



**Universidad Autónoma  
Metropolitana**

**Unidad Xochimilco**

**División de CBS**

## **Licenciatura en Medicina**

*Modificaciones de subpoblaciones  
leucocitarias en pacientes con sobrepeso  
y obesidad antes y después de una  
intervención con dieta tipo DASH.*

### **Presenta**

**MPSS Regina Cartagena Torres**

**No. Matricula: 2133059455**

### **Asesores:**

**Dra. Oralia Nájera Medina.**

**Departamento de Atención a la Salud, CBS. UAM Xochimilco**

**Dra. Carmen Paulina Rodríguez López**

**Departamento de Atención a la Salud, CBS. UAM Xochimilco**

<b>TABLA DE CONTENIDO</b>	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	3
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	5
HIPÓTESIS .....	5
OBJETIVOS.....	5
OBJETIVO GENERAL .....	5
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	5
MARCO TEÓRICO.....	6
obesidad y síndrome metabólico, epidemiología y definición .....	6
Fisiopatología de la obesidad .....	8
Inflamación y sistema inmune implicaciones en los desordenes metabólicos.....	10
Impacto de la obesidad sobre el sistema inmune .....	12
Vínculo entre el tejido adiposo y el sistema inmune .....	16
Perdida de peso y dieta dash .....	17
METODOLOGÍA.....	19
Diseño del estudio.....	19
Plan de alimentación .....	21
ANÁLISIS estadístico .....	22
RESULTADOS .....	22
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIÓN.....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	28

## Modificaciones de subpoblaciones leucocitarias en pacientes con sobrepeso y obesidad antes y después de una intervención con dieta tipo DASH.

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El sobrepeso y la obesidad se han vuelto uno de los retos más importantes en materia de salud pública a nivel mundial. Hoy en día México ocupa el segundo lugar en prevalencia de obesidad en adultos a nivel mundial (Barquera et al., 2010). En México, la población escolar presenta una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad de 33.2%, la población adolescente (12 y 19 años de edad) de 36.3% y para adultos mayores de 20 años aumenta hasta llegar al 72.5%, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición MC 2016 (Franco et al., 2016).

La obesidad se puede definir como una entidad representada por el exceso de tejido adiposo, acompañada de una respuesta inflamatoria sistémica crónica de bajo grado, caracterizada por una producción de citocinas proinflamatorias, presencia de células inmunes en tejido adiposo, con un aumento marcado en la activación de vías de señalización y la producción de reactantes de fase aguda (Wellen y Hotamisligil, 2003; Arner y Spalding, 2010; Reyes et al., 2011; Moreno, 2012; NOM-008-SSA, 2017). Estas condiciones particulares originan interacciones complejas entre las células del sistema inmune, afectando procesos metabólicos fundamentales, dando como resultado una desregulación hormonal en los rubros de secreción endócrina y regulación de vías metabólicas (Rodríguez-Rodríguez et al., 2009; Gregory y Headley, 2011; Blüher, 2014; Esser et al., 2014).

De forma subyacente a estas alteraciones se presenta una elevación en los niveles séricos de linfocitos totales, neutrófilos, linfocitos B, TCD4, TCD8 y NK, lo cual podría ser reflejo de los procesos inflamatorios a nivel del tejido adiposo (Pecht et al., 2013, Esser et al., 2014; Rodríguez et al., 2017; Rodríguez et al., 2018). Por lo tanto, la etiología y contribución relativa de la inflamación sistémica asociada a la obesidad, se compone de dos factores: activación directa de las células inmunes circulantes y su reclutamiento, así como su infiltración y función en tejidos específicos (Pecht et al., 2013).

La composición corporal de los pacientes obesos es un factor fundamental para la comprensión de la fisiopatología subyacente a este fenómeno, pues existe una redistribución de porcentajes de masa magra y grasa. Por lo tanto, en este tipo de pacientes es importante

determinar no solamente la cantidad de masa grasa, sino también su distribución y relación con la masa muscular, ya que la grasa visceral tiene una actividad metabólica diferente de la grasa subcutánea (Nicolalde et al., 2015).

Este hecho se torna vital para el estudio y el entendimiento de las complicaciones asociadas a la obesidad. De modo que resulta interesante, considerar posibles alteraciones en la proporción de este tipo de células, en individuos con obesidad y síndrome metabólico en relación a su composición corporal (Abete et al., 2010).

Se ha reportado que, para la regulación del peso y los parámetros metabólicos asociados, las dietas que presentan mejores resultados, son aquellas con alto contenido proteico y moderadamente restringido en carbohidratos y grasas (Abete et al., 2010). La dieta recomendada por la American Heart Association tipo Dietary Approaches to Stop Hypertension o D.A.S.H por sus siglas en inglés, sugiere un alto consumo de frutas, verduras, legumbres y lácteos descremados, y un bajo consumo de sodio, carnes rojas y productos procesados ricos en azúcares, sal y harinas refinadas. Maneja una distribución de macronutrientes aproximada de 56% carbohidratos, 18% de proteínas y 26% de grasas totales las cuales engloban 7% de grasas saturadas, 7% de ácidos grasos poliinsaturados y 12% de ácidos grasos monoinsaturados (Valentino et al., 2014; Bello, 2015).

Se ha demostrado que se presenta una mayor pérdida de peso y grasa central en dietas con restricción calórica y mayor aporte de calcio de lo habitual, por lo cual la dieta DASH es ideal para lograr un mejor control metabólico (Matía et al., 2007; Valentino et al., 2014). La ventaja de la dieta DASH no solo se basa en la restricción de la ingesta calórica, si no que el incremento en el aporte de potasio y fibra dietética mediante el consumo de frutas, verduras y granos integrales a la vez que se disminuye el aporte de grasas totales y saturadas, da como resultado un efecto favorable en el perfil lipídico, con un aumento en las concentraciones de colesterol HDL, disminución de LDL y una mejora en la tolerancia a la glucosa, los cuales son parámetros bioquímicos asociados a la inflamación sistémica (Roman et al., 2008; Valentino et al., 2014).

Con base a lo anterior, se puede afirmar que la dieta es uno de los principales factores que modulan el peso y la composición corporal, de modo que es de suma importancia estudiar el efecto que presenta una intervención dietaria a nivel de células inmunes en individuos con sobrepeso, y obesidad.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen cambios en los porcentajes de subpoblaciones leucocitarias periféricas, tras una intervención con la dieta DASH en individuos con sobrepeso y obesidad con o sin síndrome metabólico?

## HIPÓTESIS

Si el cambio de alimentación, producido por la intervención con la dieta DASH disminuye el estado proinflamatorio sistémico, en individuos con sobrepeso y obesidad con o sin síndrome metabólico, se encontrarán modificaciones en los porcentajes de subpoblaciones leucocitarias periféricas con respecto a los valores iniciales.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

---

Determinar las diferencias en el porcentaje de subpoblaciones leucocitarias periféricas en pacientes con sobrepeso y obesidad, con o sin síndrome metabólico antes y después de una intervención con un plan de alimentación basado en dieta tipo DASH.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

---

1. Diagnosticar la presencia de síndrome metabólico en el grupo de estudio.
2. Determinar los porcentajes de subpoblaciones leucocitarias antes y después de la intervención dietética en el grupo de estudio.
3. Relacionar el índice de masa corporal con las modificaciones en los porcentajes de subpoblaciones leucocitarias en el grupo de estudio.
4. Relacionar la dieta con la composición corporal y subpoblaciones linfocitarias antes y después de la intervención.

