



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**“NIVELES DE IGF-1 Y VARIABLES HORMONALES
Y METABÓLICAS EN HOMBRES OBESOS CON
SÍNDROME METABÓLICO COMPARADOS CON
HOMBRES OBESOS SIN SÍNDROME METABÓLICO
Y HOMBRES SANOS CON PESO NORMAL”.**

Mónica Alejandra Bernal Vargas

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de medicina
Departamento de Medicina Interna
Unidad de Endocrinología
Bogotá, Colombia
2018

**“NIVELES DE IGF-1 Y VARIABLES HORMONALES
Y METABÓLICAS EN HOMBRES OBESOS CON
SÍNDROME METABÓLICO COMPARADOS CON
HOMBRES OBESOS SIN SÍNDROME METABÓLICO
Y HOMBRES SANOS CON PESO NORMAL”.**

Mónica Alejandra Bernal Vargas

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Especialista en Endocrinología

Director:

Dr. Roberto Franco Vega

Línea de Investigación:

Endocrinología y nutrición

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Interna

Unidad de Endocrinología

Bogotá, Colombia

2018

A mi familia

Resumen

El incremento de la prevalencia del SM conduce al aumento de la morbimortalidad relacionada con enfermedad cardiovascular y DM2. Dado que el IGF-1 media las señales en varios tejidos y permite la coordinación del metabolismo de lípidos y carbohidratos, se ha convertido en blanco de estudio para comprender la fisiopatología del síndrome metabólico.

Objetivo: Comparar los niveles de IGF-1 en una población de hombres jóvenes obesos y no obesos estableciendo su relación con parámetros clínicos y antropométricos.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio de corte transversal analítico en una población de hombres entre los 18 y 30 años, 41 no obesos y 39 obesos. Se correlacionaron los niveles de IGF-1 con variables bioquímicas, antropométricas y de composición corporal, realizando un análisis descriptivo y una regresión lineal múltiple para predecir los niveles de IGF1 con las medidas de las características de interés de la población.

Resultados: El grupo de obesos se obtuvo una mediana de IGF-1 de 328.9 ng/mL ($\pm 281.2-394.4$) comparado con el grupo de hombres jóvenes sanos, con una mediana de 379.5 ng/mL ($\pm 318.3-436.8$), con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.02$). Las variables que predijeron de manera significativa los niveles de IGF-1 fueron obesidad, el índice de relación cintura cadera y glucemia basal con coeficientes de regresión de -53,7, -615,11 y -2,36, con un valor de $p = 0.049, 0.002$ y 0.026 respectivamente.

Conclusión: Los niveles de IGF-1 son más altos en individuos sanos comparados con individuos obesos. Los valores de glucemia y de índice cintura cadera y la presencia de obesidad, predicen de manera inversa la presencia de niveles bajos de IGF-1.

Palabras clave: IGF-1, Síndrome metabólico, obesidad, adulto

Abstract

The increasing prevalence of metabolic syndrome has led to an increased morbidity and mortality related to cardiovascular disease and DM2. Since IGF-1 mediates signals in a variety of tissues and allows the coordination of lipid and carbohydrate metabolism, it has become a target for the study of metabolic syndrome pathophysiology.

Objective: To compare the levels of IGF-1 in a population of obese and non-obese young men, establishing their relationship with clinical and anthropometric parameters.

Methods: An analytical cross-sectional study was carried out in a population of men between 18 and 30 years old, 41 non-obese and 39 obese. The levels of IGF-1 were correlated with biochemical, anthropometric and body composition variables, performing a descriptive analysis and a multiple linear regression to predict the levels of IGF1 with the measurements of the characteristics of interest of the population.

Results: The obese group obtained a median of IGF-1 of 328.9 ng / mL (\pm 281.2-394.4) compared with the group of healthy young men, with a median of 379.5 ng / mL (\pm 318.3-436.8), with a statistically significant difference ($p = 0.02$). The variables that significantly predicted IGF-1 levels were obesity, waist-hip ratio and baseline glycemia. Regression coefficients were -53.7, -615.11 and -2.36, with a p-value = 0.049, 0.002 and 0.026 respectively.

Conclusion: IGF-1 levels are higher in healthy individuals compared to obese individuals. The values of glycemia and hip-waist index and the presence of obesity, predict inversely the presence of low levels of IGF-1.

Keywords: IGF-1, Metabolic syndrome, obesity, adult

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras	XIV
Lista de tablas	XV
Lista de abreviaturas	XVI
Introducción	17
1. Marco Teorico	20
1.1 Síndrome metabólico.....	20
1.1.1 Que es el síndrome metabólico.....	20
1.1.2 Epidemiología	23
1.1.3 Fisiopatología.....	23
1.2 Factor de crecimiento similar a la insulina.....	26
1.3 IGF-1 y síndrome metabólico.....	28
2. Objetivos	33
2.1 Objetivo general.....	33
2.2 Objetivos específicos.....	33
3. Materiales y métodos	34
3.1 Pacientes.....	34
3.2 Metodología.....	35
3.2.1 Tipo de estudio.....	35
3.2.2 Procedimientos	35
3.3 Análisis estadístico	37
4. Consideraciones éticas	39
5. Resultados	41
6. Discusión	48
7. Conclusiones	52
Bibliografía	53

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1.....	44
Figura 2.....	44
Figura 3.....	45

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1	22
Tabla 2	42
Tabla 3	46
Tabla 4	47

Lista de abreviaturas

AACE	<i>“American Association of Clinical Endocrinology”</i>
ATP III	<i>“Adult treatment panel”</i>
c-HDL	Colesterol de alta densidad
c-LDL	Colesterol de baja densidad
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EGIR	<i>“European Group for The Study of Insulin Resitance”</i>
GH	Hormona de crecimiento
GHR	Receptor de hormona de crecimiento
HOMA IR	<i>“Homeostatic Model Assessment”</i>
IDF	<i>“International Diabetes Federation”</i>
IGF-1	Factor de crecimiento similar a la insulina
IGF1R	Receptor de IGF-1
IGFBP	Proteína de unión a IGF-1
IL- 6	Interleuquina 6
IMC	Índice de masa corporal
IR	Receptor de insulina
IRA	Receptor de insulina isoforma A
IRB	Receptor de insulina isoforma B
IRS	Sustrato del receptor de insulina
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PCR	Proteína C Reactiva
PI3K	Fosfoinositol 3-quinasa
PKC	Protein kinasa C
SM	Síndrome metabólico
TNF-α	Tumor de necrosis tumoral alfa

Introducción

La prevalencia del síndrome metabólico (SM) y la obesidad está incrementando de forma importante en países en desarrollo llevando a un aumento en la morbilidad y la mortalidad debida a enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2 (DM2)(1). En Colombia según la Encuesta Nacional de Salud (ENSIN) de 2010, las cifras de exceso de peso aumentaron del 2005 al 2010 en 5.3 puntos porcentuales, del 45.9% al 51.2%, siendo mayor el exceso de peso para las mujeres en comparación con los hombres y siendo más prevalente en el área urbana que el área rural (2). Así mismo la obesidad central, que hace parte del síndrome metabólico y constituye un factor de riesgo cardiovascular, afecta al 62% de las mujeres y al 39.8 % de los hombres, según ENSIN de 2010 (2). Si bien en ENSIN no se establecieron datos sobre el SM, se cuenta con diferentes estudios a lo largo de las últimas dos décadas, realizados en diversas regiones del país que ilustran la situación de Colombia. Uno de estos estudios fue realizado en el departamento de Antioquia en 2003, encontrando una prevalencia no ajustada y ajustada por edad, según los criterios del ATP (*Adult Treatment Panel*) III, de 33.98 y 23.64% respectivamente (3). Otro estudio realizado en el suroccidente de Barranquilla en el 2008, documentó la prevalencia más alta de síndrome metabólico en el grupo entre 50 a 59 años siendo de 84.2% y seguida del 83.3% en el grupo de individuos mayores de 60 años, según los criterios de ATP III. Así mismo encontró que las mujeres tenían una mayor prevalencia comparados con el grupo de hombres (4). En este mismo año se publicó un estudio realizado en Cartagena de Indias, hallando una prevalencia del 25.4% de síndrome metabólico definido por ATP III y del 31.5% definido por la IDF (*International Diabetes Federation*) (5).

Finalmente, una reciente publicación realizada por Barrera y cols, con población de estudiantes universitarios de Tunja, Boyacá, con edad promedio de 20.9 años, demostró una prevalencia de SM definido por IDF, del 12.6% en hombres y del 3.75% en mujeres(6).

A pesar de que los estudios mencionados, están realizados bajo diferentes criterios diagnósticos, como sucede en la literatura a nivel mundial, es claro que un porcentaje importante de la población está afectada con el SM, siendo más frecuente a mayor edad y afectando predominantemente a mujeres. Esto conduce a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y de desarrollo de diabetes como se mencionó antes.

