieron 75g de glucosa disuelto en 200ml de agua libre. Los sujetos permanecieron sentados en posición semirecumbente hasta el final de la prueba, y se extrajeron muestras adicionales de sangre (7 ml) a los 30, 60, 90 y 120 minutos para medición de glucosa sérica y GH. Las muestras se almacenaron a -80 grados Celsius hasta analizarse.

## Anexo 2. Consentimiento informado

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO 1

México, D.F. a \_\_\_\_\_

Por medio del presente, yo (nombre) \_\_\_\_\_ acepto participar en el proyecto de investigación, "SUPRESIÓN DE GH MEDIANTE LA PRUEBA TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA EN ADULTOS CON OBESIDAD DE LA CLÍNICA DE OBESIDAD DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SERGURO SOCIAL: ESTUDIO PILOTO" registrado ante el Comité Local de Investigación del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, con el número \_\_\_\_\_.

El objetivo de este estudio es determinar el comportamiento de la hormona de crecimiento durante una prueba llamada "curva de tolerancia oral a la glucosa con toma de GH" y asociar estos datos con otros estudios de laboratorio y estudios generales que me realizarán durante el proceso de mi cirugía.

Se me ha explicado que mi participación en la investigación consiste en autorizar que se realicen análisis de laboratorio con hormona de crecimiento, glucosa, insulina y que con los resultados obtenidos se forme un banco de datos que podrían usarse para investigaciones relacionadas con este estudio. Pero que la información personal y la identificación de mi persona permanecerán confidenciales por mi seguridad. El procedimiento constará de 5 muestras de sangre tomadas en el periodo de 2 horas, durante el cual se me colocará un catéter y se tomarán 7 ml de sangre cada 30 minutos.

Se me ha comentado que los resultados de estos estudios aún no pueden ser asociados con ninguna enfermedad específica en mi persona o familia, por lo cual, los resultados de estos estudios no modificarán mi tratamiento, mi pronóstico ni el manejo de salud en mi o en mis familiares o personas con las que convivo de manera cotidiana.

Declaro que se me ha informado ampliamente que este estudio no implica ningún riesgo para mi salud, ni procedimientos adicionales a los habituales para mi enfermedad. Entiendo que no hay un beneficio personal inmediato de participar en este estudio, pero el beneficio a largo plazo con los resultados del estudio pueden ser un adelanto científico que mejore el manejo de otros pacientes con obesidad.

Manifiesto que mi participación es voluntaria, sin remuneración económica y entiendo que conservo el derecho de negarme a participar en el estudio o retirar mi consentimiento durante el proceso, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El investigador principal me ha asegurado que mis datos serán manejados en forma confidencial en las presentaciones o publicaciones de este estudio y que en todo momento se respetará mi privacidad.

En caso de dudas o de presentar algún problema médico, comuníquese con:

Dr. Moises Mercado Atri al Tel.: 56276900 Extension 21551 en el hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología. Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, CP. 06700; con dirección de correo electrónico: moises.mercado@imss.gob.mx

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Investigador

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO 2

México, D.F. a \_\_\_\_\_

Por medio del presente, yo (nombre) \_\_\_\_\_ acepto participar en el proyecto de investigación, "SUPRESIÓN DE GH MEDIANTE LA PRUEBA TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA EN ADULTOS CON OBESIDAD DE LA CLÍNICA DE OBESIDAD DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SERGURO SOCIAL: ESTUDIO PILOTO" registrado ante el Comité Local de Investigación del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, con el número \_\_\_\_\_.

El objetivo de este estudio es determinar el comportamiento de la hormona de crecimiento durante una prueba llamada "curva de tolerancia oral a la glucosa con toma de GH" y asociar estos datos con otros estudios de laboratorio y estudios generales que me realizarán como parte de este protocolo y que serán comparados contra los resultados de personas con obesidad.

Se me ha explicado que mi participación en la investigación consiste en autorizar que se realicen análisis de laboratorio con hormona de crecimiento, glucosa, insulina y que con los resultados obtenidos se forme un banco de datos que podrían usarse para investigaciones relacionadas con este estudio. Pero que la información personal y la identificación de mi persona permanecerán confidenciales por mi seguridad. El procedimiento constará de 5 muestras de sangre tomadas en el periodo de 2 horas, durante el cual se me colocará un catéter y se tomarán 7 ml de sangre cada 30 minutos. El riesgo de este estudio consiste en los derivados de la toma de muestra, que son dolor y equimosis (moretones) en el sitio de la toma de muestra.