## MARCO TEÓRICO

### OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO, EPIDEMIOLOGIA Y DEFINICIÓN

El sobrepeso y la obesidad, así como el síndrome metabólico son entidades que han cobrado una alta importancia para la salud pública, pues tanto su prevalencia como su incidencia han aumentado de forma acelerada y se encuentran estrechamente relacionadas con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (Chatzigeorgiou et al., 2012; Andersen et al., 2016). A nivel mundial estos padecimientos afectan a más del 50% de la población adulta. La OMS estima que más de 1 billón de adultos en el mundo padecen obesidad y más de 300 millones son clínicamente obesos, es decir un IMC mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup>SC (Wellen y Hotamisligil, 2003; Hotamisligil, 2006). Tristemente hoy en día, México ocupa el segundo lugar en prevalencia de obesidad en adultos y el primer lugar en obesidad infantil (Barquera et al., 2010).

Estas entidades afectan a todos los grupos etarios y sectores económicos de la sociedad; sin embargo, se han encontrado disparidades en la prevalencia de obesidad asociadas a género, raza y etnia. Las mujeres presentan una mayor probabilidad de padecer obesidad que los hombres, de forma similar se ha reportado que los hispanos y los pacientes de raza afroamericana tienen una mayor propensión a la obesidad que aquellos de raza blanca (Womack et al., 2007; Kanter y Caballero 2012; Jiménez-Talamates et al., 2017; Reue, 2017; Terrazas et al., 2019). Se estima que en la etapa escolar se presenta una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad de un 33.2%, para la población adolescente entre 12 y 19 años de edad de 36.3% y para adultos mayores de 20 años de 72.5% de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición MC 2016, siendo mayor la prevalencia de estas entidades en comunidades urbanas que en rurales (Franco et al., 2016).

Estas tendencias son causa de preocupación a nivel de salud pública, pues están asociadas a numerosas comorbilidades, como lo son diabetes mellitus, enfermedad coronaria isquémica, enfermedades cerebrovasculares, asma, artritis e infecciones agudas y post operatorias, así como a diversos tipos de cáncer (Womack et al., 2007; De Mello et al., 2012; Forsythe et al., 2008; Rivera-Dommarco et al., 2018).

El sobrepeso y la obesidad están estrechamente ligados al síndrome metabólico (SM), el cual se define como una constelación de anormalidades bioquímicas, fisiológicas y antropométricas las cuales ocurren de forma simultánea y confieren un riesgo incrementado de padecer enfermedades cardiovasculares. Estas enfermedades metabólicas engloban la

resistencia a la insulina, obesidad central, dislipidemia e hipertensión arterial (García-García et al., 2008; Babio et al., 2013; Andersen et al., 2016; Rochilani et al., 2017).

Debido a que la obesidad es el factor de riesgo principal para desarrollar las patologías involucradas en el síndrome metabólico, es imprescindible conocer su fisiopatología (García-García et al., 2008; Rodarte, 2009; Symonds et al., 2009; Andersen et al., 2016; Castillo et al., 2017) ya que, aunque diversos estudios señalan que la patogénesis del síndrome metabólico tiene un origen multifactorial, la presencia de obesidad asociado a un estilo de vida sedentario, combinado con una dieta desequilibrada, son en conjunto los estímulos que más relevancia presentan en el desarrollo del desbalance energético que caracteriza a obesidad (Goodpaster, 2015; Castillo et al., 2017).

De acuerdo con la NOM-008-SSA3-2017S la obesidad se define como una entidad caracterizada por el exceso de tejido adiposo en el organismo. Actualmente se ha integrado una definición más completa agregando a la acumulación excesiva de tejido adiposo, las alteraciones generadas a nivel hormonal en los rubros de secreción endócrina y regulación metabólica (Iyer et al., 2010; Blüerer, 2014).

La condición producida por el exceso de tejido adiposo y su consecuente disfunción es el resultado de una disrupción en el balance energético que incrementa los requerimientos de almacenaje en forma de lípidos induciendo la hipertrofia e hiperplasia adipositaria, la cual provoca estrés celular y lesión tisular (Lamas et al., 2002; Andersen et al., 2016). Por lo general, las manifestaciones de esta disfunción se traducen en la presencia de adiposidad central y se asocian a una respuesta inflamatoria sistémica crónica de bajo grado, caracterizada por una producción alterada de citocinas, un aumento marcado en la actividad de las vías de señalización proinflamatorias y la producción de reactantes de fase aguda (Wellen y Hotamisligil, 2003; Hotamisligil, 2006; Spalding, 2010; Nava Reyes et al., 2011; Moreno, 2012).

Las enfermedades que integran el síndrome metabólico son por definición enfermedades crónico-degenerativas de alta complejidad clínica, las cuales presentan un deterioro metabólico como componente principal (Hotamisligil, 2006). De acuerdo con la definición de la OMS de 1998 el síndrome metabólico se compone de la presencia de resistencia a la insulina o diabetes mellitus 2 en conjunto con dos o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad central con un índice de cintura cadera  $>0.9$  en hombres,  $>0.85$  en mujeres y/o

IMC  $30 \text{ kg/m}^2$ , hiperlipidemia, hipertensión con presencia de cifras  $\geq 140/90 \text{ mmHg}$  o microalbuminuria (Parikh y Mohan, 2012; Rochilani et al., 2017).

Actualmente la definición más utilizada es aquella consensada por el Panel de tratamiento en adultos III del Programa Nacional de Educación en Colesterol o ATP III por sus siglas en inglés modificada para Hispanos, el cual no toma en cuenta la resistencia a la insulina, ni la diabetes, si no que indica que la presencia de tres o más de las 5 condiciones que se enlistan a continuación son diagnóstico de SM: glucosa en ayuno  $\geq 100 \text{ mg/dl}$ , hipertrigliceridemia  $\geq 150 \text{ mg/dL}$ , disminución en el colesterol HDL  $\leq 40 \text{ mg/dL}$ , cifras tensionales  $\geq 130/85 \text{ mmHg}$  y perímetro de cintura  $>90 \text{ cm}$  en hombres y  $80 \text{ cm}$  en mujeres (Albornoz y Pérez, 2012).

## FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD

La obesidad actualmente es considerada un estado de inflamación crónica de bajo grado o “metainflamación”, por la presencia de elevada cantidad de marcadores inflamatorios (Forsythe et al., 2008).

Se han propuesto diversos mecanismos por los cuales se produce la disfunción del tejido adiposo, tales como, acumulación ectópica de tejido adiposo, hipoxia, estrés oxidativo y procesos inflamatorios. La disfunción del tejido adiposo se caracteriza por cambios en su composición tales como, aumento de la cantidad de células del sistema inmunitario infiltradas en el tejido adiposo, aumento de volumen del adipocito y aumento del patrón de secreción de adipocinas proinflamatorias, arterogénicas y diabetogénicas, las cuales resultan en alteraciones nivel de mRNA, expresión proteica y señalización proapoptótica (Blüher, 2009; Ip et al., 2015).

Uno de los paradigmas de la obesidad propone como factor inicial una sobrecarga energética y/o lipídica que rebasa los sistemas de almacenamiento y metabolismo de nutrientes, condicionando un aumento de la adiposidad, particularmente del tejido adiposo visceral, ciclos de lipogénesis y lipólisis continuos y posteriormente estrés celular. Este estrés celular a su vez inicia y perpetúa la activación de vías inflamatorias y oxidativas a nivel intracelular dando como resultado un adipocito disfuncional y con un perfil de secreción proinflamatorio (Iyer et al., 2010; Chatzigeorgiou et al., 2012; Wensveen et al., 2015).