Ante este panorama desalentador en el país, se suma que las enfermedades del sistema circulatorio fueron la primera causa de mortalidad entre el 2005 y 2014 según el *Análisis de Situación de salud en Colombia 2016*, publicado por el ministerio de salud (7), con incremento significativo de las enfermedades isquémicas del corazón y de la hipertensión arterial en este periodo. A esto se añade el incremento de prevalencia del uso de servicios de salud de diabetes mellitus entre el año 2009 a 2013 (7).

Frente a este escenario, se requiere de ampliar el conocimiento con respecto a la fisiopatología del síndrome metabólico y así determinar si existen posibles blancos terapéuticos con los cuales combatirlo. Es por esto que se ha investigado la relación del IGF-1 (*Insulin-like growth factor 1*) con el síndrome metabólico y se han planteado varias hipótesis con respecto a sus niveles en esta condición (8). Inicialmente se planteó que los niveles de IGF-1 estaban inversamente correlacionados con el IMC y los niveles de insulina sérica (9). Un estudio demostró que los niveles de IGF-1 están disminuidos en individuos obesos comparados con individuos sanos y los niveles se elevan cuando los individuos obesos pierden peso. Así mismo estableció que había una relación inversa entre la cantidad grasa abdominal y el porcentaje de grasa corporal total y el IGF-1(10). Más adelante

aparecieron publicaciones que contradecían lo anterior, documentando que individuos obesos el IGF-1 parecía estar elevado, relacionado inversamente con la edad y directamente con los niveles de insulina sérica (11). Una publicación basada en la población del estudio DESIR (Por sus siglas en ingles *Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance syndrome*) evidencio que entre hombres con y sin síndrome metabólico no hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a niveles de IGF-1 y GH (*Growth hormone*) (12). Frente a la divergencia de los datos y la posibilidad de emplear el conocimiento entre la relación de IGF-1 y el síndrome metabólico en aspectos como el tratamiento de este último, se decidió investigar los niveles de IGF-1 en una población de hombres jóvenes colombianos con y sin síndrome metabólico.

1. Marco Teórico

1.1 Síndrome metabólico

1.1.1 Que es el síndrome metabólico

En la búsqueda para determinar los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, como la intolerancia a la glucosa, la dislipidemia y la hipertensión, se identificó que usualmente, más de uno de estos podía estar presente en un solo individuo. (13,14). Esto condujo al agrupamiento de los factores de riesgo, encontrando que tenían como factor común la resistencia a la insulina, proponiendo la existencia de una condición particular denominada como síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico (SM), síndrome X o cuarteto de la muerte (14). Este síndrome finalmente se estableció como una constelación de factores fisiológicos, metabólicos, clínicos y bioquímicos que incrementan directamente el riesgo de enfermedad cardiovascular, el desarrollo de DM2 y la mortalidad por todas las causas (15).

El primero en determinar esta relación fue Reaven en 1988 (16), quien consideró que la hiperinsulinemia como compensación a la resistencia a la insulina, estaba asociada a diabetes, dislipidemia e hipertensión, y aunque no definió a la obesidad como factor de riesgo directo, si lo correlacionó con la hiperinsulinemia. Así fue

como planteó que el tratamiento para el síndrome X consistía en realizar actividad física y mantener un peso adecuado. Desde entonces, diversos grupos de expertos y organizaciones internacionales han intentado definir el SM (15,17). En 1998, la organización mundial de la salud (OMS), fue la primera institución en intentar identificar y agrupar todos los parámetros de SM. Luego apareció en 1999, EGIR (*European Group for The Study of Insulin Resistance*), quienes excluyeron de los criterios de la OMS la microalbuminuria, ajustaron los puntos de corte definidos en los criterios previos y consideraron que la circunferencia de cintura era el indicador para evaluar la obesidad, en lugar del IMC. Más adelante en 2001 la NCEP: ATP III publicó unos nuevos criterios, diferenciándose de los de la OMS y la EGIR en que, la resistencia a la insulina, no era un componente necesario. Posteriormente aparecieron los criterios de la AACE (*American Association of Clinical Endocrinology*) en 2003 y los de la IDF (*International Diabetes Federation*) en 2005.

Este último quiso definir el síndrome de manera más precisa para que fuese usado tanto en el ámbito clínico como investigativo, buscando que hubiese una mejor predicción en el desarrollo de enfermedad cardiovascular y DM 2, introduciendo la circunferencia abdominal como criterio esencial para definir el síndrome metabólico (15,17) (**Tabla 1**). Los criterios de la IDF, acogidos en Colombia para el diagnóstico de SM, proponen valores de perímetro de cintura ajustados según cada región y la etnia (18,19). Para Sur y Centro América se propuso un punto de corte de perímetro de cintura de ≥ 90 cm en hombres y ≥ 80 cm como los de la población Asiática, sin embargo en 2011 Aschner y cols. (18) realizaron un estudio multicentrico en México, El Salvador, Venezuela, Colombia y Paraguay donde determinaron que el punto de corte del perímetro abdominal que debía ser incluido en los criterios de SM debía ser ≥ 94 cm en hombres y ≥ 90 cm en mujeres (18).

Tabla 1.

Criterios de síndrome metabólico según diferentes grupos y asociaciones.

Mediciones clínicas	OMS [§] (1998)	EGIR [†] (1999)	ATPIII [‡] (2001)	AACE [□] (2003)	IDF (2005) [□]
Resistencia a la insulina	Alteración de tolerancia a glucosa, glucemia alterada en ayunas,	Insulina plasmática > percentil 75.	----	GAA o ATG	----
IMC	>30 kg/m ²	----	----	≥ 25 kg/m ²	----
Circunferencia de cintura	Razón cintura: cadera Hombre > 0.90 Mujer > 0.85	Hombre ≥ 94 cm Mujer ≥ 80 cm	Hombre ≥ 102 cm Mujer ≥ 88 cm	----	Incremento de circunferencia de cintura específico de población. [□]
Triglicéridos	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL o en tratamiento para hipertrigliceridemia
c-HDL	Hombre <35 mg/dL Mujer <39 mg/dL	<39 mg/dL	Hombre <40 mg/dL Mujer <50 mg/dL	Hombre <40 mg/dL Mujer <50 mg/dL	Hombre <40 mg/dL Mujer <50 mg/dL o en tratamiento para HDL.
Presión arterial	≥140/90 mmHg	≥140/90 mmHg o en tratamiento para hipertensión	≥135/85 mmHg	≥135/85 mmHg	≥135 mmHg sistólica o 85 mmHg diastólica o hipertensión en tratamiento.
Glucemia	GAA, ATG, DM 2.	GAA o ATG (No incluye DM2)	>110 mg/dL (Incluye DM2)	GAA o ATG	>100 mg/dL (Incluye DM2)
Otros	Microalbuminuria: Tasa de excreción urinaria > 20 mg/min o cociente albuminuria/creatinuria > 30mg/g.			Historia familiar de DM2, síndrome de ovario poliquístico, sedentarismo, edad avanzada, etnias en riesgo de DM2.	

[§] Resistencia a la insulina definida por DM 2, glucemia alterada en ayunas (GAA) o alteración de tolerancia a glucosa (ATG) más 2 criterios.

[†] Insulina plasmática > percentil 75 más 2 criterios.

[‡] 3 o más de los 5 criterios.

[□] GAA o ATG más otro de los criterios clínicos.

[□] Aumento de la circunferencia de cintura más 2 criterios.

[□] Para Colombia ≥ 94 cm en hombres y ≥ 90 cm en mujeres (18)

1.1.2 Epidemiología

El SM tiene una prevalencia mundial que varía de menos del 10% hasta el 84% según la región, el ambiente y la composición de la población(15). Los rápidos cambios en la definición a lo largo del tiempo hacen que sea difícil comparar estudios y evaluar las tendencias y variaciones de cada región en cuanto a la prevalencia del SM. Adicionalmente la mayoría de definiciones establecidas no tienen en cuenta puntos de corte variables de acuerdo a la región como por ejemplo los criterios del ATP III, EGIR o la OMS. En general la definición de la IDF estima que un cuarto de la población mundial tiene SM. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los EEUU (NHANES *National Health and Nutrition Examination Survey*) estimó la prevalencia de SM en un 5% de la población con peso normal, 22% en población con sobrepeso y 60% en la población obesa (15). La prevalencia varía según el sexo, de 8-43% en hombres y de 7-56% en mujeres alrededor del mundo (15).

En Latino América, se ha estimado que entre 1 de cada 3 o 4 personas mayores de 20 años, según los criterios que se empleen, tiene SM (19). Se ha identificado que la prevalencia aumenta con la edad, siendo un poco más frecuente en las mujeres y en población urbana (19).

1.1.3 Fisiopatología

El SM es un estado de bajo grado de inflamación como consecuencia de la interacción de resistencia a la insulina, la adiposidad visceral, dislipidemia aterogénica, disfunción endotelial, elevación de presión arterial, estado de hipercoagulabilidad, estrés crónico y la susceptibilidad genética (15,17,20,21). La obesidad y la resistencia a la insulina son los aspectos más estudiados y ampliamente conocidos del síndrome (17). El tejido adiposo constituye un órgano

endocrino, metabólicamente activo, lejos del concepto de ser un reservorio pasivo de energía, que parece dirigir la fisiopatología del SM. (22).

