



Universidad Nacional Autónoma de México
Programa de Maestría en Ciencias Médicas
Facultad de Medicina

“Evaluación de la resistencia a la insulina en mujeres con obesidad mórbida
metabólicamente sanas y no sanas mediante pinza euglucémica hiperinsulinémica.

Estudio transversal comparativo”

TESIS

Que para optar por el grado de maestro en ciencias

Presenta

Dr. Dushan Meza Oviedo

Tutor Principal

Dra. Paloma Almeda Valdés

Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas “Salvador Zubirán”

Ciudad Universitaria, Ciudad de México. Febrero de 2019.



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.

Índice

Agradecimientos

Glosario de abreviaturas	3
Marco de referencia y antecedentes	6
<i>Definición de obesidad</i>	6
<i>Epidemiología de la obesidad</i>	7
<i>Fenotipos metabólicamente discordantes</i>	8
<i>Estado proinflamatorio en el tejido adiposo y resistencia a la insulina</i>	11
<i>Características de los individuos obesos metabólicamente sanos (MHO)</i>	12
Planteamiento del problema	14
Justificación	15
Objetivos	16
Objetivo general	
Objetivos específicos	16
Hipótesis	17
Metodología	18
<i>Tipo de estudio</i>	18
<i>Descripción de las maniobras o intervenciones</i>	18
<i>Tamaño de la muestra</i>	19
<i>Criterios de inclusión</i>	21
<i>Criterios de exclusión</i>	21
<i>Criterios de eliminación</i>	23
<i>Análisis estadístico</i>	23
<i>Definición de variables</i>	24
Aspectos éticos	26
Recursos, financiamiento y factibilidad	28
Resultados	29
Discusión	33
Conclusiones	36
Referencias bibliográficas	37
Anexos	40

Agradecimientos

Glosario de abreviaturas

ALT	Alanino aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
ATP-III	Adult Treatment Panel III
DXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
FFL	Índice de grasa hepática
GGT	Gamma-glutamyl transferasa
HbA1c	Hemoglobina glucosilada
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
IMC	Índice de masa corporal
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LF%	Porcentaje de grasa hepática
MNHO	Obesos metabólicamente no sanos
MET	Equivalente metabólico de esfuerzo
MHO	Obeso metabólicamente sano
NAFL	Hígado graso no alcohólico
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
OMS	Organización Mundial de la Salud

Resumen estructurado

“Evaluación de la resistencia a la insulina en mujeres con obesidad mórbida metabólicamente sanas y no sanas mediante pinza euglucémica hiperinsulinémica. Estudio transversal comparativo”

Introducción. La obesidad se considera un estado pro-inflamatorio crónico, situación que favorece la resistencia a la insulina y el desarrollo de enfermedades crónicas, como diabetes, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y cáncer.

Sin embargo, no todas las personas con obesidad desarrollan las complicaciones metabólicas asociadas con la misma y se estima que alrededor de 15% de los adultos con obesidad son metabólicamente sanos. Se desconocen los mecanismos que explican la protección ante el desarrollo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares en este grupo de individuos con obesidad. Dicho subgrupo de individuos, ha motivado la investigación constante para caracterizar los factores protectores ante las complicaciones inherentes ya conocidas.

Objetivo. Medir y comparar la velocidad de utilización de la glucosa (Valor M) en mujeres con obesidad mórbida metabólicamente sanas y metabólicamente no sanas.

Material y métodos. Se realizó un estudio de pinza euglucémica hiperinsulinémica para medir la velocidad de utilización de glucosa durante la infusión de insulina en mujeres con obesidad mórbida sanas y no sanas entre 18 y 65 años con el fin de comparar la velocidad de utilización de glucosa entre ambos grupos. Adicionalmente, se cuantificó la esteatosis y fibrosis hepática mediante elastografía transitoria para comparar estas mediciones entre los grupos.

Hipótesis. La velocidad de utilización de glucosa durante la infusión de insulina durante la pinza euglucémica hiperinsulinémica será mayor en mujeres con obesidad mórbida metabólicamente sanas en comparación con las mujeres con obesidad mórbida metabólicamente no sanas.

Recursos e infraestructura. Los investigadores que participan en el presente estudio, tienen experiencia en la realización del procedimiento de pinza euglucémica hiperinsulinémica, la elastografía transitoria será realizada por un sólo médico gastroenterólogo certificado en el uso de elastógrafo. La Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición cuenta con la infraestructura y el equipo que se requiere para la realización de los procedimientos.

Ética y factibilidad. El estudio se apegó a los códigos nacionales e internacionales de ética. Se obtuvo consentimiento informado de todos los participantes. Se cuenta con una población suficiente para completar el tamaño de muestra.

Tiempo a desarrollarse. 2 años.

Marco de Referencia y Antecedentes

Definición de Obesidad

La organización mundial de la salud (OMS) define al sobrepeso y la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa. Existe evidencia de que esta condición es el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles.

La clasificación actual de la obesidad propuesta por la OMS está basada en el índice de masa corporal (IMC), que corresponde a la relación entre el peso expresado en kilos y el cuadrado de la altura, expresada en metros (kg/m^2).

Tabla 1. Clasificación del peso de acuerdo al índice de masa corporal

Clasificación de la obesidad basados en el IMC según la OMS	
IMC (Kg/m^2)	
Peso normal	18'5 – 24'9
Sobrepeso (obesidad grado I)	25 – 29'9
Preobesidad (obesidad grado II)	30 – 34'9
Obesidad grado III	35 – 39'9
Mórbida (obesidad de grado IV)	> 40

Día a día se suman más pacientes que superan los rangos aquí propuestos, razón la que se han introducido nuevos términos a la literatura médica: “súper obesidad” para definir a aquellos pacientes con IMC mayor de $50 \text{ kg}/\text{m}^2$ ¹, más tarde surgió el término “súper súper obesidad” para definir a aquellos pacientes con IMC mayor de $60 \text{ kg}/\text{m}^2$ ². Las medidas antropométricas de obesidad abdominal (perímetro de la cintura, índice cintura-cadera), que informan mejor que el IMC de la adiposidad visceral, son mejores predictores de enfermedades cardiovasculares y también son potentes marcadores del riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2³. El

parámetro antropométrico más preciso para el diagnóstico de obesidad se basa en la determinación del porcentaje de grasa corporal. Siendo empleados puntos de corte de 25% en hombres y 30% en mujeres^{4,5}.

Epidemiología de la obesidad

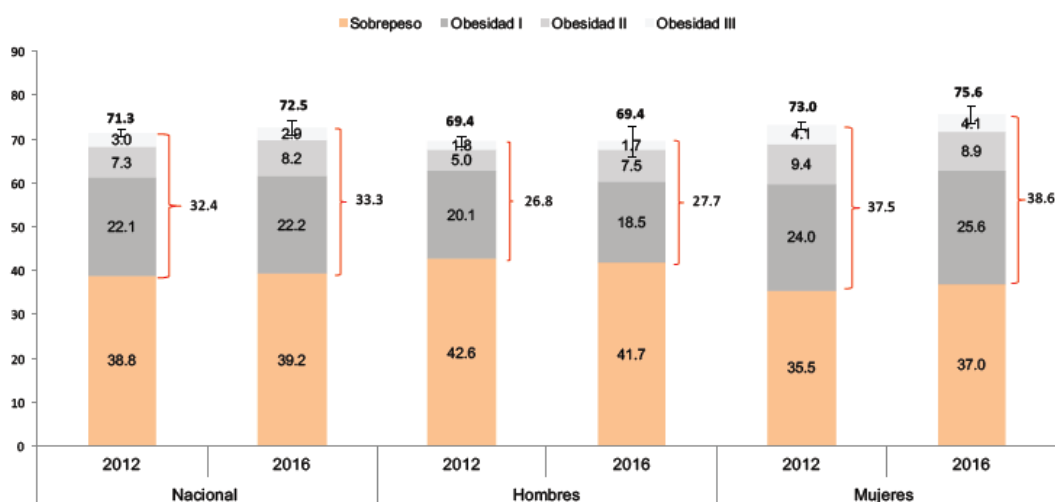
La descripción que mejor define la situación actual mundial del sobrepeso y la obesidad corresponde con una pandemia, acepción que denota la gravedad del problema. Se calcula que en el año 2030 habrá más de mil millones de personas obesas en el mundo⁶. La prevalencia global, estandarizada por edad, del sobrepeso y obesidad creció del 24,6% y 6,4% en el año 1980 al 34,4% y 12% en el año 2008⁷ respectivamente.