En síntesis, existen 3 eventos cardinales en la obesidad que en forma concomitante permiten la perpetuación del estado inflamatorio crónica de bajo grado. El primero es la sobrecarga nutricional que sobrepasa la capacidad de síntesis del retículo endoplásmico y genera una disfunción metabólica que culmina en estrés reticular y la generación de especie reactivas de oxígeno. El segundo evento se trata de la producción y secreción de mediadores proinflamatorios, los cuales por si mismos poseen la capacidad de desencadenar resistencia a la insulina y finalmente el tercer evento se trata de las alteraciones en las poblaciones leucocitarias tanto a nivel periférico como aquellas infiltradas a nivel tisular (Hotamisligil, 2006; Chatzigeorgiou et al., 2012; Ip et al., 2015).

Es bien sabido que de forma convencional las calorías ingeridas se almacenan en forma de glucógeno en el hígado o bien como triglicéridos dentro de los adipocitos y posteriormente genera la movilización de éstos en periodos de ayuno o alta demanda metabólica en forma de ácidos grasos libres (Sethi y Vidal, 2007; Garcia, 2015). En un estado de sobrecarga nutricional los adipocitos maduros producen una amplia gama de factores endocrinos parácrinos y autócrinos que juegan un papel importante para el reclutamiento de células precursoras adipocitarias, las cuales responden de manera casi inmediata dando lugar a la hiperplasia celular (Iyer et al., 2010; Ip et al., 2015). De forma secundaria a la expansión de la masa y el volumen del tejido adiposo, pequeños racimos de adipocitos se alejan de los capilares alterando el coeficiente de difusión de O<sub>2</sub>, lo cual a grandes rasgos se traduce en hipoxia tisular (Fantuzzi, 2005; Blüher, 2009).

Los adipocitos presentes en el tejido adiposo visceral, incluyendo la fracción adipocitaria y la fracción estromal en respuesta a perturbaciones de la homeostasis energética, tienen la capacidad de producir y liberar una moderada cantidad de citocinas proinflamatorias tales como la leptina, TNF-  $\alpha$ , IL-6, resistina MCP-1 y PAI-1 (Rodríguez-Rodríguez et al., 2009; González, 2012; Chatzigeorgiou et al., 2012; Garcia, 2015; Ip et al., 2015). Al presentarse el fenómeno de hipertrofia adipocitaria, este perfil de secreción se intensifica provocando un aumento en la liberación de citocinas proinflamatorias y detritus celulares a la circulación sistémica, amplificando la expresión de moléculas de adhesión en la membrana celular del endotelio promoviendo la adhesión plaquetaria, así como la activación del sistema inmune dando lugar a la infiltración tisular de células inmunitarias (Fantuzzi, 2005; Blüher, 2009; Gregory y Headley, 2011; Chatzigeorgiou et al., 2012; Wensveen et al., 2015).

Es importante resaltar que las citocinas previamente mencionadas, también participan en procesos metabólicos tales como la captación y utilización de glucosa mediada por insulina

y en el metabolismo de los ácidos grasos (Fantuzzi, 2005; Blüher, 2009; Sun, 2011; Aguirre et al., 2018), por lo tanto, el aumento de sus concentraciones séricas interfiere en las vías de señalización de tejidos altamente sensibles, tales como músculo y páncreas, dando como resultado resistencia a la inulina e hiperinsulinemia (Ip et al., 2015). A la par de los mecanismos antes mencionados, los mediadores proinflamatorios provocan la supresión de la síntesis de adipocinas antiinflamatorias tales como la adiponectina, la cual, juega un rol central en la regulación del tejido adiposo inhibiendo la lipogénesis mediada por la SREBP-1c y la transcripción de genes proinflamatorios mediados por NF- $\kappa$ B (Andersen et al., 2016).

Este desbalance induce la movilización de ácidos grasos libres y favorece una deposición excesiva de matriz extracelular en el tejido adiposo, la cual resulta en fibrosis (Ip et al., 2015; Rodríguez et al., 2017). Esta fibrosis tisular impide la expansión y el adecuado almacenamiento de lípidos por el adipocito, aumentando la liberación de ácidos grasos como diacilglicéridos, ceramidas y palmitato al torrente sanguíneo (Rodríguez et al., 2017).

Los altos niveles sistémicos de TNF-  $\alpha$  contrarrestan la internalización celular de nutrientes mediada por insulina, mediante la inhibición de la translocación del receptor GLUT-4 a la superficie de la membrana celular. Del mismo modo, la producción de la proteína de unión a retinol tipo 4, derivada de los adipocitos hipertróficos bloquea la acción de la insulina mediante la reducción de la vía de señalización de la PI3K (Andersen et al., 2016). En combinación, estos mecanismos aumentan el flujo de ácidos grasos libres de los adipocitos a la circulación, lo cual provoca un estado de lipotoxicidad que interfiere con la actividad del receptor GLUT4- y la captación de glucosa (Rodríguez-Rodríguez et al., 2009).

## INFLAMACIÓN Y SISTEMA INMUNE IMPLICACIONES EN LOS DESORDENES METABÓLICOS

---

Se han enumerado varias observaciones clínicas respaldadas por estudios *in vitro* y en modelos animales, que demuestran que la obesidad y las disfunciones metabólicas se encuentran asociadas a un estado inflamatorio crónico de bajo grado (Iyer et al., 2010), ya que la respuesta inflamatoria presente en la obesidad, activa vías de señalización similares a aquellas encontradas en la inflamación clásica (Hotamisligil, 2006). Sin embargo, existe un pequeño porcentaje de pacientes que presentan un fenotipo peculiar, que, aunque padezcan obesidad, no presenten las alteraciones metabólicas asociadas al padecimiento (Pecht et al., 2013).

El tejido adiposo anormal, libera mediadores bioactivos que influyen en la composición corporal de los individuos e inducen cambios en la estructura y función del sistema cardiovascular, en el metabolismo de la glucosa, en la regulación de la tensión arterial, metabolismo lipídico, coagulación, fibrinólisis e inflamación; los cuales convergen de forma terminal en disfunción endotelial y aterosclerosis (Iyer et al., 2010; Andersen et al., 2016).

Las concentraciones plasmáticas de marcadores inflamatorios y los marcadores de disfunción metabólica, correlacionan con el índice de masa corporal en pacientes con obesidad mórbida. Estas observaciones concuerdan con aquellas realizadas en otras condiciones inflamatorias no relacionadas con la obesidad, en las que también existe una relación entre la disfunción metabólica y la elevación de marcadores proinflamatorios tales como TNF- $\alpha$  IL-6 y PAI-1 (Iyer et al., 2010). El hallazgo de la sobreexpresión de TNF- $\alpha$  en el tejido adiposo de ratones obesos, proporcionó el primer vínculo claro entre la inflamación, la obesidad y el síndrome metabólico, puesto que el TNF- $\alpha$  es una citocina proinflamatoria, la cual activa varias cascadas de transducción de señales, incluyendo vías de señalización fundamentales en la inhibición de la acción de la insulina, influenciar el desarrollo del tejido linfoide e inducir apoptosis celular (Lamas et al., 2002; Hotamisligil, 2006; Iyer et al., 2010).