El tejido adiposo, constituido aproximadamente por un 60% de adipocitos, y el resto compuesto por pre-adipocitos, fibroblastos, macrófagos y otras células inflamatorias, secreta adipoquinas. Estas adipoquinas son proteínas esenciales que integran las señales endocrinas, autocrinas y paracrinas, que regulan múltiples procesos que incluyen la sensibilidad a la insulina, el metabolismo energético, al respuesta inmunológica y la inflamación(23). Ellas son liberadas en función de la acumulación de tejido adiposo, y su secreción también se relaciona con la localización anatómica y la composición celular del tejido (23).

En la actualidad se conoce que el excedente de calorías en un individuo, conlleva a la hipertrofia de adipocitos, expansión del tejido adiposo, hipoxia y muerte de adipocitos e infiltración de macrófagos (23,24). La inflamación producida causa efectos adversos en la adipogénesis y la función del tejido adiposo, conduciendo a una alteración de la regulación de las adipoquinas, que favorece la exacerbación de las alteraciones del tejido adiposo de forma local, y a su vez promueve la resistencia a la insulina tanto local como sistémica, así como la dislipidemia y la inflamación crónica (23). Dentro de las adipoquinas más estudiadas están angiotensina II, interleuquina 6 (IL-6), resistina, leptina, la adiponectina y factor de necrosis tumoral α (17,23).

La leptina funciona como una señal aferente, de retroalimentación negativa que regula la ingesta de alimentos, actuando sobre núcleos del hipotálamo y el tallo cerebral. En caso de que se encuentren bajos niveles de leptina, el organismo asume que hay bajos niveles de reserva energética y por ende se requiere aumentar el consumo calórico y a su vez se limita el gasto energético, propendiendo a incrementar los depósitos de grasa. En el caso opuesto, ante aumento de niveles de leptina, sucede lo contrario a lo descrito previamente, la leptina actúa sobre los núcleos del hipotálamo como una sustancia anorexigénica

que involucra vías de neuropéptido Y y péptido relacionado Agouti (23,25). Además, de forma periférica la leptina aumenta la captación oxidación de glucosa y ácidos grasos. A su vez suprime la producción hepática y de musculo esquelético de glucosa, disminuyendo el depósito de triglicéridos en tejidos no adiposos, y mejorando la sensibilidad a la insulina (22,23). En los individuos obesos sin embargo, el hipotálamo, el musculo esquelético, páncreas e hígado parecen ser resistentes a la leptina, provocando que sus funciones benéficas están disminuidas. Dada esta resistencia se produce hiperleptinemia, que favorece un fenotipo proinflamatorio en los macrófagos y linfocitos Th. Según esto la leptina tiene resistencia especifica de tejido y no afecto el sistema inmunológico (23,25,26).

La resistina es una proteína ampliamente estudiada en modelos murinos, documentando una acción similar a la leptina para regular el apetito gracias a su acción en los centros de saciedad del hipotálamo. Sin embargo la homología de la resistina humana es solo del 55% comparada con la de los ratones y su rol en el desarrollo de la obesidad, resistencia a la insulina y diabetes aun no es concluyente (23,24,26).

El factor de necrosis tumoral alfa, TNF- α (Por sus sigla en inglés Tumor Necrosis Factor alpha) se expresa en los adipocitos y en las células del estroma vascular e interactúa con las 2 formas de receptor de TNF, logrando contribuir a la regulación de la adipogénesis y de la función del tejido adiposo (23,25,26). El TNF- α reduce la expresión de genes que codifican componentes esenciales, así como factores de transcripción de la adipogénesis y lipogénesis, de forma que altera el balance de producción de adipocinas, incluyendo la IL-6 y la adiponectina. Adicionalmente en el hígado parece que produce la expresión de genes que conllevan a la reducción de la utilización de la glucosa y oxidación de ácidos grasos, favoreciendo la síntesis de *novo* de colesterol y de ácidos grasos (23). Adicionalmente, altera la función de la insulina en los tejidos blanco, principalmente por medio de la disminución de la fosforilación de residuos de tirosina de moléculas de señalización como el sustrato de receptor de insulina IRS (Por sus siglas en ingles *Insulin Receptor Substrate*)(23).

La IL-6 es una citoquina pro-inflamatoria, producida por tejido adiposo (especialmente el visceral) el cual contribuye con un 10 a 35% de los niveles circulantes (24). Esta, está incrementada en la obesidad y se correlaciona de forma positiva con el grado de insulino-resistencia, tanto *in vitro* como *in vivo* (23,26). No obstante, aún hay controversia sobre la correlación de la IL-6, la obesidad y la resistencia a la insulina, dados los hallazgos en modelos murinos. Esto ha hecho considerar que la IL-6 tiene diferentes acciones dependiendo del tejido donde actúe (24).

La adiponectina es una adipocitocina responsable de favorecer la reducción de ácidos grasos libres de la circulación, depositándolos en el tejido adiposo. Asimismo incrementa la oxidación de estos en el músculo esquelético y promueve la utilización preferente de glucosa, disminuyendo la producción hepática de esta, además de aumentar la sensibilidad global de la insulina (22). Se ha identificado la disminución de sus niveles en la obesidad, diabetes y resistencia a la insulina, lo que puede explicar a la adiponectina como un adipostat, que disminuye cuando el tejido graso está repletado (22).

1.2 Factor de crecimiento similar a la insulina

El factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) o somatomedina C, es una hormona polipeptídica de 70 aminoácidos, con acciones endocrinas, paracrinas y autocrinas que circula unido a IGFBP (*insulin like growth factor binding proteins*) (27–30). Comparte homología estructural de más del 50% con el factor de crecimiento similar a la insulina 2 y la proinsulina (27,29,30). Su producción es principalmente hepática, la cual contribuye con alrededor del 75% del IGF-1 circulante, secundaria a la estimulación de la hormona de crecimiento sobre el hígado, a través de los receptores de hormona de crecimiento (GHR) (27,29,31).

El IGF-1 por el contrario, influencia la secreción de GH a través de un sistema de retroalimentación negativa (31).

Para mediar las señales en una gran variedad de tejidos y permitir la coordinación del metabolismo de lípidos y carbohidratos, el IGF-1 interactúa con las isoformas A y B del receptor de insulina (IR), el receptor de IGF-1 (IGF1R) y receptores híbridos (IRA- IGF1R e IRB- IGF1R) (27). La afinidad de unión del IGF1R a IGF-1 es 1.000 veces mayor que su afinidad a la insulina, y el receptor de insulina es 100 veces más afín por la insulina que por el IGF-1. Tanto el receptor de IGF-1 como el de insulina son tirosin-kinasa, y comparten un 48% de homología de la secuencia de aminoácidos (30). Los receptores tienen una densidad variable según el tejido o el tipo de célula. Los hepatocitos y los adipocitos maduros diferenciados tienen abundancia de IRB, mientras casi no tienen receptores de IGF-1(27). Por el contrario, los pre-adipocitos tienen abundancia de receptores de IGF1R, así como las células musculares lisas, que casi no tienen receptores de insulina. Estos receptores tienen gran afinidad por IGF-1 en 2 órdenes de magnitud mayores a los que tiene la insulina (27,30).

La síntesis de IGF-1 está estimulada por la nutrición y la hormona de crecimiento, tanto en el hígado como se mencionó antes, como en otros tejidos. El IGF-1 produce un efecto de retroalimentación negativa sobre la hipófisis para inhibir la secreción de hormona de crecimiento. La hormona de crecimiento tiene efectos metabólicos importantes independientes de IGF-1, como son la estimulación de la lipólisis y efectos inhibitorios sobre la señalización de insulina en el músculo y el tejido adiposo. Por esto el efecto inhibitorio del IGF-1 sobre la hormona de crecimiento puede incrementar la sensibilidad a la insulina. Asimismo el IGF-1 de forma independiente, regula el metabolismo de grasa, proteínas y carbohidratos en todas las células gracias a la ubicuidad de su receptor (30). El IGF-1 constituye el mayor factor de síntesis proteica durante intervalos prolongados entre comidas, estimula la síntesis directa de ellas, estimula el transporte de aminoácidos al músculo esquelético, así como también inhibe la proteólisis. En el músculo esquelético el IGF-1 es un potente estimulador de la captación de ácidos grasos libres y de su

oxidación. Adicionalmente reduce el flujo de ácidos grasos libres al hígado, lo que provoca un aumento de la acción supresora de la insulina, disminuyendo la salida hepática de glucosa (30). Conjuntamente, el IGF-1 disminuye la gluconeogénesis renal, estimula la captación de glucosa por parte del músculo a través de su interacción con el IGF1R y el receptor híbrido. El IGF-1 también previene la apoptosis celular ya que actúa como señal que indica la disponibilidad de nutrientes, además optimiza la síntesis de proteínas, permite la hipertrofia celular en respuesta a estímulos, y permite la división celular. Así mismo el IGF-1 tiene efectos protectores vasculares y propiedades antiinflamatorias, ya que induce la liberación de óxido nítrico y favorece la eliminación de radicales libres (32).