Otro dato alarmante es la aceleración en el incremento de la prevalencia mundial del sobrepeso y la obesidad, con un 50% del aumento, registrado tan sólo en la última década. La prevalencia de obesidad en hombres y en mujeres supera el 20% en 117 y 73 países, respectivamente. El mayor incremento de la prevalencia de obesidad en mujeres se ha observado en los países de América Latina y Oceanía. En cuanto a los varones, las regiones con mayor aumento en la prevalencia de obesidad corresponden a América del Norte y Australasia⁷. Otro dato impactante es el incremento continuo del IMC a nivel global: 0,4 kg/m² por década en los varones y 0,5 kg/m² en las mujeres⁷. En el caso de México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2016 reporta que para adultos de 20 años y más la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue de 72.5% (IC95% 70.8-74.3) sin ser esta diferencia estadísticamente significativa respecto a ENSANUT 2012. Por otro lado al categorizar por sexo se observa que la prevalencia de sobrepeso y obesidad es mayor en las mujeres (75.6%, IC95% 73.5-77.5) que en los hombres (69.4% IC95% 65.9-72.6); asimismo la prevalencia de obesidad es también más alta en el sexo femenino (38.6%, IC95% 36.1-41.2) que en el masculino (27.7%, IC 95% 23.7-32.1). Como dato relevante se reporta que la obesidad mórbida es 2.4 veces más alta en mujeres que en hombres.

También se analizó la prevalencia de estas variables por tipo de localidad encontrando que el sobrepeso fue 11.6% más alto en las localidades rurales respecto a las urbanas y la prevalencia de obesidad fue de 16.8% más en las localidades urbanas

que en las rurales. La categorización por regiones evidenció que la prevalencia de obesidad fue mayor en la región Norte (22.2%) que en el Centro del país (11.4%), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Figura 1. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en población de 20 años o más, ENSANUT 2012 Y ENSANUT 2016.



Clasificación de IMC descrita por la OMS: sobrepeso =25.0-29.9 kg/m², obesidad grado I=30.0-34.9 kg/m², obesidad grado II= 35.0-39.9 kg/m², obesidad grado III= mayor o igual a 40.0kg/m²

Fenotipos metabólicamente discordantes

La obesidad se asocia con complicaciones médicas graves. Las alteraciones más frecuentes asociadas a la obesidad son las relacionadas a la regulación metabólica y se traducen en factores de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV). Estos factores de riesgo incluyen resistencia a la insulina, diabetes, dislipidemia e hipertensión arterial⁹.

Sin embargo, no todas las personas con obesidad desarrollan las complicaciones metabólicas asociadas¹⁰. Un estudio reciente reporta que a la luz de los estudios realizados hasta la fecha este grupo de pacientes obesos metabólicamente sanos representa entre el 10 y 45%¹¹ de toda la población con obesidad, el amplio margen de este parámetro radica en la inexistencia de una definición universalmente

aceptada. La ausencia de la resistencia a la insulina así como la ausencia de síndrome metabólico son los criterios propuestos para para definir a este fenotipo¹².

Tabla 2. Criterios diagnósticos del fenotipo obeso metabólicamente no sano¹³.
V: varones. M: mujeres. PCRhs: proteína C reactiva de alta sensibilidad. PC: Perímetro de cintura

	Wildman et al.	Karelis/ Rabasa- Lhoret	Meigs et al	Aguilar-Salinas et al.	Meigs et al.
Presión arterial (mm/Hg)	≥130/85 o tratamiento antihipertensivo		≥130/85 o tratamiento antihipertensivo	≥140/90 o tratamiento antihipertensivo	
Triglicéridos (mg/dl)	≥ 150	> 150	≥ 150		
HDL (mg/dl)	<40 (V), <50 (M) o tratamiento	< 50	< 40 (V) < 50 (M)	< 40	
LDL (mg/dl)		> 100			
Glucosa (mg/dl)	≥ 100 o tratamiento		100-124 (excluidos los diabéticos)	Presencia de diabetes	
HOMA	>5.13 (percentil 90)	>2.7			≥ percentil 75
Otros Criterios	PCRhs > 0.1 mg/l	PCRhs> 3mg/l	PC >102 cm (V)/88 cm (M)		
MHO	< 2 criterios	< 2 criterios	< 3 criterios	0 criterios	0 criterios

Se puede definir a los sujetos MHO por la ausencia de complicaciones metabólicas y la preservación de la sensibilidad a la insulina a pesar del exceso de la grasa corporal. Algunos autores, para el diagnóstico de sujetos metabólicamente sanos, exigen solamente la ausencia de resistencia a la insulina medidas con el estándar de oro que es la pinza euglucémica hiperinsulinémica⁹.

Estado pro-inflamatorio en el tejido adiposo y resistencia a la insulina

Se postula la existencia de una asociación entre la alteración de la adipogénesis, la presencia de un estado inflamatorio crónico de bajo grado en el tejido adiposo y el desarrollo de resistencia a la insulina¹⁴.

En el tejido visceral, en comparación con el tejido subcutáneo, hay más linfocitos T CD8 citotóxicos y menos linfocitos T reguladores que producen IL-10 de características antiinflamatorias. Se ha descrito que los sujetos MAO tienen menos linfocitos T reguladores y menos células NK (natural killer) que los sujetos MHO^{15,16}.

En el tejido adiposo visceral de sujetos obesos existe una mayor infiltración por macrófagos, que se caracterizan por tener una actividad aumentada de caspasa 1 y ser una fuente importante de TNF- α y de IL-6 en el tejido adiposo¹⁷. Estas citoquinas aumentan los niveles de leptina y disminuyen los de adiponectina, inhiben la expresión de SIRT1 (NAD-dependent deacetylase sirtuin-1) y de la PPAR (peroxisome proliferator activated receptors) β/δ , aumentan la expresión de ERK (extracellular signal regulated kinase) y NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) y reducen el IRS1 (insulin receptor substrate 1)¹⁸, con lo que perpetúan la inflamación e inducen resistencia a la insulina¹⁹.

Los sujetos MAO, en comparación con los MHO, se caracterizan por el aumento del inflammasoma NLRP3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing-3) en el tejido adiposo visceral (pero no en el subcutáneo), el cual activando la proteasa – caspasa 1, estimula la síntesis de IL-1 β . Los ácidos grasos saturados en presencia de fetuina A activan el Toll-like receptor 4 y consecuentemente el NLRP3. Los sujetos MHO se caracterizan por presentar unos niveles más bajos de fetuina A²⁰, estando en cierto modo protegidos de la actividad pro-inflamatoria de los ácidos grasos.

Existe una asociación entre la presencia de un estado inflamatorio en el tejido adiposo y alteración de adipogénesis¹⁷, mediada por una disminución de la actividad de PPAR γ e incremento en la expresión del BrCa1 (breast cancer 1 early onset) en el tejido adiposo²¹. Por otro lado, la irisina, una molécula antiinflamatoria, cuyos niveles se han reportado disminuidos en los sujetos con obesidad y diabetes, aumenta la expresión de los genes de adipogénesis y mejora la función del tejido adiposo²². Igualmente, la

expresión del STAMP2 (six-transmembrane protein of prostate 2), una proteína transmembrana con acción antiinflamatoria y sensibilizadora a la insulina, está disminuida en el tejido visceral de los sujetos con obesidad y diabetes²³.