Del mismo modo, el aumento en las concentraciones séricas de adipocinas y lípidos en individuos obesos puede reducir la acción de la insulina sobre su receptor desencadenando resistencia a la insulina, hiperglicemia y disfunción metabólica (Iyer et al., 2010). Por lo tanto, la respuesta inflamatoria presenta un papel crítico en la aparición de la resistencia a la insulina secundaria en la obesidad (Hotamisligil, 2006).

La resistencia a la insulina y la hiperglicemia resultante, juegan un papel importante en la lesión tisular generada por especies reactivas de oxígeno y el estado inflamatorio. Se ha demostrado que, al administrar una carga de glucosa en el test de tolerancia a la glucosa en individuos sanos, se observa un incremento en la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) por leucocitos, además de promover la activación de factores de transcripción proinflamatorios, sensibles a redox como el NF- $\kappa$ B y la proteína activadora-1 (Lamas et al., 2002; Iyer et al., 2010).

El aumento en el número de células proinflamatorias infiltradas en los tejidos, es capaz de aumentar la producción de radicales libres y perpetuar el estado de estrés oxidativo crónico (Iyer et al., 2010), se ha demostrado que los leucocitos encontrados en pacientes obesos, presentan un aumento en la expresión de enzimas pro-oxidantes en el retículo

endoplásmico, tales como mieloperoxidasas y NADPH oxidasas, las cuales producen un aumento en la generación de ROS, dando lugar a mayores índices de peroxidación lipídica, oxidación proteica, daño al DNA y lesiones tisulares (Dandona et al., 2001; Iyer et al., 2010).

## IMPACTO DE LA OBESIDAD SOBRE EL SISTEMA INMUNE

De forma reciente diversos autores han relacionado la obesidad con la presencia de leucocitosis en sangre periférica (Marti et al., 2001; Dixon y O'Brien, 2006), puesto que la grasa visceral tiene una actividad metabólica y un perfil de secreción de citocinas y adipocinas diferente al de la grasa subcutánea (Nicolalde et al., 2015). Además, se ha demostrado que las alteraciones metabólicas, particularmente alteraciones en el metabolismo de lípidos, conllevan a la activación directa de células inmunes (Forsythe et al., 2008; De Mello et al., 2012; Pecht et al., 2013; Wensveen et al., 2015; Andersen et al., 2016), por lo cual resulta interesante considerar posibles alteraciones en la proporción de este tipo de células en individuos en relación con su composición corporal (Hotamisligil, 2006; Rodríguez et al., 2018).

La configuración arquitectónica del tejido adiposo presenta un sitio clave de interacción entre los adipocitos y componentes efectores del sistema inmune (Hotamisligil, 2006; Rodríguez et al., 2018). El tejido adiposo se integra por diversas estirpes celulares, entre las cuales destacan adipocitos, fibroblastos, células endoteliales y varias subpoblaciones de células inmunes residentes tales como macrófagos (M), linfocitos T CD8, T CD4, y Natural killer (NK) (Hotamisligil, 2006; Forsythe et al., 2008; Iyer et al., 2010; Rodríguez et al., 2018).

En condiciones normales es posible encontrar grandes poblaciones de leucocitos infiltrados en el tejido adiposo; sin embargo, su porcentaje y características se modifican a lo largo de los estadios de acumulación de grasa al tejido (Gerriets y MacIver, 2014), lo cual es importante para la homeostasis y el control de la inflamación (Ip et al., 2015; Rodríguez et al., 2017).

En el tejido adiposo sano predominan poblaciones con características regulatorias y antiinflamatorias tales como eosinófilos y linfocitos Th2, las cuales mantienen la homeostasis tisular, mediante un perfil secretorio caracterizado por la producción de IL-4, IL-5 e IL-13 el cual mantiene a los macrófagos tisulares con un patrón de activación alternativo dando como resultado un fenotipo M2. Sin embargo, cuando los cambios inducidos por una sobrecarga energética alteran esta homeostasis tisular y se perpetua una

respuesta inflamatoria tipo 1, se presenta secreción de INF- $\gamma$  y los macrófagos tisulares presentan un cambio en el patrón de activación de alternativa a clásica, dando como resultado, macrófagos con fenotipo M1 (Forsythe et al., 2008; Iyer et al., 2010; Wensveen et al., 2015).

La inflamación del tejido adiposo obedece los paradigmas básicos de la respuesta inmune, los cuales abarcan desde la activación de neutrófilos, el reclutamiento de subpoblaciones de linfocitos, así como la polarización de los macrófagos y los mastocitos (Pecht et al., 2013; Wensveen et al., 2015; Zheng et al., 2016). Los adipocitos presentan una contribución relativa al proceso inflamatorio fungiendo como reclutadores de las células inmunitarias circulantes (Hotamisligil, 2006; Pecht et al., 2013); sin embargo, su similitud tanto morfológica como funcional, con los macrófagos podría sugerir una participación directa en el desarrollo de los procesos inflamatorios y de remodelación que sufre el tejido adiposo. (Marti et al., 2001; Hotamisligil, 2006).

La cuenta leucocitaria total, así como de sus subpoblaciones, se ha reconocido como factor predictivo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Pecht et al., 2013; Babio et al., 2013). En cambio, la distribución de masa grasa, índice cintura cadera, el estado de resistencia a la insulina, y el control glicémico del paciente, se ha considerado que contribuyen de forma independiente a la variación en los porcentajes totales y de las subpoblaciones leucocitarias (Pecht et al., 2013, Andersen et al., 2016).

De forma particular las células mononucleares periféricas o PBMC's, por sus siglas en inglés, juegan un papel estelar en el proceso inflamatorio y la disfunción endotelial por su capacidad migratoria e infiltración en diversos tipos de tejidos, principalmente endotelial, adiposo y hepático, por lo cual se han convertido en entidades de alto interés para estudios clínicos y de intervenciones dietarias (De Mello et al., 2012; Zheng et al., 2016).

Aunque los macrófagos son el tipo de leucocitos más abundante dentro del tejido adiposo, no es el único tipo de célula del sistema inmune que migra a esta localización. La infiltración linfocitaria precede a la infiltración de macrófagos, en etapas tempranas de la obesidad y juega un rol particular modificando el número y el estado de activación de los macrófagos del tejido adiposo (Iyer et al., 2010; Esser et al., 2014; Andersen et al., 2016; Rodríguez et al., 2017).

En pacientes obesos los macrófagos presentan un incremento ponderal con un fenotipo M1 o proinflamatorio derivado de la activación clásica, la cual es mediada principalmente por

linfocitos cooperadores Th1 (Gerriets y MacIver, 2014; Ip et al., 2015; Wensveen et al., 2015; Zheng et al., 2016). De forma inicial, se ha señalado que estos se encuentran en un estado quiescente, manteniendo un nivel basal de celularidad, posteriormente los macrófagos residentes tienden a proliferar por estímulos de adipocitos disfuncionales o por linfocitos Th1, dando como resultado la acumulación de macrófagos tisulares adipocitarios. La acumulación de macrófagos se incrementa sobre todo en las coronas apoptóticas, las cuales son regiones de lesión tisular, donde se encuentran los detritus celulares de adipocitos muertos, los cuales son rodeados por macrófagos tisulares (Chatzigeorgiou et al., 2012; Gerriets y MacIver, 2014; Wensveen et al., 2015; Zheng et al., 2016).