1.3 IGF-1 y síndrome metabólico.

La semejanza del IGF-1 con la insulina, ha hecho considerar su posible papel en la patogénesis del SM. Esto teniendo en cuenta además, su rol en la composición normal del cuerpo, por medio de sus acciones anabólicas y catabólicas sobre los diferentes tejidos humanos y sus efectos estimuladores sobre la síntesis de proteínas y la lipólisis en el tejido adiposo, como se mencionó anteriormente (30,31).

El mecanismo exacto de la relación entre el IGF-1 y la resistencia a la insulina aún no está dilucidado, sin embargo se han propuesto varias hipótesis de la interacción entre ambos. Para comprender lo anterior es necesario entender el eje GH-IGF-1 insulina y para ello es importante recordar la señalización de la insulina y la base molecular de la resistencia a esta.

Como se mencionó anteriormente el receptor de la insulina como el de IGF-1 son receptores tirosina-quinasa, los cuales fosforilan las proteínas sustrato en residuos tirosina. Estos receptores comparten una estructura en común, un dominio N-terminal extracelular de unión al ligando, una única hélice α transmembrana y un

dominio citosólico C-terminal con actividad proteína tirosina-quinasa (33). La unión al ligando al dominio extracelular de estos receptores activa el dominio quinasa citosólico, dando lugar a la fosforilación del propio receptor y de las proteínas diana intracelulares, que propagan la señal iniciada por la unión del ligando (33). La autofosforilación tiene 2 objetivos fundamentales. El primero la fosforilación de los residuos de tirosina en el dominio catalítico con el fin de incrementar la actividad proteína quinasa del receptor. El segundo es la fosforilación de los residuos de tirosina que no pertenecen al dominio catalítico que supone la generación de los sitios de unión específicos a otras proteínas a través de las que se transmitirá la señal al interior celular desde los receptores activados. Así cuando el receptor de insulina se autofosforila tras la unión a la hormona, el receptor recluta y fosforila sustratos del receptor de insulina denominados IRS 1-4, siendo 1 y 2 los más potentemente atraídos. Esto provee de residuos tirosina adicionales para ser fosforilados por el dominio tirosin-quinasa del receptor activado que atraerá moléculas que contienen dominio SH2 o PH, estos últimos anclan IRS a fosfoinositoles en la membrana celular (33). Cuando el fosfoinositol 3-quinasa (PI3K) y sus proteínas reguladoras, P85 y p110 son reclutadas por los IRS, se reclutan y activan PDK-1, Akt, mTORC2 y PKC. Todas están llevando a un aumento del transporte de la glucosa y síntesis de glucógeno y proteínas (27). Se ha descrito como los IRS tiene residuos serina que pueden ser fosforilados, cuando sucede esto, es menos probable que se fosforilen los residuos de tirosina y así se desacopla toda la vía de señalización de insulina (27).

La vía convergente de activación de IGF1-R e IR es la de señalización de mTORC1 y mTORC2. Se conoce ampliamente que ambas tienen capacidad de fosforilación de residuos treonina y serina. Sin embargo se ha demostrado que mTORC2 también tiene capacidad de fosforilar residuos de tirosina de ambos receptores, tanto IGF-1R como IR, lo que podría favorecer la reinstauración de la señalización de estos receptores en caso de que fuese interrumpida por fosforilación en otros residuos(27). Adicionalmente se ha encontrado que el receptor de insulina puede tener una variante de empalme que carece del exón 11, lo que confiere afinidad

por el IGF-1 e IGF-2, así el IGF-1 puede estimular el receptor de insulina, y sin activar dominio tirosin kinasa, puede reclutar IRS-2.

Otros componentes del síndrome metabólico como la obesidad, tienen relación con el eje IGF-1-GH, ya que la obesidad está asociada con la reducción espontánea de secreción de GH que se puede revertir con la pérdida de peso (28). El sistema GH/IGF-1 inhibe la actividad de la enzima 11 β hidroxisteroide deshidrogenasa 1 que cataliza la conversión de cortisona a cortisol, y el exceso de cortisol local puede parcialmente contribuir a la obesidad central en la deficiencia de GH y la obesidad (28).

Varias teorías explican la disminución de GH en la obesidad. Puede ser como consecuencia de la supresión de IGFBP-1 por el incremento de la insulina portal en respuesta a la resistencia a la insulina. De acuerdo con esto, al estar disminuida la IGFBP-1 permiten que el IGF-1 libre haga retroalimentación negativa, inhibiendo la secreción de GH. Sin embargo algunos experimentos han demostrado el incremento de IGF1 libre en obesidad, mientras que otros han demostrado que se encuentran bajos o que están normales (28).

En los obesos con resistencia a la insulina, con niveles de insulina elevados, se ha demostrado en estudios recientes que esta hormona tiene un efecto inhibitorio sobre la secreción de GH, y dado que la hipófisis no tiene alterada la sensibilidad a la insulina en estos individuos, se logra que haya una disminución de la hormona de crecimiento (28).

Además la obesidad ha sido asociada con el incremento de la respuesta IGF-1 a GH y el incremento de niveles de proteínas de unión a GH, por lo que un incremento en la expresión de receptores de GH puede explicar la ausencia de supresión de los niveles totales de IGF-1(28). Los niveles de IGF-1 total en obesidad han sido reportados elevados, normales y bajos. Otros estudios reportan una relación inversa entre la adiposidad y los niveles de IGF-1. Las concentraciones de IGF-1

total también se han encontrado bajas en individuos delgados en una población entre los 41 y 70 años en una relación no lineal en forma de U(28). También se ha establecido la relación del IGF-1 con el síndrome metabólico, documentando resultados variables, con algunos estudios que describen la elevación de IGF-1 en síndrome metabólico, mientras que otros por el contrario describen que sus niveles no se alteran o que disminuyen(8).

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

- Comparar los niveles de IGF-1 en una población de hombres jóvenes obesos y no obesos estableciendo su relación con parámetros clínicos y antropométricos.

2.2 Objetivos específicos

- Describir las características clínicas, antropométricas y bioquímicas de la población objeto a estudio.
- Establecer la relación entre los niveles de IGF-1 con las mediciones clínicas, antropométricas y bioquímicas en los grupos a estudio.
- Establecer el grado de predicción que tienen las variables clínicas y antropométricas de la población en los niveles de IGF-1 usando un modelo de regresión lineal múltiple.

3. Materiales y métodos

3.1 Pacientes

El protocolo de este estudio está enmarcado en el proyecto “*Identificación de potenciales blancos terapéuticos para la obesidad humana mediante el análisis del transcriptoma de estómago e íleon de rata*”, el cual aprobado por el *Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación –Colciencias* en la convocatoria 675-2014 bajo el código 1101165740394 y aceptado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Los procedimientos fueron explicados y se ejecutaron tras la autorización de los participantes a través de la firma de un consentimiento informado.

Los criterios de inclusión fueron: ser hombre mayor de 18 años y menor de 31 años. Para el grupo de participantes obesos se requería de un IMC ≥ 30 Kg/m² y el grupo de participantes no obesos debía tener un IMC ≤ 25 Kg/m².

Los criterios de exclusión fueron tener antecedente de diabetes mellitus o que esta fuese diagnosticada durante el estudio, tener antecedente de algún tipo de enfermedad crónica o que tuvieran antecedente de cirugía metabólica. También se

excluyeron pacientes que estuviesen recibiendo medicación crónica en los últimos 12 meses.

El reclutamiento de participantes de los grupos de estudio se realizó a lo largo del 2015. Todos los individuos tuvieron una valoración médica inicial donde se obtuvo una historia clínica y nutricional completa, con la información requerida para el estudio y la verificación de criterios de inclusión y exclusión. Así mismo se realizó un examen físico dirigido y se realizaron medidas antropométricas por parte de nutricionista que también se hizo cargo de llevar a cabo la historia clínica nutricional.

3.2 Metodología

3.2.1 Tipo de estudio

Este es un estudio de corte transversal analítico.