Características de los individuos obesos metabólicamente sanos (MHO)

En los estudios poblacionales realizados hasta ahora, se ha observado una mayor prevalencia del fenotipo MHO entre los sujetos más jóvenes^{24,25}.

En cuanto al sexo, en general se observa una mayor prevalencia de MHO en las mujeres. También se ha comunicado que con el aumento de peso los varones tienen más riesgo de desarrollar síndrome metabólico que las mujeres^{26,27}.

La influencia del ejercicio físico en el desarrollo del fenotipo MHO es debatida, probablemente por los diferentes criterios empleados para cuantificar el ejercicio (consumo pico, METs, minutos/sem, etc.). La mayoría de los estudios existentes sugiere que la actividad física puede promover el fenotipo MHO. Hamer et al.²⁸ encontraron un mayor porcentaje de sujetos MHO en los individuos obesos con actividad física moderada-intensa. En la misma línea, se ha descrito que los sujetos MHO tienen una menor tasa de sedentarismo, un mayor consumo de METs y un mayor consumo pico. También se ha comunicado que los individuos MHO presentan mejor condición física basal y que el grado de condición física es un importante factor protector de mortalidad precoz en los sujetos con sobrepeso y obesidad. Otros estudios no observan diferencias en el grado de actividad física ni en el consumo pico, ni en los parámetros de gasto energético^{9,29}.

Es bien conocido que el riesgo de presentar alteraciones metabólicas es mayor entre los sujetos con un nivel educativo bajo. En esta misma línea, se ha observado que el fenotipo MHO se asocia a un mejor estado socioeconómico²⁷.

El fenotipo MHO presenta mejores parámetros del metabolismo de carbohidratos con valores en general más bajos de glucemia basal y tras una carga oral de glucosa, de insulina basal y de HOMA¹².

Los individuos MHO muestran un perfil lipídico menos aterogénico, con valores más bajos de triglicéridos y de LDL oxidadas y niveles más elevados de HDL colesterol, sin

observarse grandes diferencias en los niveles de colesterol total, LDL colesterol y ácidos grasos^{9,30}.

En la mayoría de estudios, los sujetos MHO tienen un mejor perfil inflamatorio que los individuos MAO, presentando valores más bajos de marcadores inflamatorios como PCRhs, α -1 antitripsina, IL-6, IL-18, TNF- α , C3, PAI-1 y leucocitos.

La mayoría de los estudios encuentran mayores niveles de adiponectina en los individuos MHO²⁵ que en los sujetos MAO, aunque otros autores no observan ningunas diferencias^{30,31}.

Los sujetos MHO suelen presentar valores iguales o más bajos de presión arterial que los individuos MAO.

Finalmente, se ha descrito que los sujetos MHO presentan menores niveles de glucagón y mayor integridad del sistema incretina, lo que les conferiría un perfil menos diabetogénico que los sujetos MAO, cuyo eje entero-pancreático estaría más alterado¹².

Planteamiento del problema

No existe hasta la fecha un criterio universalmente aceptado para definir a los pacientes obesos metabólicamente sanos y la misma situación se presenta con los individuos delgados metabólicamente no sanos, algunos autores proponen la medición de la resistencia a la insulina mediante el estándar de oro que es la pinza euglucémica hipernsulinémica para definir a los grupos con lo cual se podría identificar a las pacientes vulnerables y con alto riesgo de presentar enfermedad cardiovascular para ser tratados oportunamente.

Debido a que el procedimiento de la pinza euglucémica no resulta factible en la práctica clínica cotidiana es necesario establecer la relación entre el (valor M), la resistencia a la insulina evaluada por otros índices, las mediciones antropométricas, la composición corporal y el grado de fibrosis hepática lo cual permita considerar a un paciente con mayor o menor riesgo cardiovascular e iniciar un tratamiento temprano.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la diferencia de la velocidad de infusión de glucosa (valor M) entre los individuos obesos metabólicamente sanos y obesos metabólicamente no sanos, medida mediante pinza euglucémica hiperinsulinémica y su relación con el grado de fibrosis hepática?

Justificación

La obesidad en México es un problema creciente que condiciona grandes gastos a los sistemas de salud, está asociada con un mayor riesgo de desarrollo de comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial, síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño, así como a un incremento en el estado pro-inflamatorio por la secreción de citocinas generadas por el tejido adiposo, lo cual se traduce en una disminución en la esperanza de vida debido principalmente al aumento de riesgo cardiovascular. Ello traduce aumento en la mortalidad de la población económicamente activa y costos elevados para el sistema de salud derivado de su atención directa o indirecta.

Sin embargo, no todos los individuos con obesidad tienen alteraciones metabólicas evidentes. Se encuentran en proceso de estudio los mecanismos causales que explican por qué algunos individuos con obesidad están protegidos de las complicaciones metabólicas y cardiovasculares asociadas. Es sabido que a pesar del perfil metabólico saludable que ostentan un porcentaje de los obesos al paso de los años ineludiblemente tendrán mayor riesgo cardiovascular que la población general¹¹. Por otro lado está el grupo de los pacientes delgados metabólicamente no sanos que representan una población vulnerable y que podría pasar desapercibida, y que sin embargo comparte el perfil metabólico alergénico con el paciente obeso por lo cual explorar la relación existente entre estos fenotipos metabólicamente discordantes dará pie a nuevas investigaciones que permitan intervenciones terapéuticas tempranas en los grupos susceptibles para desarrollar complicaciones metabólicas independientemente de la obesidad.

Objetivo General

Determinar el valor M mediante pinza euglicémica hiperinsulinémica en individuos obesos metabólicamente sanos y obesos metabólicamente no sanos.

Objetivos Específicos

- a) Establecer si existe relación entre el valor M obtenido mediante euglicémica hiperinsulinémica en individuos obesos metabólicamente sanos y obesos metabólicamente no sanos y el porcentaje de grasa total, grasa androide y grasa ginecoide.
- b) Establecer si existe relación entre el valor M obtenido mediante euglicémica hiperinsulinémica en individuos obesos metabólicamente sanos y obesos metabólicamente no sanos y el grado de fibrosis hepática.

Hipótesis

La velocidad de infusión de glucosa (valor M) durante la pinza euglicémica hiperinsulinémica será 60% mayor en individuos con obesidad mórbida metabólicamente sanos comparados con individuos con obesidad mórbida no sanos.

Metodología

Tipo de Estudio

Transversal comparativo

Por los grupos de estudio: diseño de 2 grupos paralelos

Por número de mediciones: transversal

Por tipo de muestreo: muestreo no probabilístico

Población objetivo: Pacientes mayores de 18 años de edad con obesidad IMC > 45 kg/m².

Población accesible: Pacientes mayores de 18 años de edad con obesidad IMC > 45 kg/m² pertenecientes a la Clínica de Obesidad del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y población abierta e interesadas en participar en el estudio.

El estudio se llevará a efecto en la Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas del Instituto de Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Se solicitará la autorización de los pacientes para ser incluidos en el estudio, previa firma de carta de consentimiento informado.

Hoja de Captura de Datos. La información será recopilada en una hoja específica que se anexa en el presente protocolo

Descripción de las maniobras o intervenciones

Visita 1. Tamizaje

Después de una entrevista personal o vía telefónica se realizará tamizaje a los voluntarios potenciales con una historia clínica y exploración física, perfil de lípidos y curva de tolerancia oral a la glucosa de dos horas con 75 gramos de glucosa. A las mujeres en edad fértil se les realizará una prueba de embarazo.