Por lo tanto, los macrófagos tisulares adipocitarios participan en procesos de proliferación, remodelación y angiogénesis del tejido adiposo mediante la secreción de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias incluyendo TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12, IL-1 $\beta$ , resistina y MCP-1 (Pecht et al., 2013; Gerriets y MacIver, 2014; Ip et al., 2015; Zheng et al., 2016), las cuales actúan de forma sinérgica y empeoran la disfunción tisular generada por la hipertrofia celular e hipoxia tisular, lo cual provoca que tanto macrófagos como adipocitos, aumenten su patrón secretorio de TNF- $\alpha$ , IL-6 y proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1 (Andersen et al., 2016).

La necrosis adipocitaria secundaria al estado de hipoxia tisular, provoca la liberación de patrones moleculares asociados a daño, tales como ADN de doble cadena, ac. grasos y proteínas de choque térmico, las cuales generan una retroalimentación positiva para la infiltración celular y la producción de IL-2; así como, un aumento de la fagocitosis de los macrófagos activados. Estos estímulos proinflamatorios inducen la activación de las vías quinasas c-jun n-terminal y la formación del inflamosoma por la vía del NF- $\kappa$ B (Wensveen et al., 2015; Zheng et al., 2016).

La obesidad ha sido propuesta como una causa persistente de neutrofilia y se correlaciona positivamente con marcadores de resistencia a la insulina e inflamación sistémica, pero hasta hace poco tiempo se desconocía la capacidad infiltrativa de los neutrófilos al tejido adiposo. Estos se han perfilado como la población leucocitaria más estable, con valor predictivo de la aparición de los componentes dislipídicos del síndrome metabólico. Se dice que un índice neutrófilo/linfocito  $>$  a 1.84, representa una carga proinflamatoria elevada, y a su vez que una disminución significativa del IMC es el predictor independiente de la disminución en los porcentajes de polimorfonucleares séricos (Pecht et al., 2013).

Los linfocitos T identificados por la expresión de CD3, han sido implicados en la inflamación del tejido adiposo aun antes que los macrófagos y cuentan con un rol importante en el desarrollo de resistencia a la insulina. Se ha señalado, que las cuentas de linfocitos totales en pacientes obesos llegan a aumentar entre 15 y 50% del estado basal y se correlaciona con la adiposidad y su distribución corporal. A su vez, la actividad de estas células se encuentra incrementada (Iyer et al., 2010; Pecht et al., 2013).

Las células TCD4 vírgenes por lo general pueden diferenciarse hacia 4 grandes subtipos: Th1, Th2, Th17 y Treg. La polarización de las células CD4 hacia células efectoras obedece al microambiente generado por las citocinas derivadas de la activación de las células dendríticas o macrófagos, por lo cual la relación entre los subtipos celulares está directamente influenciada por las modificaciones de los perfiles de secreción asociados a la obesidad. Otro estímulo que se ha señalado, como extremadamente importante es la potencia de la señalización resultante de la activación del receptor TCR (Iyer et al., 2010; Chatzigeorgiou et al., 2012; Pecht et al., 2013; Ip et al., 2015).

El hallazgo de células Th1 en relación con Th2 en circulación periférica, se encuentra aumentada en pacientes obesos comparados con controles sanos (Iyer et al., 2010; Ip, et al., 2015; Andersen et al., 2016), situación que se repite con los niveles séricos de linfocitos totales, neutrófilos, linfocitos B, TCD4, TCD8 y NK (Wensveen et al., 2015; Rodríguez et al., 2018). Este incremento es un reflejo directo de las células residentes del tejido adiposo donde también se observa este fenómeno (Ip et al., 2015; Rodríguez et al., 2018).

Otro linfocito implicado en la activación de fagocitos son los CD8+ pues se sospecha que el estímulo mediante el cual se inicia el reclutamiento y la activación de los macrófagos, es un incremento de linfocitos citotóxicos CD8+ efectores (Esser et al., 2014).

También se ha reportado un incremento en la presencia de células TH17 en la circulación periférica de pacientes obesos, esta abundancia es esperada puesto que las citocinas diabetogénicas por excelencia tales como IL-1B e IL-6 así como las altas concentraciones de leptina promueven la diferenciación celular hacia Th17. Este grupo celular presenta relevancia en el estado inflamatorio ya que la IL-17<sup>a</sup> influye en la génesis de la resistencia a la insulina por múltiples mecanismos. De forma inicial la IL-17<sup>a</sup> aumenta la secreción de IL-6 e IL-8 generada por los preadipocitos, otro mecanismo de acción se encuentra en la amplificación de lipólisis y la desregulación de la captación de glucosa de los adipocitos, lo cual eleva los niveles séricos de ácidos grasos libres y glucosa (Ip et al., 2015).

Los linfocitos B presentan roles importantes en el desarrollo de la disfunción metabólica, estos son promotores de la resistencia a la insulina mediante la modulación de la función de los linfocitos Th17 por mecanismos dependientes de contacto y secreción de auto-anticuerpos (Chatzigeorgiou et al., 2012; Ip et al., 2015).

## VÍNCULO ENTRE EL TEJIDO ADIPOSO Y EL SISTEMA INMUNE

---

Las interacciones entre el estado nutricional, la función inmunológica y la condición patológica son multifactoriales. Algunos estudios han permitido identificar a los nutrientes interactuar con los receptores tipo Toll de forma similar a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP's) y patrones moleculares asociados a daño (DAMP's), para dar lugar a respuestas inflamatorias inducidas nutricionalmente o metabólicamente (Hotamisligil, 2006). Por lo tanto, las evidencias apuntan a que las alteraciones inmunológicas podrían ser dependientes del estado nutricional (Marti et al., 2002).

El exceso de nutrientes o la privación de estos pueden alterar las respuestas inmunitarias, esta afirmación ha sido corroborada mediante diversos estudios que han correlacionado los perfiles antropométricos y bioquímicos con el estado inmunitario. De la misma forma, numerosos autores han demostrado el impacto que tiene el desbalance energético crónico y los parámetros del síndrome metabólico sobre la inmunidad, particularmente su efecto sobre la proliferación celular, el desarrollo de los fenotipos de subpoblaciones leucocitarias y la disrupción de la integridad de tejidos linfoides y procesos de activación celular (Hulsewe et al., 1999; Lamas et al., 2002; Iyer et al., 2010; Gerriets y Rathmell 2012; Andersen et al., 2016).

Otro factor a tomar en cuenta son los requerimientos de los cofactores, como hierro, vitamina B6, zinc, vitamina C y E, trazas de selenio y algunos aminoácidos, los cuales son catalizadores de reacciones bioquímicas indispensables para la obtención de energía, moduladores de los principales mecanismos antioxidantes y reguladores de la activación o quiescencia celular (Hulsewe et al., 1999).

Las respuestas del sistema inmune innato son coordinadas y reguladas mediante lípidos (Andersen et al., 2016), lo cual nos permite inducir que la cuenta leucocitaria en sangre periférica está correlacionada de forma directa a la cantidad de tejido graso en humanos (Wilson et al., 1997). Hay un gran número de mecanismos inmuno-metabólicos que ligan el estado de obesidad con un aumento periférico de polimorfonucleares y linfocitos (Iyer et al., 2010; Dixon y O'Brien, 2006; Pecht et al., 2013), estos se encuentran asociados con

alteraciones en los perfiles de secreción de adipocinas, variaciones en la organización y composición del tejido linfoide, cambios de composición lipídica de la membrana plasmática, modificaciones en la expresión de receptores (Hotamisligil, 2006; Andersen et al., 2016; Marin-Palma et al., 2017).