3.2.2 Procedimientos

Los sujetos del estudio fueron citados para la toma de muestras entre las 07:00 y 8:00, posterior a un ayuno nocturno mayor de 8 horas. Se obtuvieron las muestras de sangre total de la vena cubital. Estas fueron recolectadas en tubos BD Vacutainer® de 5.0 mL. Las muestras de sangre fueron mantenidas por 20 minutos a temperatura ambiente y posteriormente la sangre coagulada fue centrifugada a 500 rpm por 10 minutos a una temperatura de 4°C~. Las muestras de suero fueron inmediatamente almacenadas en tubos separados a una temperatura de -80°C hasta el análisis bioquímico y hormona. La glucosa sérica, los triglicéridos, el colesterol total y el colesterol HDL, fueron medidos por métodos enzimáticos (SPINREACT, Santa Coloma, España). La prueba de tolerancia oral a la glucosa se realizó luego de la toma de muestra de sangre en ayunas para la glucemia basal, se administró por vía oral una carga de glucosa anhidra de 75 gr/300 mL de

solución, con una obtención de nueva muestra de sangre venosa a los 120 minutos. Los niveles de insulina fueron medidos por ensayo de quimioluminiscencia (LIAISON Analyzer; DiaSorin S.p.A., Saluggia, Italia). El índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR - homeostatic model assessment) fue determinado por la fórmula descrita por Matthews, $HOMA = \text{insulina en ayunas (mU/mL)} \times \text{Glucemia en ayunas (mmol/L)} / 22.5$ (34).

Las concentraciones de Leptina sérica humana fueron medidas por un kit comercial de ELISA (catálogo número KAC2281 – Thermo Fisher Scientific Inc.) con un coeficiente de variación intra e inter ensayo inter ensayo < 3.9% y < 5.3% respectivamente. La adiponectina sérica humana fue medida con un kit comercial de ELISA (catálogo número KHP0041 – Thermo Fisher Scientific Inc.) con un coeficiente de variación intra e interensayo < 3.8% y < 5.5% respectivamente. Las concentraciones de IGF-1 fueron medidas por un kit comercial de ELISA (catalogo número ab100545 – Abcam), con una dosis mínima detectable de menos de 0.1ng/mL y un % de coeficiente variación intra e interensayo de < 10% y < 12% respectivamente, de acuerdo a instrucciones del fabricante. La medición de concentración de testosterona se determinó mediante radioinmuno ensayo empleando el kit DIAsurce TESTO-RIA-CT Kit (Catalogo número- K1p170), con un límite de detección fue de 5 ng/dL, y con el coeficiente de variación intra-ensayo de 3.3 -4.6% y el inter-ensayo fue de 4.8 -6.2%. El estradiol se realizó por inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA), empleando el kit LIASON® Estradiol II Gen (REF 310680). El límite de detección en muestras de suero es de 16.2 pg/mL. Todas las muestras fueron procesadas de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

La composición corporal fue evaluada por medio Absorciometría de Energía Dual de Rayos X (DXA, Dual- Energy Xray absorptiometry) Lunar Radiation, Madison, WI. Obesidad fue definida como un IMC >30 kg/m², de acuerdo a la definición y clasificación de la Organización Mundial de la Salud y a los criterios de clasificación del International Obesity Task Force 2015 (23).

Todas las muestras fueron analizadas en duplicado y el valor reportado corresponde a la media de las dos mediciones.

3.3 Análisis estadístico

El tamaño de muestra se realizó por conveniencia. Se realizó un análisis descriptivo de las características bioquímicas, hormonales y antropométricas de los pacientes. Las variables cualitativas se presentan en forma de porcentajes y números absolutos, mientras que las variables cuantitativas se muestran en forma de medidas de resumen y dispersión según su distribución estadística.

Para comparar los niveles de IGF-1 entre los pacientes (pacientes obesos con y sin síndrome metabólico comparados contra pacientes no obesos sanos), se utilizó un diferencia de promedios dada por un t-de Student o una prueba de rangos de Wilcoxon, según su distribución. Así mismo, se compararan las variables bioquímicas, antropométricas y de composición de masa corporal.

Se correlacionaron los niveles de IGF-1 con variables bioquímicas, antropométricas y de composición corporal, para el total de pacientes y dividido por los subgrupos de interés (obesos, sin SM, obesos con SM, y no obesos sanos) mediante un coeficiente de correlación de Spearman. Finalmente se realizó una regresión lineal múltiple con metodología backward con selección de variables por utilidad, donde se predecirán los niveles de IGF1 con las medidas antropométricas, bioquímicas y hormonales. Se tuvo en cuenta un valor de P menor a 0.05 como estadísticamente significativo.

4.Consideraciones éticas

Este protocolo pertenece a la categoría de investigación con riesgo mínimo según la legislación de la Republica de Colombia (Artículo 11 de la resolución No.008430 de 1993 del Ministerio de Salud) y fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Los participantes firmaron un consentimiento informado según los artículos 14, 15, 16 de la Resolución No.008430 de 1993 del Ministerio de Salud. La información obtenida de los pacientes fue usada únicamente con fines investigativos, en ningún momento se manejó a modo personal, conservando la confidencialidad de los datos de identificación de los participantes y los resultados de las pruebas.

5. Resultados

Durante el 2015 se evaluaron 80 hombres mayores de 18 años estudiantes de la Universidad Nacional de Colombia, de los cuales 41 (51.2%) fueron hombres no obesos y 39 (48.8%) fueron individuos obesos. De este último grupo 25 (64%) individuos cumplían criterios para SM y 14 (36%) no los cumplían. El grupo de jóvenes obesos tuvo una mediana de edad de 26.2 años, en comparación con la mediana de edad del grupo de jóvenes sanos que fue 23.4, con una diferencia estadísticamente no significativa ($p=0.08$). En cuanto a los componentes del síndrome metabólico, circunferencia de cintura, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, glucemia basal, HDL y triglicéridos, la mediana para el grupo de jóvenes obesos fue de 106.5 cm, 125 mmHg, 85 mmHg, 88 mg/dL, 40 mg/dL y 164 mg/dL y para el grupo de hombres sanos 77.7 cm, 110 mmHg, 70 mmHg, 82 mg/dL, 47 mg/dL y 84 mg/dL respectivamente. Todas estas variables tuvieron una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p<0.05$).

Con respecto a la evaluación hormonal el estradiol fue la única hormona que no tuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupo, con una mediana para el grupo de obesos de 38.24 pg/mL comparado con en el grupo de sanos de 35.6 pg/mL ($p=0.43$). Las demás hormonas medidas tuvieron una diferencia estadísticamente significativa entre ellas como lo muestra la **tabla 2**.

Se obtuvieron 3 grupos de individuos al clasificarlos según la presencia de síndrome metabólico. Ningún individuo de grupo de hombres no obesos presentaba SM, del grupo de hombres obesos 25 tenían SM según la definición de la IDF y 14 no cumplían estos criterios. Los niveles de IGF-1 en el grupo de hombres jóvenes sanos tuvieron una mediana de 379.5 ng/mL ($\pm 318.3-436.8$),

mientras que en el grupo de jóvenes obesos con síndrome metabólico (n=25) la mediana de IGF-1 fue de 344.1 ng/mL (\pm 292.2-399.5) y en el grupo de hombres jóvenes obesos sin síndrome metabólico (n=14) fue de 296.8 ng/mL (\pm 273.6-343.3). Para el grupo total de obesos se obtuvo una mediana de IGF-1 de 328.9 ng/mL (\pm 281.2-394.4) que comparado con el grupo de hombres jóvenes sanos tuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.02$).

Tabla 2.

Características antropométricas, clínicas, bioquímicas y hormonales del grupo de hombres jóvenes obesos y hombres jóvenes no obesos.

Variable ^s	Hombres jóvenes no obesos n=41	Hombres jóvenes obesos n=39	p [†]
Edad, años	23.4 (21-26.5)	26.2 (21.5-30.3)	0,08
IMC, Kg/m ²	21.8 (20.6-22.7)	35.2 (32.9-39)	<0.05
Circunferencia de cintura, cm	77.7 (74.2- 80.8)	106.5 (103.2-116.8)	<0.05
Circunferencia de cadera, cm	94 (90.4- 97.5)	120 (113.2-126.1)	<0.05
Índice cintura cadera	0.82 (0.8-0.84)	0.91 (0.87- 0.92)	<0.05
% grasa androide	26.9 (20.3- 33.3)	53.6 (50.5-57.8)	<0.05
% de grasa ginecoide	25.4 (23.2-27.8)	45.1 (39.6-48.6)	<0.05
% grasa corporal total	19.3 (17.1-23.1)	43.6 (40.5-46.3)	<0.05
PAS, mmHg	110 (100- 118)	125 (120-140)	<0.05
PAD, mm/hg	70 (64 -78)	85 (78-90)	<0.05
Glucemia basal, mg/dL	82 (78- 87)	88 (79-96)	<0.05
Glucemia 2 horas poscarga, mg/dL	73 (67-84)	80 (73-109)	<0.05
Insulina basal, μ UI/mL	6.9 (4.6 - 9.7)	26.8 (17.9-34)	<0.05
Insulina 2 horas pos carga, μ UI/mL	24 (14.3-38.7)	74.6 (41.5-120.7)	<0.05
HOMA IR	1.5 (0.9- 1.9)	5.65(3.88-8.04)	<0.05
Colesterol total, mg/dL	165 (145-172)	191(170-201)	<0.05
Colesterol LDL, mg/dL	95 (76-107)	113 (90 -129)	<0.05
Colesterol HDL, mg/dL	47 (40-52)	40 (35-44)	<0.05
Triglicéridos, mg/dL	84 (62-110)	164 (107-230)	<0.05
PCR, mg/dL	0.6 (0.2-1.2)	5.4 (2.8-8.5)	<0.05
Testosterona, ng/mL	8.51(7.0-10.2)	5.4 (4.12-6.35)	<0.05
Estradiol, pg/mL	35.6 (31.4-40.5)	38.2 (31.8-44.7)	0.43
Adiponectina, μ g/mL	15.1(13.7-16.2)	13.2 (12.25-14.56)	<0.05

Leptina, pg/mL	7389.5(6692.6 -7915.3)	19976.4(16810.5-32468.4)	<0.05
IGF-1, ng/mL	379.5 (318.3-436.8)	328.9 (281.2-394.4)	< 0.05

§ Datos de distribución no-normal que están representados como medianas y rango intercuartílico.