Visita 2. Composición corporal

La grasa total corporal y la masa libre de grasa serán determinadas utilizando absorciometría dual de rayos X (DXA), bioimpedancia y elastografía transitoria. Este estudio será realizado por personal capacitado y certificado.

Visita 3. Estudio metabólico

Los participantes ingresarán a la Unidad Metabólica a las 07:00 horas del día en que se realizará el estudio. Se realizará una pinza euglucémica-hiperinsulinémica con toma de muestras de sangre. En las mujeres el estudio se llevará a cabo durante la fase folicular del ciclo menstrual. Se solicitará a los participantes que eviten la ingesta de café y alcohol por lo menos 24 horas antes del ingreso y abstenerse de cualquier tipo de ejercicio por al menos tres días antes del ingreso. Se insertará un catéter en una vena antecubital y se utilizará una caja caliente para calentar la mano y obtener muestras de sangre arterializada. Se insertará un catéter en una vena antecubital del brazo contralateral para la infusión de glucosa e insulina. Se mantendrá la euglucemia mediante la infusión variable de solución glucosada al 20%. La velocidad de infusión de insulina será de 50 mU/m²/min durante tres horas (iniciando con dos bolos: 200 mU/m²/min durante 5 min seguido de 100 mU/m²/min durante 5 minutos).

Muestras de sangre

Se tomarán muestras de sangre (plasma) antes de iniciar la infusión de solución glucosada para obtener mediciones basales. Posteriormente se tomarán muestras de sangre (plasma) cada 10 minutos durante los últimos 30 minutos del período basal de la pinza para determinar la concentración de glucosa y concentraciones de insulina. Se obtendrán muestras de sangre (plasma) cada 10 minutos durante la pinza para monitorizar la concentración de glucosa plasmática.

Tamaño de la muestra

La población de estudio consistirá de dos grupos de sujetos (con igual número de mujeres y hombres en cada grupo) de entre 18 y 65 años de edad: 1) individuos con obesidad (índice de masa corporal [IMC] ≥ 45 kg/m²) metabólicamente sanos, 2) individuos con obesidad metabólicamente no sanos. En publicaciones previas el valor M promedio en sujetos sin obesidad, no ancianos y normales fue de 6.74 mg/kg x min

con desviación estándar de 1.01, mientras que en sujetos con obesidad fue de 3.5 mg/kg x min. Tomando estos valores como referencia, para lograr estimar una diferencia en el valor M promedio entre los grupos metabólicamente sanos y no sanos de 60% con un error alfa de 0.05 y un poder de 90% se estimó un tamaño de muestra de 21 sujetos por grupo, es decir, 42 sujetos en total.

$$n = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} - Z_{\beta}) DE}{\mu_1 - \mu_2} \right]^2$$

Criterios de Selección

Grupo con obesidad y metabólicamente sanos

- a) Deseo de participar en el estudio y firma del consentimiento informado
- b) Ambos géneros
- c) Edad entre 18 y 65 años
- d) IMC ≥ 45 kg/m²
- e) Una o ninguna de las siguientes características:
 - a. Concentración de triglicéridos en ayuno < 150 mg/dl
 - b. Concentración de colesterol HDL ≥ 40 y ≥ 50 mg/dl en hombres y mujeres, respectivamente
 - c. Glucosa en ayuno < 100 mg/dl
 - d. Glucosa a las 2 horas post-carga con 75 g de glucosa < 140 mg/dl
 - e. Presión arterial sistólica < 140 mmHg y/o diastólica < 90 mmHg

Grupo con obesidad y metabólicamente no sanos

- a) Deseo de participar en el estudio y firma del consentimiento informado
- b) Ambos géneros
- c) Edad entre 18 y 65 años
- d) IMC ≥ 45 kg/m²
- e) Dos o más de las siguientes características:
 - i. Concentración de triglicéridos en ayuno entre 151 y 499 mg/dl
 - ii. Concentración de colesterol HDL < 40 y < 50 mg/dl en hombres y mujeres, respectivamente
 - 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. Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o diastólica ≥ 90 mmHg

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) Consumo de alcohol ≥ 20 g/día
- g) Diabetes
- h) Triglicéridos en ayuno > 500 mg/dl
- i) Tabaquismo
- j) Embarazo
- k) Lactancia
- l) Consumo de medicamentos tales como metformina, fibratos, estatinas, ácidos grasos omega 3, esteroides, antipsicóticos, anticomiciales 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 importante del peso corporal en los últimos 3 meses (2-4 kg/mes)
- n) Pacientes con alteraciones psiquiátricas, trastorno de déficit de atención, depresión.

Criterios de eliminación

- a) Inasistencia a cualquiera de las evaluaciones.
- b) Incapacidad para finalizar satisfactoriamente el estudio de la pinza euglucémica (falta de cooperación, presencia de hipoglucemia)

Desenlace y variables

Variables/desenlaces principales a medir

- a) Velocidad de utilización de glucosa durante la pinza (Valor M)

Variables/desenlaces secundarios a medir:

- a) Índice de fibrosis hepática

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se asegurará el cumplimiento de los supuestos necesarios para el uso de las diferentes pruebas (distribución normal, igualdad de varianzas). Se utilizará prueba T de Student o U de Mann Whitney para evaluar las diferencias entre los grupos en el caso de variables continuas y prueba Chi-cuadrada en el caso de variables categóricas. Adicionalmente, se realizará análisis de correlación para determinar la relación entre las variables estudiadas. Los datos se recolectarán, almacenarán y analizarán con el paquete estadístico SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) para Windows®, versión 22.0

Definición de Variables

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
Variable dependiente					
Valor M	Cuantitativa continua	Razón	Medida de tolerancia a la glucosa y está dado por la tasa de infusión de glucosa administrada durante unidad de tiempo (mg/kg/min)	Glucosa (mg/kg/min)/kg	mg/kg/min
Variables independientes					
Edad	Cuantitativa continua	Razón	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente	Años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Nominal	Condición que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Sexo consignado en la hoja de registro	1. hombre 2. mujer
Talla	Cuantitativa Continua	Razón	Longitud de una persona medida de los pies a la cabeza	Altura registrada en el estadímetro SECA.	metros
Peso	Cuantitativa continua	Razón	Fuerza con la un cuerpo es atraído a la Tierra	Cuantificación en kilogramos de la masa de un individuo en una báscula calibrada SECA.	kilogramos
Índice de masa corporal (IMC)	Cuantitativa continua	Razón	Asociación entre el peso y la talla de un individuo	Relación del peso en kg con el cuadrado de la talla en metros.	Kg/m ²
Perímetro de cintura	Cuantitativa continua	Razón	Medida del punto medio entre la última costilla falsa y la línea imaginaria entre las apófisis espinosas anterosuperiores	Perímetro abdominal medido con las referencias conceptuales en centímetros con una cinta flexible	centímetros
Glucosa sérica	Cuantitativa continua	Razón	Concentración de glucosa en suero del	Magnitud en mg/dl que se reporta en química sanguínea	mg/dl

			paciente		
Insulina sérica	Cuantitativa continua	Razón	Concentración de insulina en el suero del paciente	Concentración de insulina en el suero del paciente mediante RAI	mU/L
Colesterol	Cuantitativa continua	Razón	Concentración de colesterol en suero del paciente	Magnitud obtenida en reporte de perfil lipídico	mg/dl
c-HDL	Cuantitativa continua	Razón	Concentración de HDL en suero del paciente	Magnitud obtenida en reporte de perfil lipídico	mg/dl
c-LDL	Cuantitativa continua	Razón	Concentración de LDL en suero del pacientes	Magnitud obtenida en reporte de perfil lipídico	Mg/dl
Presión arterial	Cuantitativa continua	Razón	Presión que ejercen los vasos al paso de la sangre	Medición realizada en dos ocasiones por instrumento calibrado marca OMRON y de obtiene promedio	mm/Hg
Actividad física	Cualitativa categórica	Nominal	Movimiento corporal producido por musculo esquelético que condiciona gasto de energía	Actividad física Medido por IPAQ	1. Sedentario 2. Actividad física moderada 3. Actividad física intensa
Grado de fibrosis hepática	Cualitativa categórica	Nominal	Estado de rigidez o elasticidad del hígado	Grado de elasticidad o rigidez de un cilindro de parénquima hepático	Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4
% masa grasa DXA	Cuantitativa continua	Razón	% Respecto a peso corporal que corresponde a grasa	% de grasa medido por DEXA Lunar	Porcentaje (%)
% masa magra DXA	Cuantitativa continua	Razón	% porcentaje respecto a peso corporal que corresponde a musculo	% de musculo medido por DEXA Lunar	Porcentaje (%)
% grasa androide	Cuantitativa continua	Razón	% del total grasa distribuida alrededor de la cintura	% de Grasa localizada alrededor de la cintura medido por DEXA Lunar	Porcentaje (%)
% grasa ginecoide	Cuantitativa continua	Razón	% del total de grasa distribuida alrededor de la cadera	% de Grasa localizada alrededor de la cadera medido por DEXA Lunar	Porcentaje (%)