Se me ha comentado que los resultados de estos estudios aún no pueden ser asociados con ninguna enfermedad específica en mi persona o familia, por lo cual, los resultados de estos estudios no modificarán mi tratamiento, mi pronóstico ni el manejo de salud en mi o en mis familiares o personas con las que convivo de manera cotidiana.

Declaro que se me ha informado ampliamente que no hay un beneficio personal inmediato de participar en este estudio, pero el beneficio a largo plazo con los resultados del estudio pueden ser un adelanto científico que mejore el manejo de los pacientes con obesidad.

Manifiesto que mi participación es voluntaria, sin remuneración económica y entiendo que conservo el derecho de negarme a participar en el estudio o retirar mi consentimiento durante el proceso, sin que ello afecte la atención médica que recibo yo o mis familiares en el Instituto.

El investigador principal me ha asegurado que mis datos serán manejados en forma confidencial en las presentaciones o publicaciones de este estudio y que en todo momento se respetará mi privacidad.

En caso de dudas o de presentar algún problema médico, comuníquese con:

Dr. Moises Mercado Atri al Tel.: 56276900 Extension 21551 en el hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología. Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, CP. 06700; con dirección de correo electrónico: moises.mercado@imss.gob.mx

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Investigador

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

Anexo 3: Hoja de recolección de datos

DATOS DEMOGRAFICOS				
Nombre	Numero de afiliación	Edad	Escolaridad	
Estado Civil	Fecha de inclusión en el estudio			
ANTECEDENTES (RESPONDER SI /NO)				
FAMILIARES		PERSONALES		
Diabetes ( )	Diabetes	Talla baja ( )	Enfermedad renal ( )	
Hipertensión ( )	Hipertensión ( )	Enfermedad hipofisaria ( )	Enfermedad hepática ( )	
Hiper o Hipotiroidismo ( )	Dislipidemia ( )	Enfermedad suprarrenal ( )	Trastorno alimenticio ( )	
Patología hipofisario ( )	Cardiopatía ( )	Enfermedad pancreático( )	Sustitucion hormonal ( )	
Trastorno de la pubertad o desarrollo sexual ( )	Hipo o hipertiroidismo ( )	Cáncer ( )	Alergias ( )	
Talla baja o talla alta ( )	Hipogonadismo ( )	Perdida de peso en los últimos 6 meses ( )	Uso de preparados para bajar de peso ( )	
EVALUACION				
ANTROPOMETRIA		BIOQUIMICA		
Peso ( )kg	Gluc 0	GH0	TSH	Testos
Talla ( )kg	Gluc 30	GH30	T4L	Gluc
Circunferencia abdominal ( )	Gluc 60	GH 60	Cort	HDL
Circunferencia de Cadera ( )	Gluc 90	GH90	Prol	LDL
Índice cintura cadera ( )	Gluc 120	GH 120	FSH	Trig
IMC ( )	Insulina	IGF-1	LH	FA
	HOMA	Urea	Ac. Úrico	Alb
	Cr	AST	ALT	BT

#### Anexo 4: Procedimiento para medidas antropométricas

##### Medición de Peso:

El peso se midió con una báscula modelo M45610 con capacidad de 300kg y división de 100g. Se colocó la bascula, previamente calibrada, sobre una superficie plana y firme. Se solicitó al sujeto retirar ropa excedente así como accesorios de gran peso. Se colocó al individuo en posición de pie, erigido, en el centro de la bascula con los talones juntos y las puntas de los pies ligeramente separadas, los brazos colgando a los lados del cuerpo con la palmas de las manos extendidas tocando suavemente el muslo y la vista al frente. Se registro el peso en Kg (51).

##### Medición de Talla:

La talla se midió con estadiómetro portátil marca SECA 206. Con el estadiómetro previamente instalado, se colocó al sujeto en posición de firmes sin zapatos, adornos en la cabeza que pudieran haber interferido con la medición. La cabeza, hombros, caderas y talones juntos se pegaron a la pared bajo la línea de la cinta del estadiómetro. Con la cabeza del sujeto en el plano de Frankfort, se realizó la medición mismo que se registro y anotó en centímetros (51).

##### Medición de circunferencia abdominal:

La cintura abdominal se midió con cinta métrica flexible de fibra óptica. Se localizó y señaló el borde lateral del hueso iliaco. Se marcó con una X el punto de intersección de una línea horizontal sobre el punto más alto de la cresta iliaca derecho con la línea media axilar derecho. Se colocó la cinta métrica sobre este punto y se extendió alrededor de la cintura y se registró la medición en centímetros (51).