† Un valor de $p < 0.05$ fue considerada estadísticamente significativa.

IMC: Índice de masa corporal

PAS: Presión arterial sistólica

PAD: Presión arterial diastólica

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment – Insulin resistance.

PCR: Proteína C reactiva

En el grupo de hombres jóvenes obesos se estableció una correlación inversa entre IGF-1 y el índice cintura cadera, porcentaje de grasa androide, porcentaje de grasa ginecoide, porcentaje de grasa corporal total, glucemia 2 horas poscarga, PCR, adiponectina y, leptina. Ninguna de las anteriores logró establecer una diferencia estadísticamente significativa. En este mismo grupo, se encontró una correlación directa entre IGF-1 y presión arterial tanto sistólica como diastólica, glucemia basal, insulina basal, insulina poscarga, HOMA IR, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, testosterona, y estradiol. Las variables que tuvieron significancia estadística fueron presión arterial diastólica e insulina basal, con un valor de p de 0.04 para ambos casos.

Existe una correlación inversa entre IGF-1 del grupo de hombres jóvenes no obesos y el índice cintura cadera, porcentaje de grasa androide, glucemia basal, colesterol c-LDL, c-HDL, total, PCR. Ninguna de estas variables tuvo una significancia estadística. Se encontró una correlación directa de los niveles de IGF-1 en este grupo y el porcentaje de grasa ginecoide, el porcentaje de grasa corporal total, la presión arterial sistólica y diastólica, la glucemia 2 horas poscarga, la insulina basal y 2 horas poscarga, el HOMA-IR, los triglicéridos, la testosterona, el estradiol, adiponectina y leptina. La única variable que tuvo una diferencia estadísticamente significativa fue la adiponectina con un valor de $p = 0.03$.

En la población total IGF-1 se correlacionó inversamente con índice de cintura cadera, porcentaje grasa androide, ginecoide, corporal total, la presión arterial sistólica, glucemia basal, insulina basal, insulina 2 horas poscarga, HOMA-IR, colesterol total, LDL, triglicéridos, PCR, leptina. Las variables estadísticamente significativas fueron índice cintura cadera, porcentaje de grasa androide y PCR,

figuras 1, 2 y 3. Hubo una correlación directa entre IGF-1 y presión arterial diastólica, glucemia 2 horas poscarga, colesterol HDL, testosterona, estradiol y adiponectina. Solo fue estadísticamente significativa la diferencia que se encontró con testosterona. Estos valores se presentan en la **tabla 3**.

Figura 1.

Correlación entre niveles de IGF-1 e índice cintura cadera.

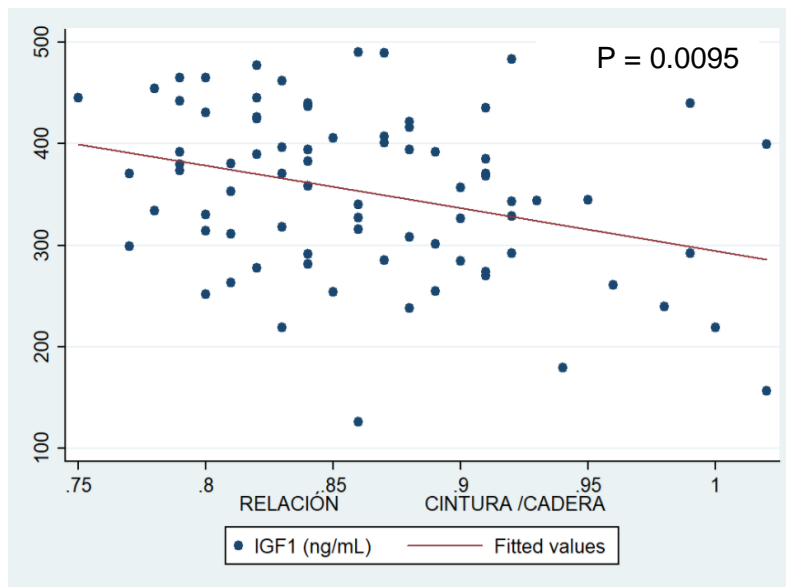


Figura 2.

Correlación entre niveles de IGF-1 y porcentaje de grasa androide

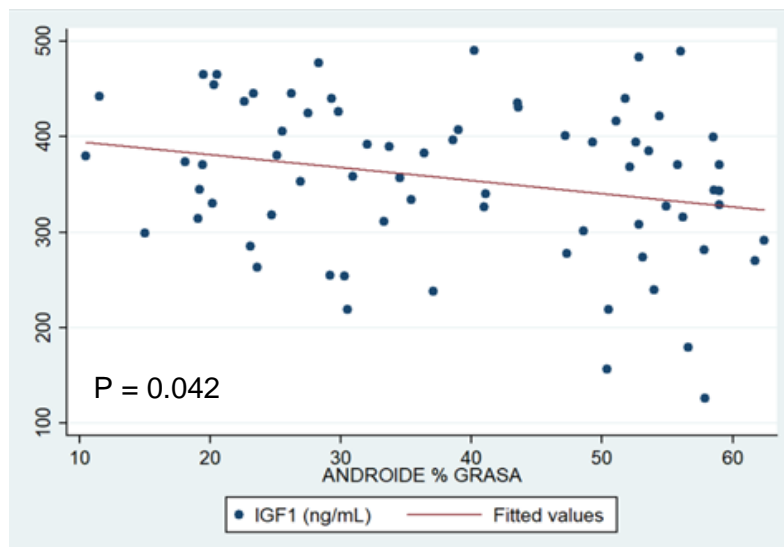


Figura 3.

Correlación entre niveles de IGF-1 y PCR.

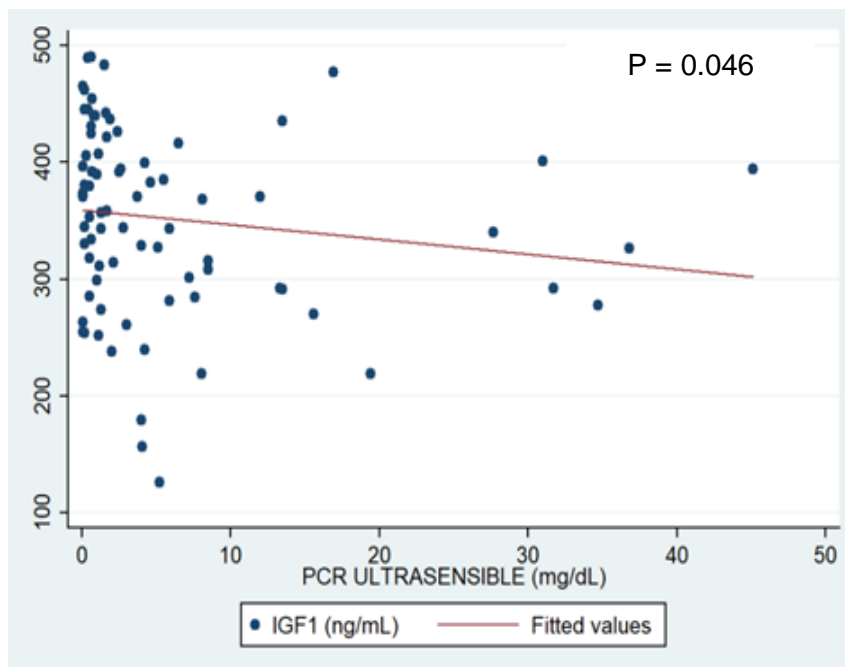


Tabla 3.

Correlación entre los niveles de IGF-1 del grupo de hombres jóvenes obesos y del grupo de hombres jóvenes no obesos, con mediciones antropométricas y parámetros bioquímicos metabólicos y hormonales.