Aspectos éticos

De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación este protocolo se clasifica como de riesgo mayor al mínimo, ya que se incluyen procedimientos invasivos como la toma de muestra de sangre y la administración de insulina que pudiese condicionar hipoglucemia. A todos los pacientes que reúnan los criterios de inclusión se les invitará a participar y se les dará la información necesaria para que tengan la libertad de decidir su participación, lo anterior, se realizará en la Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas del INNCMSZ. En caso de dar su autorización se les dará la libertad de retirarse en cualquier momento de la investigación si así lo desean, sin que se afecte su atención en el Instituto.

El personal que realiza la toma de la muestra de sangre está entrenado y plenamente capacitado por lo que el riesgo de presentar moretón o sangrado se minimiza.

El estudio de composición corporal no representa una exposición significativa a radiación. Durante la realización de la pinza euglucémica hiperinsulinémica un médico estará presente para detectar las complicaciones que pidieran presentarse y atenderlas oportunamente.

En caso de alguna molestia, el paciente tendrá la libertad de comunicarse con el investigador para que lo oriente en relación a la conducta que debe de seguir, en caso de que requiera atención de urgencia acudirá al servicio de admisión continua del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas. 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 no habrá riesgos mayores en lo relativo a la protección de la confidencialidad, la cual será protegida mediante la codificación de las muestras y de la información.

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.

Cuando los resultados del estudio sean publicados o presentados en conferencias no se dará información que pudiera revelar la identidad de los participantes.

El consentimiento informado se solicitará previo a la inclusión del participante al estudio, por el investigador principal y/o co-investigadores. Se explicará al participante sobre la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación (Artículo 21, Fracciones I VII de la Ley General de Salud).

Recursos, financiamiento y factibilidad

Recursos e infraestructura.

Los investigadores que participan en el presente estudio, tienen experiencia con el procedimiento de pinza euglucémica hiperinsulinémica. Se cuenta con personal certificado en la realización de estudios de composición corporal, la elastografía transitoria será realizada por un sólo médico Gastroenterólogo certificado en el uso del elastógrafo. La Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas cuenta con el equipo que se requiere para la realización de los procedimientos.

Resultados

Se incluyeron 40 mujeres para distribuirse en 2 grupos de acuerdo a su perfil metabólico en metabólicamente sanas y metabólicamente no sanas (tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y basales			
	MHO (n= 20)	MUHO (n= 20)	P
Edad	34 [23.5-48.5]	43.5 [33.5-51.5]	0.096
AHF T2D	11 (55)	19 (95)	0.003
AHF HTA	3 (15)	4 (20)	0.677
AHF IAM	7 (35)	6 (30)	0.736
AHF EVC	5 (25)	1 (5)	0.077
AHF dislipidemia	5 (25)	9 (45)	0.185
AHF obesidad	17 (85)	18 (90)	0.633
APP dislipidemia	1 (5)	2 (10)	0.548
APP HTA	1 (5)	5 (25)	0.077
APP hipotiroidismo	4 (20)	2 (10)	0.376
Menopausia	5 (25)	7 (35)	0.490
TAS, mmHg	115.3±11.0	119.3±12.7	0.572
TAD, mmHg	78.2±6.7	78.4±6.7	0.981
Glucosa, mg/dl	94.1±7.3	99.1±8.2	0.048
Glucosa 120 min, mg/dl	115.5 [107-130]	130 [109-162.5]	0.102
A1c, %	5.6±0.40	6.0±0.34	0.001
Insulina, µU/ml	20.4±10.6	24.7±12.7	0.251
HOMA	3.74 [2.75-6.08]	5.98 [3.87-6.82]	0.127
Triglicéridos, mg/dl	118.3±36.1	183.8±69.6	0.001
Colesterol total, mg/dl	170.7±27.1	182.9±30.9	0.192
Colesterol HDL, mg/dl	44.6±8.7	37.6±5.6	0.005
Colesterol LDL, mg/dl	102.4±22.1	108.7±24.8	0.402
Apo B, mg/dl	91.4±14.8	103.9±19.0	0.026
Ácido úrico, mg/dl	5.4±0.78	5.9±1.0	0.087
Creatinina, mg/dl	0.60±0.08	0.66±0.18	0.168
ALT, UI/l	24.5 [19.5-46]	26.5 [21.5-38]	0.738
AST, UI/l	31.1±16.2	29.8±13.6	0.794
GGT, UI/l	24.4±17.3	25.7±15.1	0.795
Adiponectina, ng/ml	7.8±2.7	6.9±2.7	0.377
PCR,	0.67 [0.46-1.23]	0.99 [0.45-1.95]	0.621

Datos expresados como número y %, medias y desviación estándar o mediana [intervalo intercuartilar], según sea apropiado

El análisis de los antecedentes heredofamiliares aportó los siguientes datos: el antecedente de diabetes mellitus 2 fue de 11 (55%) en el grupo de metabólicamente sanas y 19 mujeres (95%) en el grupo de metabólicamente no sanas, con diferencia significativa entre ambos grupos ($p= 0.003$)

La media de glucosa (\pm DE) fue de 94.1 ± 7.3 y 99.1 ± 8.2 mg/dl con diferencia significativa entre ambos grupos ($p= 0.048$); en este mismo rubro la hemoglobina glucosilada (\pm DE) se encontró en 5.6 ± 0.40 y $6.0 \pm 0.34\%$ también con diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.001$).

Los triglicéridos (\pm DE) se encontraron en 118.3 ± 36.1 y 183.8 ± 69.6 mg/dl lo cual también demostró diferencia significativa ($p= 0.001$). El colesterol HDL 44.6 ± 8.7 y 37.6 ± 5.6 mg/dl se encontró disminuido en la población con alteraciones metabólicas demostrando también significancia estadística ($p= 0.005$).

La cuantificación de apo B (\pm DE) se encuentra con diferencia estadística significativa 91.4 ± 4.8 y 103.9 ± 19.0 ($p= 0.026$).

Respecto al tratamiento farmacológico recibido en la población también encontramos diferencias significativas respecto a consumo de antihipertensivos específicamente del grupo de los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y ARA, siendo 40% de las mujeres incluidas en el grupo de metabólicamente enfermas quienes los consumían y ninguna en el grupo metabólicamente sano ($p= 0.002$). No se observó diferencia estadísticamente significativa respecto al uso de metformina 10% de las mujeres en el grupo metabólicamente sano y 30% de las mujeres en el grupo metabólicamente enfermo (tabla 2).