Por otro lado, se ha estudiado el rol de los ácidos grasos en la modulación de la respuesta inmune. Sus efectos sobre la integridad estructural y funcional de la membrana celular, los involucra en la transducción de señales y la síntesis de mediadores inmunitarios tales como eicosanoides a partir del araquidonato (Hulsewe et al., 1999; Iyer et al., 2010), señalando a los mediadores lipídicos como los principales iniciadores de la inflamación tisular (Iyer et al., 2010).

El metabolismo de araquidonato y otros ácidos grasos en el tejido adiposo, es un factor importante para la regulación de la producción de cistenil-leucotrienos, prostaglandina E2 y otros eicosanoides derivados de la membrana de macrófagos, los cuales juegan un papel importante en los procesos de lipólisis, lipogénesis, adipogénesis, y almacenamiento de lípidos. De la misma forma, los prostanooides contribuyen a la instalación y la permanencia de las respuestas inflamatorias (Iyer et al., 2010).

Se ha demostrado que las concentraciones elevadas de prostaglandina E1 y E2 inducen disfunción adipocitaria, de forma particular, la prostaglandina E2 genera una disminución en la lipólisis y provoca hipertrofia adipocitaria. Por otra parte, los derivados de los ácidos epóxidos tales como el ácido epoxieicosatrienoico, ácido hidroxieicosatetraenoico u otros ácidos grasos de epóxido incluyendo los omega-3, cuentan con propiedades antiinflamatorias entre las cuales destaca la regulación del tono vascular, mediante la inhibición de la activación del NF- $\kappa$ B, por lo cual cobran importancia como marcador bioquímico, en la valoración del estado metabólico de los pacientes obesos, puesto que son componentes integrales de las lipoproteínas de alta densidad mejor conocidas como HDL (Iyer et al., 2010).

## PERDIDA DE PESO Y DIETA DASH

---

En los párrafos anteriores se han mencionado diversas premisas que ligan al estado nutricional y la ingesta alimentaria con el sistema inmune, por lo tanto, la modulación del peso mediante intervenciones dietarias se convierten en intervenciones eficaces y seguras para el manejo de la obesidad y sus comorbilidades (Forsythe et al., 2008; Gerriets y MacIver, 2014). Existen diversos estudios que sugieren que el deterioro inmunológico

encontrado en la obesidad, puede ser corregido con un adecuado control del peso (Lamas et al., 2002), esto se ha demostrado en estudios clínicos controlados donde se ha observado que una pérdida ponderal y sostenida de peso, puede disminuir las cuentas leucocitarias, así como los marcadores inflamatorios (Dixon y O'Brien, 2006).

El índice de masa corporal (IMC) se ha utilizado como un sustituto del porcentaje total de grasa corporal, por lo tanto, el IMC se ha considerado íntimamente ligado a la cuenta leucocitaria total, ya que el tejido adiposo visceral se asocia con un mayor riesgo metabólico que el tejido adiposo sub-cutáneo (Dixon y O'Brien 2006; Forsythe et al., 2008; Pecht et al., 2013). A su vez, se ha observado en varios modelos animales (incluyendo ratas y primates no humanos), que la restricción calórica frena la acumulación de tejido adiposo en los órganos linfoides y se asocia a un mejor estado inmunológico y mayor longevidad (Lamas et al., 2002; Andersen et al., 2016).

Al saber que, el principal factor involucrado en la pérdida de peso es sin duda alguna la restricción calórica, en distintos estudios que evaluaron intervenciones dietarias, se observó que dietas bajas o muy bajas en calorías y bajas en grasa, presentan un gran impacto sobre un gran número de parámetros inmunitarios, entre los cuales resaltan la proliferación linfocitaria, síntesis de citocinas e incrementos en la actividad fagocítica y de las células NK (De Pablo y De Cienfuegos, 2000; Forsythe et al., 2008).

La dieta DASH ha sido reconocida como uno de los avances más importantes en las ciencias nutricionales. Inicialmente fue recomendada como una de las medidas esenciales para el control de la tensión arterial, de acuerdo con las guías internacionales; sin embargo, actualmente se ha postulado como una herramienta útil en la reducción de peso, así como para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y cáncer, durante la cual el apego a la dieta debe ser constante para maximizar los beneficios en la práctica clínica (Kwan et al., 2013; Padma, 2014; Sakhaei et al., 2018).

Una dieta DASH se calcula con una distribución de macronutrientes aproximada de 56% carbohidratos, 18% de proteínas y 26% de grasas totales, de los cuales el 7% debe ser de grasas saturadas, el 7% de ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) y el 12% de ácidos grasos monoinsaturados (MUFAs). Se enfoca en promover el consumo de macronutrientes de alta calidad, así como de alimentos ricos en proteínas, fibra, potasio, magnesio y calcio (Kwan et al., 2013; Padma, 2014; Bello, 2015; Steinberg et al., 2017).

## METODOLOGÍA

### DISEÑO DEL ESTUDIO

---

Se trató de un estudio, descriptivo, comparativo, longitudinal, en el cual se seleccionaron adultos de entre 18 y 40 años, tanto masculinos como femeninos, que presentaran diagnóstico de sobrepeso u obesidad ( $IMC > 25$ ) con o sin presencia de síndrome metabólico al momento de la selección, obteniendo una muestra de 15 pacientes.

A estos se les realizó una historia clínica exhaustiva, mediciones antropométricas y de composición corporal. Posteriormente se les realizó toma de signos vitales, tales como tensión arterial y frecuencia cardiaca, así como pruebas bioquímicas.

Criterios de exclusión: todo paciente que presentó infecciones, diabetes mellitus 1 y 2, cardiopatías, hepatopatías, padecimientos autoinmunes, nefropatías, enfermedades endocrinas o cáncer, de la misma forma que aquellos candidatos que consumían medicamentos antiinflamatorios, esteroideos o no esteroideos y antibióticos. Finalmente se eliminó a todo paciente que no firmó el consentimiento informado, o bien que durante la duración de la intervención hubiese desarrollado cualquier condición estipulada en los criterios de exclusión o que decidiese abandonar el protocolo.

Las medidas antropométricas ocupadas fueron estatura, peso y circunferencia de cintura (CC), siguiendo el protocolo estandarizado de la Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría, International Society for the Advancement of Kinanthropometry, ISAK 49 (Marfell-Jones et al., 2001).

Posteriormente con el peso y la estatura de cada paciente se calculó el índice de masa corporal (IMC):  $\text{peso (kg)} / \text{estatura (m)}^2$  y en base al resultado se clasificó según los criterios de la OMS (2000) en sobrepeso u obesidad. Finalmente, se midió la circunferencia de cintura a partir del punto medio de la última costilla y la cresta iliaca con una cinta antropométrica que no se estira (SECA 201) (Marfell-Jones et al., 2001).

Se midió la composición corporal con el equipo Inbody720. Se obtuvieron los centímetros cuadrados de grasa visceral, con el cual se obtuvo el diagnóstico de obesidad visceral (TAV incrementado), donde presentar  $\geq 100 \text{ cm}^2$  de TAV diagnosticaba a una persona con obesidad visceral.