Variable	Hombres Jóvenes no obesos n=41	p	Hombres Jóvenes obesos n= 39	p	Total n= 80	p
Índice cintura cadera	-0,1645	NS	-0,132	NS	-0,29	0,0095
% grasa androide	-0,002	NS	-0,1588	NS	-0,24	0,042
% de grasa ginecoide	0,2505	NS	-0,0901	NS	-0,09	NS
% grasa corporal total	0,0463	NS	-0,186	NS	-0,22	NS
PAS, mmHg	0,056	NS	0,2975	NS	-0,05	NS
PAD, mmHg	0,129	NS	*0,3183	0.04	0,09	NS
Glucemia basal, mg/dL	-0,0023	NS	0,0135	NS	-0,08	NS
Glucemia 2 horas poscarga, mg/dL	0,1804	NS	-0,004	NS	0,02	NS
Insulina basal, μ UI/mL	0,1176	NS	*0,3245	0.04	-0,1	NS
Insulina 2 horas poscarga, μ UI/mL	0,0802	NS	0,17	NS	-0,1	NS
HOMA IR	0,0847	NS	0,2972	NS	-0,13	NS
Colesterol total, mg/dL	-0,146	NS	0,1785	NS	-0,16	NS
Colesterol LDL, mg/dL	-0,2469	NS	0,0073	NS	-0,21	NS
Colesterol HDL, mg/dL	-0,012	NS	0,205	NS	0,19	NS
Triglicéridos, mg/dL	0,1369	NS	0,1556	NS	-0,05	NS
PCR, mg/dL	-0,06	NS	-0,29	NS	-0,32	0,046
Testosterona, ng/mL	0,1041	NS	0,2274	NS	0,31	0,006
Estradiol, pg/mL	0,0418	NS	0,078	NS	0,05	NS
Adiponectina, μ g/mL	*0,3358	0.03	-0,1825	NS	0,2	NS
Leptina, pg/mL	0,1834	NS	-0,0792	NS	-0,15	NS

PAS: Presión arterial sistólica

PAD: Presión arterial diastólica

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment – Insulin resistance.

PCR: Proteína C reactiva

En el análisis multivariado la regresión lineal múltiple sobre el uso de variables para la predicción de los niveles de IGF-1 mostró solamente como variables de predicción significativa la presencia de obesidad, el índice de relación cintura cadera y glucemia basal con coeficientes de regresión de -53,7, -615,11 y -2,36, con un valor de $p = 0.049$, 0.002 y 0.026 respectivamente, como lo muestra la **tabla 4**.

Tabla 4.**Análisis multivariado**

Regresión lineal múltiple			
	Coficiente	95% Intervalo de confianza	P
Obesidad	-53,74	-107.3 – -0.2	0,049
Relación cintura cadera	-615,11	-1004.5 – -225.7	0,002
HOMA IR	10,83	1.8 – 19.9	0,02
Triglicéridos	0,27	0.2 – 0.5	0,035
Glucemia basal	-2,36	-4.4 – -0.3	0,026
Constante	1034,64	653.6 – 1415.7	0

6. Discusión

Nuestros datos muestran una asociación inversa entre la obesidad y los niveles de IGF-1, encontrando que los niveles de IGF-1 fueron menores en el grupo de hombres obesos comparado con el grupo de hombres sanos, así como una correlación inversa en la población total con respecto a los niveles de IGF-1 y el índice de cintura cadera y el porcentaje de grasa androide (-0.29, $p=0.095$; -0.24, $p=0.042$ respectivamente). La explicación que se ha propuesto se basa en la presencia de resistencia a la insulina, la cual caracteriza a población de obesos de este estudio, reflejado en los elevados valores del HOMA-IR comparados con los de la población no obesa ($p<0.01$) y que es característica de los individuos con abundante grasa visceral. La insulina como se mencionó favorece la síntesis de IGF-1 en el hígado, así como disminuye la producción hepática de IGFBP-1, lo que resulta en mayor disponibilidad de IGF-1 libre. En la medida que exista resistencia a la insulina, habrá menor producción de IGF-1 y mayor síntesis de IGFBP-1, lo que provocara una caída en el IGF-1 libre o bio-activo (27, 28). Pero no solo se ha encontrado que la insulina modula la producción y disponibilidad del IGF-1, también se ha documentado que el IGF-1 modula la sensibilidad a la insulina (35). Esto se demostró a través de modelos murinos con ausencia de la expresión del gen *ifg-1* en hígado y disminución del 75% del IGF-1 circulante. Como consecuencia los bajos niveles de IGF-1, hubo una elevación de 4 veces los niveles de insulina

comparados con controles, con elevación simultánea de los niveles de glucemia (36). Esto puede explicar porque en la regresión lineal los valores de glucemia aumentan en la medida que niveles de IGF-1 disminuyen, así como sucede con la obesidad y el índice cintura cadera, los cuales reflejan la presencia de resistencia a la insulina (37). Adicionalmente, se encontró una correlación directa entre los niveles de IGF-1 y de PCR, lo que puede ser explicado con lo que se ha propuesto con respecto a las citoquinas pro-inflamatorias y su posibilidad de reducir la producción de IGF-1 hepático (28,38–40).

Una gran cantidad evidencia clínica es consistente con los resultados obtenidos en el presente estudio. La correlación inversa entre los niveles de IGF-1 e IMC es acorde a publicaciones previas. En un estudio retrospectivo, publicado en 1999 se documentó que la concentración de IGF-1 en adultos obesos era menor comparados con los controles (41). Schneider y cols, en un estudio trasversal llevado a cabo en Alemania, demostraron que los niveles de IGF-1 tienen una relación en U con el IMC, siendo menores en hombres con IMC mayor a 25 (42). Hallazgos similares fueron publicados en 1998 Attia y cols (43), quienes estudiaron los niveles de IGF-1 tanto libre como total en una población de adolescentes obesos comparada con no obesos. Para el grupo de jóvenes obesos hubo niveles de IGF-1 significativamente más bajos comparados con la población adolescente no obesa, con niveles totales de 354 ± 29 ng/mL y 535 ± 37 ng/mL respectivamente ($p = 0.01$). Esto mismo sucedió con la medición de IGF-1 libre que fue más alto en el grupo de no obesos comparado con los obesos. Estos resultados, junto con los de este estudio, sugieren que la disminución del IGF-1 en obesos, no solo se presenta en adultos mayores, en quienes se conoce puede haber disminuciones entre el 20-80% de los niveles de IGF-1 (Somatopausia)(44), sino que también sucede de forma temprana en adolescentes y adultos jóvenes que presentan obesidad. Contrario a estos resultados, una publicación de Nam y cols (11) encontró que en una población obesa de adultos, no hubo diferencias significativas en las concentraciones circulantes de IGF-1 total con respecto a los individuos del grupo control, y el IGF-1 libre se halló elevado en los sujetos obesos. Sin embargo

este estudio no coincide con los hallazgos fisiológicos que han demostrado que la hiperinsulinemia característica de la obesidad, favorece la disminución de síntesis hepática de IGF-1 y la disminución de IGF-1 libre como se mencionó anteriormente (27,28,30,35). Con respecto a los hallazgos de los niveles de IGF-1 en individuos con y sin síndrome metabólico, nuestros hallazgos son similares a los publicados previamente. Se ha encontrado que en hombres con IMC mayor de 25, al comparar niveles de IGF-1 en población de adultos mayores con y sin síndrome metabólico, no se encontraron diferencias significativas, (45). Una reciente publicación demostró que no hubo diferencias entre los niveles de IGF-1 en población con y sin SM establecido por los criterios de la IDF. En este caso los individuos sin SM no tuvieron un IMC promedio en rango sobrepeso u obesidad y los individuos con SM tuvieron un IMC promedio en rango de sobrepeso (46). La relación encontrada entre los niveles de IGF-1, índice de cintura cadera y porcentaje de grasa androide, también se han documentado previamente. Un estudio publicado Kunitomi y cols (39) realizado en hombres entre los 30 y 59 años, se demostró la relación inversa entre el IGF-1 a través de la medición de la circunferencia de la cintura junto con la evaluación de la adiposidad visceral a través de tomografía axial computada.

Nuestro estudio tiene limitaciones, en primer lugar, se midió solo IGF-1 total, no se realizaron mediciones de IGF-1 libre, tampoco se midieron niveles de IGFBP-1, estos dos últimos relevantes en relación con el estado de sensibilidad a la insulina como se mencionó en párrafos anteriores. Quizás con estos datos hubiésemos podido tener mayor claridad sobre porque el HOMA-IR no predijo los niveles de IGF-1 en la regresión lineal o porque no tuvo una correlación inversa con los niveles de IGF-1, como era de esperarse ante los datos fisiológicos con los que se cuenta. Otra limitación del estudio es que se trata de un estudio de corte transversal el cual no permite mediar la exposición antes del desarrollo del desenlace, sin embargo, da una medida de asociación que está respaldada con la literatura publicada y que soporta el desarrollo de investigaciones posteriores. Finalmente se trata de un

estudio con un tamaño de muestra pequeño, elegido a conveniencia, que reduce su validez externa por lo que no necesariamente es extrapolable a toda la población de obesos nuestro país. Dentro de las fortalezas tenemos que, es el primer estudio realizado en una población colombiana lo que deja el precedente para continuar esta línea de investigación, además soporta la evidencia alrededor de la fisiología del eje GH-IGF-1- insulina contribuyendo a resolver-aspectos de la resistencia a la insulina en nuestra población. Finalmente es un estudio que incluye población de hombres jóvenes, a diferencia de otros estudios los cuales tienen un amplio espectro de edades o usualmente pacientes mayores, lo cual podría sesgar los resultados, porque como se mencionó antes la somatopausia podría estar relacionada con la disminución de los niveles de IGF-1 en poblaciones mayores estudiadas. A futuro creemos la investigación en el tema debe ir dirigida a ampliar información sobre el comportamiento completo del eje GH-IGF-1- insulina, con medición no solo de IGF-1 sino también de elementos como GH, IGFBPs en pacientes obesos con y sin síndrome metabólico, con el fin de tener una mejor caracterización en nuestra población y más adelante poder considerar algunos de sus elementos como posibles blancos terapéuticos.