Tabla 2. Tratamiento farmacológico			
	MHO (n= 20)	MUHO (n= 20)	P
Metformina	2 (10)	6 (30)	0.114
iECA/ARAs	0	8 (40)	0.002
Estatinas	1 (5)	1 (5)	1

Datos expresados como número y (porcentaje)

Se midieron variables antropométricas dentro de las que destacan por presentar diferencias la circunferencia de cintura siendo 124.4 ± 12.9 y 135 ± 11.9 cm ($p=$

0.007) así como el tejido adiposo visceral 5.8 ± 2.1 y 7.5 ± 2.1 litros ($p= 0.022$) (tabla 3).

Tabla 3. Composición Corporal			
	MHO (n= 20)	MUHO (n= 20)	P
Peso, kg	120.6±17.3	129.8±15.7	0.086
IMC, kg/m²	47.9±6.9	50.5±5.5	0.209
Circunferencia de cintura, cm	124.4±12.9	135.6±11.9	0.007
Grasa corporal, %	54.5±2.6	55.5±2.7	0.242
Grasa corporal, kg	66.1±12.5	72.1±10.8	0.108
Masa libre de grasa, %	45.5±2.6	44.5±2.7	0.242
Masa libre de grasa, kg	54.6±5.7	57.6±6.4	0.127
Tejido adiposo visceral, L	5.8±2.1	7.5±2.1	0.022

Datos expresados como medias y desviación estándar

Los resultados obtenidos por elastografía muestran que el 62.5% de las mujeres pertenecientes al grupo metabólicamente sanas se encuentran en estadio 3 de esteatosis y a su vez 89.5% de las mujeres del grupo metabólicamente enfermas también se encuentran en este mismo estadio con significancia estadística ($p= 0.058$); la fibrosis que también fue medida por elastografía se cuantificó en kilopascales encontrando diferencia significativa entre el grupo de sanas 5.05 [3.92-8.95] y el grupo de enfermas 8.80 [5.5-15.4] ($p= 0.029$).

La variable principal de estudio, la resistencia a la insulina, medida mediante la pinza euglucémica hiperinsulinémica mostró diferencia significativa al calcular el valor M ajustado por masa libre de grasa con encontrando los siguientes valores 6.78 ± 3.05 y 4.93 ± 1.39 mg/kg masa libre de grasa ($p= 0.021$) (tabla 4)

Tabla 4. Sensibilidad a la insulina			
	MHO (n= 20)	MUHO (n= 20)	P
Valor M mg/kg	2.81 [1.87-4.19]	2.12 [1.55-2.58]	0.076
Valor M mg/kg FFM	6.78 ± 3.05	4.93 ± 1.39	0.021
Valor M mg/m² SC	27.62 ± 13.4	22.51 ± 8.03	0.155
Valor M mg/kg FFM + 17.7	24.48 ± 3.05	22.63 ± 1.39	0.021

Datos expresados como número y %, medias y desviación estándar o mediana [intervalo intercuartilar], según sea apropiado

Discusión

La obesidad se ha convertido en uno de los mayores problemas de salud a nivel mundial en las últimas décadas, específicamente debido a que se le ha atribuido un riesgo incrementado para el desarrollo de enfermedades como diabetes, aumento del riesgo cardiovascular, dislipidemia, hipertensión y ciertos tipos de cáncer.

Dentro de los pacientes con obesidad existe un subgrupo de pacientes que parecen no presentar riesgo para el desarrollo de complicaciones metabólicas. Este grupo se puede encontrar referido en la literatura como pacientes con obesidad metabólicamente sanos.

Hasta el momento no existe acuerdo general para definir el estatus de metabólicamente sano para este grupo de pacientes con obesidad, de hecho sigue cuestionándose si realmente podrían considerarse como sanos; 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 pinza euglucémica hiperinsulinémica), 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.

Con el presente estudio se realizaron mediciones e intervenciones para conseguir que la clasificación de este grupo metabólicamente sano en caso de existir, fuese aún más clara, el espectro de la obesidad que se estudió a diferencia de publicaciones previas solo se centra en las mujeres con obesidad extrema $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$, esta situación hace aún más difícil encontrar el obeso metabólicamente sano de acuerdo a los criterios de armonización y limita el número de pacientes que pueden incluirse, como en estudios previos fue notorio como el perfil sano podía encontrarse con relativa frecuencia en una población más joven lo cual es igual de consistente con estudios previos ¹¹.

Si bien no es el mejor indicador para definir el estatus de metabólicamente sanos la glucosa de ayuno muestra diferencias entre los grupos sin que esto se convierta en una diferencia absoluta para definir a los grupos pues muchos de estos pacientes a pesar de presentar glucosa de ayuno dentro de rango normal presentan alteraciones tanto en la hemoglobina glucosilada como en la glucosa post carga con 75 gramos de glucosa a los 120 minutos; estos dos últimos parámetros como es sabido son mucho más específicos para relacionarlos con la verdadera utilización y aprovechamiento de la glucosa.

Los triglicéridos y el colesterol HDL por definición tienen que presentar diferencias, sin embargo habrá que destacar la alta incidencia en la población mexicana de cifras de HDL colesterol por debajo de 40 ya establecida por estudios previos, lo cual también puede considerarse una limitante de acuerdo a los criterios de caracterización que internacionalmente se han aceptado. La apo B también es significativamente mayor en los pacientes con obesidad y metabólicamente enfermos también este hecho consistente con estudios previamente publicados.

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. Las variables relacionadas en la composición corporal determinada mediante bioimpedancia demostraron datos alentadores y que permitirán continuar con la línea de investigación pues la circunferencia de la cintura y el tejido adiposo visceral mostraron diferencias significativas que de acuerdo a estudio publicados recientemente explican como las citocinas pro-inflamatorias secretadas por este órgano endocrino pueden interferir con la utilización de la glucosa por el hígado y consecuentemente condicionar una cascada inflamatoria y resistencia a la insulina.

Mediante elastografía se realizaron mediciones para determinar el grado de fibrosis y esteatosis hepática, la población estudiada es especialmente difícil de abordar debido a la abundante cantidad de tejido adiposo subcutáneo que hace complicado obtener las 10 mediciones efectivas para que el estudio se considere de calidad. Sin embargo

utilizando el transductor XS diseñado para la población con obesidad se obtuvieron resultados equiparables en cuanto a calidad con los reportados en la literatura. Este estudio demostró aumento tanto en el grado de fibrosis como en el estadio de esteatosis para el grupo como perfil metabólico no sano, otros estudios ya han ahondado en el particular procesos de esteatosis que daría pie a la resistencia a la insulina inicialmente a nivel hepático pero que finalmente conduce a la resistencia a la insulina a nivel periférico, por lo que se considera un gran apoyo para identificar junto con otros marcadores a pacientes con alto riesgo para el desarrollo de complicaciones cardiometabólicas.

La resistencia a la insulina medida mediante el estándar de oro que es el clamp euglicémico hiperinsulinémico que si bien ya se ha realizado para conseguir definir el grupo de pacientes con obesidad no así exclusivamente para mujeres con obesidad extrema, una vez ajustado la tasa de utilización de la glucosa por masa libre de grasa, se obtuvo significancia estadística lo cual aporta evidencia junto con las diferencias encontradas respecto a tejido adiposo visceral para considerar como influye tanto la composición corporal así como la distribución de grasa en la tasa de aprovechamiento de la glucosa .

Conclusiones

El perfil metabólico inicial demuestra las diferencias propias para definir a los grupos, utilizando los criterios ATP III. Cabe destacar que no se puede otorgar igual peso a un parámetro propio del metabolismo de carbohidratos como por ejemplo a la alteración en el perfil lipídico. Sin embargo y consistentemente con estudios previos la cuantificación de apo B también demostró diferencias significativas entre ambos grupos.