En cuanto a las pruebas bioquímicas se obtuvo una muestra de 5 ml de sangre periférica en tubos Vacutainer™ (BD SST). El paciente se presentó en ayunas (12 horas previas) para realizar un perfil lipídico, que incluyó triglicéridos (TG), colesterol de alta densidad (HDL-c), colesterol total (Col.Tot) y glucosa (Glu), utilizando un analizador automatizado de química clínica iKEM. Se ocupó la fórmula de Friedewald para obtener el colesterol de baja densidad (LDL-c).

Para el diagnóstico de SM, se ocupó la definición del Programa Nacional de Educación en Colesterol ATP III: Panel de Tratamiento en Adultos III del Programa Nacional de Educación en Colesterol, modificado para personas hispanas, el cual indica que la presencia de 3 o más de las 5 entidades, diagnóstica a una persona con SM (Tabla 1) (Albornoz y Pérez, 2012).

Se le realizó una toma de tensión arterial por duplicado con un esfigmomanómetro y estetoscopio a cada paciente, siguiendo los lineamientos determinados por la NOM-030-SSA2-1999, para la Prevención, Tratamiento y Control de la Hipertensión Arterial.

Tabla 1. ATPIII Modificado para hispanos.

Criterio	Valores	
Triglicéridos	≥150 mg/dL	
Colesterol HDL	<40 mg/dL	
Glicemia en ayunas	≥100 mg/dL	
Tensión arterial	≥ 130/85 mmHg	
Circunferencia de cintura	Mujeres ≥80 cm	Hombres ≥90 cm

Para realizar el análisis de subpoblaciones linfocitarias se ocupó una muestra de sangre de 5 ml de cada paciente, la cual se combinó con una mezcla de anticuerpos monoclonales específicos conjugados con fluorocromos.

Las combinaciones de anticuerpos ocupadas fueron las siguientes; para obtener porcentajes de linfocitos totales, monocitos y granulocitos se ocupó FITC-anti-CD45/PE-anti-CD14, para linfocitos TCD3+, NK y B se ocupó FITC-anti-CD3/PE-anti-CD16+CD56/PerCP-anti-CD19, en el caso de linfocitos TCD4+, células ayudadoras (TCD4+CD62-) y TCD3+ se requirió FITC-anti-CD4/PE-anti-CD62/APC-anti-CD3 y para obtener linfocitos TCD8+, células citotóxicas (TCD8+CD28-) y TCD3+ se utilizó la combinación de FITC-anti-CD8/PE-anti-CD28/APC-anti-CD3

La tinción de las células se realizó siguiendo la técnica descrita por Nájera et al., 2017, la cual consiste en colocar 100 µl de sangre completa en tubos de polipropileno de 12 x 75 mm y añadir 10 µl de la combinación de anticuerpos, agitarse por 3 segundos en un vortex a baja velocidad y dejar incubar durante 20 min a temperatura ambiente sin exponer a la luz directa. Posteriormente se agrega a cada tubo 2 ml de solución de lisis 1X y se agita en el vortex durante 3 segundos para mezclarse y se deja incubar durante 10 min a temperatura ambiente sin exponer a la luz directa. Al finalizar este periodo de incubación la muestra se centrifuga a una velocidad de 1500 rpm durante 5 min a temperatura ambiente. Una vez centrifugado se aspira el sobrenadante y se añaden 2ml de PBS, se agita durante 3 segundos en el vortex y se centrifuga de nuevo a una velocidad de 1500 rpm durante 5 min a temperatura ambiente. Finalmente se aspira el sobrenadante y se añade 0.5ml de paraformaldehído al 1% con NaN<sub>3</sub> al 0.1%.

Una vez realizada la tinción las muestras fueron adquiridas durante las siguientes 24h. Cabe resaltar que durante este periodo de tiempo los tubos se mantuvieron en refrigeración y oscuridad para mantener la muestra en condiciones óptimas. El análisis de las muestras se realizó en un citómetro de flujo modelo FACSCanto II (BD). De cada muestra se analizaron 10,000 células. La región para el análisis de las subpoblaciones se realizó con Forward-Scatter y FL-3-Scatter, y de las subpoblaciones con gráficas de puntos de dos fluorescencias, utilizando el software FACS Diva (BD).

---

## PLAN DE ALIMENTACIÓN

La intervención fue realizada con un plan de alimentación basado en la dieta tipo DASH con una duración de 8 semanas, ocupando una distribución específica de macronutrientes, 55% de hidratos de carbono, 27% lípidos y 18% de proteínas, sin tomar en cuenta de forma cuantitativa los micronutrientes tales como sodio potasio y calcio. Para lograr una semejanza con los parámetros establecidos de micronutrientes en la dieta DASH, se le entregó a cada paciente una lista de alimentos y se sugirió el apego a estos.

Para elaborar el plan de alimentación individualizado, se plateó como objetivo una reducción de 500g de peso por semana calculando el requerimiento energético total del paciente con una reducción de 500 kcal (Kathleen y Escott-Stump, 2009).

Al momento de seleccionar el tipo de alimento sugerido al paciente, se utilizó el Sistema Mexicano de Equivalentes, para agrupar los alimentos en 9 grupos: verduras, frutas, cereales y tubérculos sin grasa, leguminosas, alimentos de origen animal (con muy bajo o

bajo aporte de grasa), lácteos (leche descremada, semidescremada y entera), aceites y grasas (sin proteína o con proteína) y azúcares. Los gramos de cada alimento seleccionado se transformaron en raciones, de cada uno de los grupos alimentarios y se distribuyeron en 3 comidas principales y dos colaciones.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

---

Para realizar el análisis de los datos se ocupó el programa estadístico SPSS (por sus siglas en inglés; Statal Product and Service Solutions. International Business Machines corporation (IBM), Chicago, Illinois, Estados Unidos. Versión 20 y las comparaciones entre las diferentes variables se consideraron significativas cuándo el valor de  $p < 0.05$ .

Inicialmente se obtuvieron los análisis estadísticos descriptivos básicos tales como media y mediana. Se valoró la distribución de cada variable con la prueba de Shapiro-Wilk, para estimar la normalidad de los datos obtenidos y se realizó una transformación logarítmica en aquellas variables que mostraron una distribución no paramétrica. Posteriormente se realizó una comparación de medias ocupando la prueba T para muestras relacionadas, para valorar si existía una diferencia significativa en las variables estudiadas antes y después de la intervención.

## RESULTADOS

Se analizó una muestra de 15 pacientes antes y después de una intervención con dieta tipo DASH. El 93.3% (n=14) de estos pacientes fueron del género femenino y un 7% (n=1) del género masculino, con una media de edad de  $24.1 \pm 4.4$  años. El 47% (n=7) presentaron sobrepeso y el 53% (n=8) obesidad. Se diagnosticó síndrome metabólico en el 25% (n=2) de los pacientes que presentaron obesidad, lo cual equivale al 13% de la población total, puesto que ningún paciente con sobrepeso integro los 3 criterios de síndrome metabólico requeridos por el ATP III.