7. Conclusiones

- Los niveles de IGF-1 son más altos en individuos sanos comparados con individuos obesos.
- No se encontró una relación entre los niveles de IGF-1 en individuos obesos y la presencia de síndrome metabólico.
- Se encontró una asociación inversa, estadísticamente significativa, entre los niveles de IGF-1 y la presencia de obesidad, la distribución de grasa visceral en una población de hombres jóvenes.
- Los valores de glucemia y de índice cintura cadera y la presencia de obesidad, predicen de manera inversa la presencia de niveles bajos de IGF-1.

Bibliografía

1. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11 Suppl. 1):9–30.
2. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Resumen Ejecutivo Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia, ENSIN 2010 [Internet]. Ensin. 2010. Available from: <https://www.icbf.gov.co/icbf/directorio/portel/libreria/pdf/ResumenEjecutivoAbril6de2011.pdf>
3. Villegas A, Botero J, Arango I, Arias S, Toro M. Prevalencia del síndrome metabólico en El Retiro, Colombia. *Iatreia.* 2003;16(4):291–7.
4. Navarro E, Vargas R. Síndrome metabólico en el suroccidente de Barranquilla (Colombia). *Salud Uninorte.* 2008;24(1):40–52.
5. Manzur F, Alvear C, Alayón A. Caracterización fenotípica y metabólica del síndrome metabólico en Cartagena de Indias. *Rev Colombina Cardiología.* 2008;15(3):97–101.
6. Barrera LF, Ospina JM, Tejedor MF. Prevalencia de Síndrome Metabólico en estudiantes universitarios de Tunja, Boyacá, Colombia, 2014. *Investig Enferm Imagen Desarr.* 2017;19(1):81–93.
7. Dirección de Epidemiología y Demografía. Análisis De Situación De Salud (Asis) Colombia, 2016 [Internet]. Bogotá; 2016. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PS/P/asis-colombia-2016.pdf>
8. Saydah S, Ballard-barbash R, Potischman N. Association of metabolic

- syndrome with insulin-like growth factors among adults in the US. *Cancer Causes Control*. 2009;20(8):1309–16.
9. Frystyk J, Vestbo E, Skjaerbaek C, Mogensen CE, Orskov H. Free insulin-like growth factors in human obesity. *Metabolism*. 1995;44(10 Suppl 4):37–44.
 10. Rasmussen M, Hvidberg A, Juul A, Main K, Gotfredsen A, Skakkebaek N, et al. Massive weight loss restores 24-hour growth hormone release profiles and serum insulin-like growth factor-I levels in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(3):1407–15.
 11. Nam S, Lee E, Kim K, Cha B, Song Y, Lim S, et al. Effect of obesity on total and free insulin-like growth factor (IGF)-1, and their relationship to IGF-binding protein (BP)-1, IGFBP-2, IGFBP-3, insulin, and growth hormone. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21(5):355–9.
 12. Maison P, Balkau B, Souberbielle JC, Cunin P, Vol S, Macquin-Mavier I, et al. Evidence for distinct effects of GH and IGF-I in the metabolic syndrome. *Diabet Med*. 2007;24(9):1012–8.
 13. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2289–304.
 14. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415–28.
 15. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pr*. Hindawi Publishing Corporation; 2014;2014(943162):1–21.
 16. Reaven G. Banting Lecture 1988 Role of Insulin Resistance in Human. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–607.

17. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.* 2011;9(48):1–13.
18. Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, Gonzalez A, Figueredo R, Juarez X, et al. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diabetes Res Clin Pr.* 2011;93(3):243–7.
19. Guzman J, Gonzalez A, Ashner P, Bastarrachea R. Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Epidemiología, Diagnóstico, Control, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos. *Rev Asoc Latinoam Diabetes.* 2010;18(1):25–44.
20. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation.* 2003;108(13):1546–51.
21. Lusis AJ, Attie AD, Reue K. Metabolic syndrome: from epidemiology to systems biology. *Nat Rev Genet.* 2008;9(11):819–30.
22. Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. Metabolic syndrome pathophysiology: The role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(2):125–39.
23. Obesity and overweight. WHO; 2015.
24. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2014;15(4):6184–223.
25. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* Nature Publishing Group; 2011;11(2):85–97.
26. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol.*

- 2014;220(2):T47-59.
27. Aguirre GA, Ita JR De, Garza RG De, Cortazar IC. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Transl Med. BioMed Central*; 2016;14(3):1–23.
 28. Lewitt MS, Dent MS, Hall K. The Insulin-Like Growth Factor System in Obesity, Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med*. 2014;3(4):1561–74.
 29. Perrini S, Laviola L, Carreira MC, Cignarelli A, Natalicchio A, Giorgino F. The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis. *J Endocrinol*. 2009;205(3):201–10.
 30. Clemmons DR. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(2):425–43.
 31. Savastano S, Di Somma C, Barrea L, Colao A. The complex relationship between obesity and the somatotropic axis: the long and winding road. *Growth Horm IGF Res. Elsevier Ltd*; 2014;24(6):221–6.
 32. Koegelenberg A, Schutte R, Smith W, Schutte A. Bioavailable IGF-1 and its Relation to the Metabolic Syndrome in a Bi-Ethnic Population of Men and Women. *Horm Metab Res*. 2016;48(2):130–6.
 33. Cooper G, Hausman R. The cell. A molecular approach. In: Fourth Ed. Washington, D.C.: ASM press; 2007. p. 623–72.
 34. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–9.

35. Wheatcroft S, Kearney M. IGF-dependent and IGF-independent actions of IGF-binding protein-1 and -2: implications for metabolic homeostasis. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20(4):153–62.
36. Yakar S, Liu J, Fernandez AM, Wu Y, Schally AV, Frystyk J, et al. Liver-Specific igf-1 Gene Deletion Leads to Muscle Insulin Insensitivity. *Diabetes.* 2001;50(5):1110–8.
37. Bonora E. Relationship between regional fat distribution and insulin resistance. *Int J Obes.* 2000;24(Suppl 2):S32–5.
38. Hribal ML, Procopio T, Petta S, Sciacqua A, Grimaudo S, Pipitone RM, et al. Insulin-like growth factor-I, inflammatory proteins, and fibrosis in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):E304-308.
39. Kunitomi M, Wada J, Takahashi K, Tsuchiyama Y, Mimura Y, Hida K, et al. Relationship between reduced serum IGF-I levels and accumulation of visceral fat in Japanese men. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(3):361–9.
40. Tong PCY, Ho C, Yeung VTF, Ng MCY, So W, Ozaki R, et al. Association of Testosterone, Insulin-Like Growth Factor- I, and C-Reactive Protein with Metabolic Syndrome in Chinese Middle-Aged Men with a Family History of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6418–23.
41. Maccario M, Ramunni J, Oleandri S, Procopio M, Grottoli S, Rossetto R, et al. Relationships between IGF-I and age, gender, body mass, fat distribution, metabolic and hormonal variables in obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23(6):612–8.
42. Schneider H, Saller B, Klotsche J, März W, W E, Wittchen H, et al. Opposite associations of age-dependent insulin-like growth factor-I standard deviation

- scores with nutritional state in normal weight and obese subjects. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(5):699–706.
43. Attia N, Tamborlane W, Heptulla R, Maggs D, Grozman A, Sherwin R, et al. The Metabolic Syndrome and Insulin-Like Growth Factor I Regulation in Adolescent Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(5):1467–71.
 44. Lamberts S, Van Den Beld A. Endocrinology and Aging. In: Williams textbook of endocrinology. 13th Editi. Philadelphia: Elsevier, Inc.; 2016. p. 1234–51.
 45. Gannagé-Yared M, Khalife S, Semaan M, Fares F, Jambart S, Halaby G. Serum adiponectin and leptin levels in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotropic axis in healthy non-diabetic elderly men. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(1):167–76.
 46. Jaewon O, Jong-youn K, Sungha P, Jong-chan Y, Nak H, Dong-jik S, et al. The relationship between insulin-like growth factor-1 and metabolic syndrome, independent of adiponectin. *Clin Chim Acta* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012;413(3–4):506–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2011.11.015>