La resistencia a la insulina, variable principal de estudio, muestra diferencias significativas cuando este fue ajustada por más libre de grasa, lo que apoya resultados de estudios previos en que los pacientes con un perfil metabólicamente sano se caracterizan por una mayor sensibilidad a la insulina

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

REFERENCIAS

1. Mason EE DC, Maher JW, Scott DH, Rodriguez EM, Blommers TJ. Super obesity and gastric reduction procedures. . *Gastroenterology Clinics of North America* 1987;16:495-502.
2. Nguyen NT HH, Palmer LS, Wolfe BM. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for super/super obesity. . *Obesity surgery* 1999;9:403-6.
3. Vazquez G DS, Jacobs DR Jr, Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. . *Epidemiol Rev* 2007;29:115-28.
4. Di Renzo L DGV, Bigioni M, Premrov MG, Cianci R, De Lorenzo A. Body composition analyses in normal weight obese women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10:191-6.
5. Ortega FB LD, Katzmarzyk PT, Ruiz JR, Sui X, Church TS, Blair SN. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. . *Eur Heart J* 2013;34:389-97.
6. Kelly T YW, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. . *Int J Obes (Lond)* 2008;1431-7.
7. Stevens GA SG, Lu Y, Danaei G, Lin JK, Finucane MM, et al. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. . *Popul Health Metr* 2012;10:22.
8. Barquera S C-NI, Hernandez-Barrera L, Pedroza A, Rivera-Dommarco JA. Prevalence of obesity in Mexican adults 2000-2012. . *Salud publica de Mexico* 2013;2:S151-60.
9. Karelis AD FM, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. . *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4145-50.
10. Brochu M TA, Dionne IJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Sims EA, et al. . What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? . *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1020-5.
11. Gonçalves CG GM, Meguid MM Metabolically Healthy Obese Individuals – Key Protective Factors, . *Nutrition* 2016;32:14-20.
12. Primeau V CL, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, Sladek R, Rabasa-Lhoret R Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. . *Int J Obes (Lond)* 2011;35:971-81.
13. Catherine M. Phillips CD, Janas M. Harrington, Vera J. C. McCarthy, Patricia M.Kearney, Anthony P. Fitzgerald, Ivan J. Perry. Defining Metabolically Healthy Obesity: Role of Dietary and Lifestyle Factors. *PLOS ONE* 2013;8:e76188.
14. McLaughlin T DA, Yee G, Lamendola C, Reaven G, Tsao PS, et al. Inflammation in subcutaneous adipose tissue: relationship to adipose cell size. . *Diabetologia* 2010;369-77.
15. Moreno-Navarrete JM OF, Gómez-Serrano M, García-Santos E, Ricart W, Tinahones F, et al. The MRC1/CD68 ratio is positively associated with adipose tissue lipogenesis and with muscle mitochondrial gene expression in humans. . *PLoS One* 2013;8.

16. Lynch LA OCJ, Kwasnik AK, Cawood TJ, O'Farrelly C, O'Shea DB. . Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patient? . *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:601-15.
17. Weisberg SP MD, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. . Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. . *J Clin Invest* 2003 2003;112:1796-808.
18. Tinahones FJ CAeL, Murri M, Oliva Olivera W, Mayas Torres MD, Barbarroja N, et al. . Caspase induction and BCL2 inhibition in human adipose tissue: a potential relationship with insulin signaling alteration. . *Diabetes Care* 2013;36.
19. Barbarroja N L-PR, Mayas MD, García-Fuentes E, Garrido-Sánchez L, Macías González M, et al. . The obese healthy paradox: is inflammation the answer? . *Biochem J* 2010;430:141-9.
20. Klötting N FM, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M, et al. Insulin-sensitive obesity. . *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299.
21. Ortega FJ M-NJ, Mayas D, García-Santos E, Gómez-Serrano M, Rodríguez-Hermosa JI, et al. . Breast cancer 1 (BrCa1) may be behind decreased lipogenesis in adipose tissue from obese subjects. . *PLoS One* 2012;7:e33233.
22. Moreno-Navarrete JM OF, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. . Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2013:E769-78.
23. Moreno-Navarrete JM OF, Serrano M, Pérez-Pérez R, Sabater M, Ricart W, et al. . Decreased STAMP2 expression in association with visceral adipose tissue dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2011:E1816-25.
24. Velho S PF, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. . *Eur J Clin Nutr* 2010;64:1043-51.
25. Aguilar-Salinas CA GE, Robles L, Riano D, Ruiz-Gomez DG, Garcia-Ulloa AC, et al. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. . *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4075-9.
26. Bo S MG, Gambino R, Villois P, Gentile L, Durazzo M, et al. Prognostic implications for insulin-sensitive and insulin-resistant normal-weight and obese individuals from a population-based cohort. . *Am J Clin Nutr* 2012;96.
27. Appleton SL SC, Visvanathan R, Hill CL, Gill TK, Taylor AW, et al. North West Adelaide Health Study Team. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. . *Diabetes Care* 2013;36:2388-94.
28. Hamer M SE. Metabolically healthy obesity and risk of allcause and cardiovascular disease mortality. . *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2485-8.
29. Messier V KA, Prud'homme D, Primeau V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Identifying metabolically healthy but obese individuals in sedentary postmenopausal women. . *Obesity (Silver Spring)* 2010;18.

30. Stefan N KK, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. . Arch Intern Med 2008;168:1609-16.
31. Elisha B KA, Imbeault P, Rabasa-Lhoret R. Effects of acute hyperinsulinaemia on total and high-molecular-weight adiponectin concentration in metabolically healthy but obese postmenopausal women: a Montreal-Ottawa New Emerging Team (MONET) study. . Diabetes Metab 2010:319-21.

Anexos

Anexo 1. Hoja de procedimientos abreviada.

Protocolo de Investigación

Determinación del valor M en individuos obesos mórbidos metabólicamente sanos, individuos obesos mórbidos metabólicamente no sanos, individuos delgados sanos e individuos delgados no sanos mediante pinza euglucémica hiperinsulinémica. Estudio transversal comparativo

Visita 1

1. Consentimiento informado
2. Llenar de hoja de recolección de datos
3. Cuestionarios de actividad física
 - a. Laval
 - b. IPAQ
4. Entrega de formato para registro de consumo de alimentos de 3 días (dos entre semana y uno de fin de semana)
5. Entrega recolección de orina de 24 horas
6. Canalización y toma de estudios
 - a. 0 minutos: 1 tubo amarillo 6 cc, 1 tubo lila 4 cc, 2 tubos lilas 6 cc
 - i. Creatinina
 - ii. Ácido úrico
 - iii. Glucosa
 - iv. Hemoglobina glucosilada
 - v. Colesterol total
 - vi. Colesterol HDL
 - vii. Colesterol LDL
 - viii. Triglicéridos
 - ix. Creatinina en orina de 24 h
 - x. Albumina en orina de 24 h
 - xi. Almacenar 6 alícuotas a -70°C para medición posterior de: FGF21, adiponectina, leptina, PCR, TNF-alfa, IL-6
 - b. 120 minutos: 1 tubo amarillo 6 cc
 - i. Glucosa
7. Programación de visita 2 (1 semana después)

Visita 2

1. Fibroscan
2. Antropometría
 - a. Peso
 - b. Estatura
 - c. Circunferencia de cintura y cadera
3. DXA
4. Revisar formato de registro de consumo de alimentos de tres días
5. Programación de visita 3

Visita 3

1. Clamp
2. Programación de visita 4

Visita 4

1. Entrega de resultados
2. Plan de alimentación (en caso de no tener)



Anexo 2. Consentimiento Informado

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO: Determinación del valor M en mujeres con obesidad extrema metabólicamente sanas y no sanas, mediante pinza euglucémica hiperinsulinémica. Estudio transversal comparativo.

Febrero 2019. Versión 4

Investigador principal: Dra. Paloma Almeda 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.

Nombre del patrocinador del estudio: Ninguno

Dirección del patrocinador: Ninguno

Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: versión 3, febrero 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.

Visita 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 (DEXA) 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.

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.

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 coleccionar 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? o¿Hab.¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio? o¿Hac.¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas? o¿Had.¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión? o¿Hae.¿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? oecif. **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? outog. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?

o¿Enh. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio? o¿Eni. ¿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?

o¿Haj. ¿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?

o¿Enk. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?

o¿Enl. **Si aplica** ¿Entiende que el estudio puede ser suspendido por el patrocinador del estudio en cualquier momento?

oEntm. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales? o¿En

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.

Anexo 3. Hoja de Recolección de datos obesos no sanos

“Determinación del valor M en individuos obesos mórbidos metabólicamente sanos, individuos obesos mórbidos metabólicamente no sanos, individuos delgados sanos e individuos delgados no sanos mediante pinza euglucémica hiperinsulinémica. Estudio transversal comparativo.”

FICHA DE IDENTIFICACIÓN			
Fecha:	Registro:	No. de paciente:	
Nombre:			
Edad:		Fecha de nacimiento:	
Género (H/M):		Teléfono:	
Correo electrónico:			
CRITERIOS DE INCLUSIÓN			
Edad entre 18 y 65 años			
IMC ≥ 45 kg/m ²			
Dos o más de las siguientes:			
Concentración de triglicéridos en ayuno >150 mg/dl			
Concentración de colesterol HDL <40 mg/dl			
Glucosa en ayuno entre 100 y 125 mg/dl			
Glucosa a las 2 horas post-carga con 75 g de glucosa entre 140 mg/dl y 199 mg/dl			
TAS ≥ 140 mmHg y/o TAD ≥ 90 mmHg o tratamiento antihipertensivo			
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN			
Hospitalización en los últimos 3 meses			
Enfermedad con mal pronóstico a corto plazo (por ejemplo: cáncer)			
Enfermedades autoinmunes			
Infección aguda o síndrome febril			
Insuficiencia hepática			
Consumo de alcohol ≥ 20 g/día			
Diabetes			
Triglicéridos en ayuno >500 mg/dl			
Tabaquismo			
Embarazo y/o lactancia			
Consumo de medicamentos tales como metformina, fibratos, estatinas, ácidos grasos omega 3, esteroides			
Realización de ejercicio en forma regular >2 h/semana durante los últimos 2 meses			
Disminución importante del peso corporal en los últimos 3 meses (2-4 kg/mes)			
ANTECEDENTES FAMILIARES			
Diabetes tipo 2 (S/N) (especificar quién)			
Diabetes tipo 1 (S/N) (especificar quién)			
Hipertensión (S/N) (especificar quién)			
Infarto del miocardio (S/N) (especificar quién y edad)			
Evento vascular cerebral (S/N) (especificar quién y edad)			
Dislipidemia (S/N) (especificar quién)			
Obesidad (S/N) (especificar quién)			
Otro (especificar)			
ANTECEDENTES PERSONALES			
Hipertensión (S/N)			
Infarto del miocardio (S/N)			
Evento vascular cerebral (S/N)			
Hipotiroidismo (S/N)			
Apnea obstructiva del sueño (S/N)			
Osteoartrosis degenerativa (S/N)			

Otro (especificar)			
ANTECEDENTES GINECOOBSTÉTRICOS			
Menarquia		FUM	
Ciclos (frecuencia x duración)		Embarazos/partos/cesáreas/abortos	
Menopausia (S/N)		Método de planificación familiar (ACOs, implante, DIU, salpingoclasia, N)	
MEDICAMENTOS ACTUALES			
Medicamento	Dosis	Medicamento	Dosis

Fecha (DD/MM/YY)			
VISITA	1 Basal	2 Composición corporal	3 Clamp
SEMANA	0	1	2
TAS (MMHG)			
TAD (MMHG)			
PESO (KG)			
C. CINTURA (CM)			
C. CADERA (CM)			
GRASA CORPORAL (%)			
MASA MAGRA (%)			
GRASA VISCERAL			
FIBROSCAN			
ENERGIA (KCAL)			
CHO (GRAMOS)			
PROTEINA (GRAMOS)			
GRASA (GRAMOS)			
CHO (%)			
PROTEINA (%)			
GRASA TOTAL (%)			
AZUCARES (%)			
FIBRA (GRAMOS)			
ALCOHOL (GRAMOS)			
TIPO DE BEBIDA*			

Anexo 4. Hoja de Recolección de datos obesos sanos

“Determinación del valor M en mujeres con obesidad extrema metabólicamente sanas y no sanas , mediante pinza euglucémica hiperinsulinémica. Estudio transversal comparativo.”

FICHA DE IDENTIFICACIÓN			
Fecha:	Registro:	No. de paciente:	
Nombre:			
Edad:		Fecha de nacimiento:	
Género (H/M):		Teléfono:	
Correo electrónico:			
CRITERIOS DE INCLUSIÓN			
Edad entre 18 y 65 años			
IMC ≥ 40 kg/m ²			
Concentración de triglicéridos en ayuno <150 mg/dl			
Concentración de colesterol HDL ≥ 40 mg/dl			
Glucosa en ayuno <100 mg/dl			
Presión arterial sistólica <140 mmHg y/o diastólica <90 mmHg			
Edad entre 18 y 65 años			
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN			
Hospitalización en los últimos 3 meses			
Enfermedad con mal pronóstico a corto plazo (por ejemplo: cáncer)			
Enfermedades autoinmunes			
Infección aguda o síndrome febril			
Insuficiencia hepática			
Consumo de alcohol ≥ 20 g/día			
Diabetes			
Triglicéridos en ayuno >500 mg/dl			
Tabaquismo			
Embarazo y/o lactancia			
Consumo de medicamentos tales como metformina, fibratos, estatinas, ácidos grasos omega 3, esteroides			
Realización de ejercicio en forma regular >2 h/semana durante los últimos 2 meses			
Disminución importante del peso corporal en los últimos 3 meses (2-4 kg/mes)			
ANTECEDENTES FAMILIARES			
Diabetes tipo 2 (S/N) (especificar quién)			
Diabetes tipo 1 (S/N) (especificar quién)			
Hipertensión (S/N) (especificar quién)			
Infarto del miocardio (S/N) (especificar quién y edad)			
Evento vascular cerebral (S/N) (especificar quién y edad)			
Dislipidemia (S/N) (especificar quién)			
Obesidad (S/N) (especificar quién)			
Otro (especificar)			
ANTECEDENTES PERSONALES			
Hipertensión (S/N)			
Infarto del miocardio (S/N)			
Evento vascular cerebral (S/N)			
Hipotiroidismo (S/N)			
Apnea obstructiva del sueño (S/N)			
Osteoartrosis degenerativa (S/N)			
Otro (especificar)			
ANTECEDENTES GINECOOBSTÉTRICOS			

Menarquia		FUM	
Ciclos (frecuencia x duración)		Embarazos/partos/cesáreas/abortos	
Menopausia (S/N)		Método de planificación familiar (ACOs, implante, DIU, salpingoclasia, N)	
MEDICAMENTOS ACTUALES			
Medicamento	Dosis	Medicamento	Dosis

Fecha (DD/MM/YY)			
VISITA	1 Basal	2 Composición corporal	3 Clamp
SEMANA	0	1	2
TAS (MMHG)			
TAD (MMHG)			
PESO (KG)			
C. CINTURA (CM)			
C. CADERA (CM)			
GRASA CORPORAL (%)			
MASA MAGRA (%)			
GRASA VISCERAL			
FIBROSCAN			
ENERGIA (KCAL)			
CHO (GRAMOS)			
PROTEINA (GRAMOS)			
GRASA (GRAMOS)			
CHO (%)			
PROTEINA (%)			
GRASA TOTAL (%)			
AZUCARES (%)			
FIBRA (GRAMOS)			
ALCOHOL (GRAMOS)			
TIPO DE BEBIDA*			