En relación a las medidas antropométricas de forma inicial se encontró una media de peso de  $77.3 \pm 14.1$  kg, y un IMC de  $30.8 \pm 4.4$ , de la misma forma se observaron alteraciones en la circunferencia de cintura obteniendo una mediana de  $94 \pm 87.5 - 100.3$  cm. Además, en el análisis de la composición corporal, se realizaron hallazgos de obesidad visceral en el 100% de los participantes pues presentaban mediciones mayores a  $100 \text{ cm}^2$  de grasa visceral (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de medias en antropometría y de composición corporal antes y después de la intervención en el grupo de estudio

Variable	Valor inicial	Valor post intervencion	P
Peso (kg)	77.3±14.1	74.8±14.2	0.000
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30.8±4.4	29.8±4.4	0.000
Circunferencia de Cintura (cm)	94 (87.5-100.3)	88.7 (81.3-99.5)	0.001
Grasa visceral (cm <sup>2</sup> )	145.4 (124.7-206.6)	138.7 (116.4-178.5)	0.000

Nota: los datos incluidos en esta tabla se presentan en media ± desviación estándar y en mediana ± intervalos intercuartilares. Diferencia estadística cuando p<0.05.

Con respecto a las variables bioquímicas de los pacientes se encontró una media de glucosa de 84.2±11.5 mg/dL la cual se encuentra dentro de rangos de normalidad. El perfil de lípidos presenta modificaciones en los niveles séricos de colesterol HDL, el cual se encuentra reducido, presentando una media 32.6±9.8 mg/dL; sin embargo, no se encontraron anomalías en colesterol total que se encuentra con valores de 137(101-147) mg/dL, colesterol LDL con una mediana de 81.6 (55.8-96.4) mg/dL y triglicéridos de 81.6(55.8-96.4) mg/dL. Finalmente se analizaron las cifras de tensión arterial. La cifra media de tensión arterial sistólica encontrada fue de 111.3±10.1 mmHg y una diastólica de 70 (70-80) mmHg (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación de medias en parámetros bioquímicos antes y después de la intervención en el grupo de estudio.

Variable	Valor inicial	Valor post intervención	p
Glucosa (mg/dL)	84.2±11.5	82.3±8.4	0.647
Colesterol total (mg/dL)	137 (101-147)	102 (86-145)	0.216
Colesterol HDL (mg/dL)	32.6±9.8	29.7±12.7	0.506
Colesterol LDL (mg/dL)	81.6 (55.8-96.4)	40.4 (27.2-48.4)	0.020
Triglicéridos (mg/dL)	92.9±32.7	112.6±34.2	0.004
TA sistólica (mmHg)	111.3±10.1	108.3±13.4	0.374
TA diastólica (mmHg)	70 (70-80)	70 (65-80)	0.687

Nota: los datos incluidos en esta tabla se presentan en media ± desviación estándar y en mediana ± intervalos intercuartilares. Diferencia estadística cuando p<0.05.

El primer análisis de células por citometría de flujo, arrojó un porcentaje de linfocitos totales del 30.6±7.2%, para granulocitos del 63.2(57.8-67.3)% y para monocitos la cifra obtenida

fue de 6.4(4.7-8.2)%. En cuanto a linfocitos B su porcentaje fue del 21.1±5.8% y para linfocitos T del 60.7(56.4-66.7)% y linfocitos T cooperadores en 49.8(46.2-51.8)% (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación de leucocitos antes y después de la intervención en el grupo de estudio.

Variable	Valor inicial	Valor post intervención	P
Linfocitos totales	30.6±7.2	23.4±10.9	0.043
Monocitos	6.4 (4.7-8.2)	7.1 (6.5-7.4)	0.444
Granulocitos	63.2 (57.8-67.3)	70.7 (59.5-74.3)	0.104
Linfocitos B	21.1±5.7	11.3±6.8	0.000
Linfocitos T	60.7 (56.4-66.7)	68.9 (68.9-74.9)	0.024
CD4	49.8 (46.2-51.8)	46.6 (44.5-50.6)	0.348
Células NK	16.5±5.3	18.3±9.4	0.349

Nota: los datos incluidos en esta tabla se presentan en media ± desviación estándar y en mediana ± intervalos intercuartilares. Diferencia estadística cuando  $p < 0.05$ .

Después de las 4 semanas de intervención se observó que la media de peso de los participantes disminuyó de 77.3±14.1 a 74.8±14.2 kg, lo cual equivale a una reducción de aproximadamente 3% de la masa corporal total. El 33% de los pacientes lograron una reducción de peso mayor a 5% (n=5) de su masa corporal total, 53%(n=8) redujo su masa corporal menos de un 5% del peso inicial y únicamente el 13%(n=2) no mostro modificaciones tras la intervención.

A pesar de que pareciera ser una disminución pequeña de tan solo de 2.44 kg, se modificó de manera importante el IMC y la circunferencia de cintura de los participantes obteniéndose una media de 30.8±4.4 para IMC y una mediana de 145.4 (124.7-206.6) cm<sup>2</sup> para grasa visceral. Estas reducciones dieron como resultado una disminución de obesidad a sobrepeso en el 13.3% de los pacientes y la normalización del tejido graso visceral en el 7% modificando el IMC a 29.8±4.4 ( $p < 0.000$ ) y la grasa visceral a 138.7(116.4-178.5) cm<sup>2</sup> ( $p < 0.000$ ).

De la misma forma la circunferencia de cintura mostro un decremento de aproximadamente 5 cm tras la intervención disminuyendo de 94(87.5-100.3) a 88.7(81.3-99.5,  $p < 0.001$ ), sin embargo, no logro llegar a la normalidad, es decir <80 cm para mujeres y <90 para hombres.

En cuanto a los parámetros bioquímicos se encontraron modificaciones importantes en el perfil lipídico de los pacientes, se observaron diferencias significativas en los niveles séricos de colesterol LDL y triglicéridos. Los valores correspondientes a colesterol total sérico se cambiaron tras la intervención presentando una disminución de 137(101-147) a 102(86-145) mg/dL. Este patrón se repite para los niveles de HDL los cuales disminuyeron de  $32.6 \pm 9.8$  a  $29.7 \pm 12.7$  mg/dL. El colesterol LDL presentó una reducción tras la intervención pasando de 81.6(55.8-96.4) a 40.4(27.2-48.4) mg/dL ( $p < 0.020$ ), lo cual implica una mejora en el metabolismo de lípidos. Por el contrario, la media de los triglicéridos presentó un aumento unos 20 mg/dL pasando de  $92.9 \pm 32.7$  a  $112.6 \pm 34.2$  mg/dL ( $p < 0.004$ ) (Tabla 3).

A pesar de que, en los valores de glucosa no se encontró una diferencia significativa, durante la intervención se observó una mejoría parcial tras la intervención, en el 60% de los pacientes, disminuyendo la media de  $84.2 \pm 11.5$  a  $82.3 \pm 8.4$  mg/dL.

No hubo diferencias significativas en cuanto a las cifras de tensión arterial, en las cuales se encontró un descenso mínimo equivalente a 3 mmHg para la sistólica, pasando de  $111.3 \pm 10.1$  a  $108.3 \pm 13.4$  mmHg y se mantuvo en  $70 \pm (65-80)$  mmHg para la diastólica (Tabla 3). Sin embargo, en la segunda medición la presencia de SM se redujo a 1.5% y 7% respectivamente puesto que un paciente ya no cumplía el mínimo de criterios para el diagnóstico indicado por la ATP III.

En cuanto al análisis de subpoblaciones leucocitarias por citometría de flujo, se encontró que tanto linfocitos totales como linfocitos B y linfocitos T CD3, presentaron diferencias significativas tras la intervención.

Estos resultados son interesantes ya que parece existir un decremento en los linfocitos totales, como fue evidenciado por los resultados de las biometrías hemáticas. Al realizar la citometría de flujo se encontró una reducción en los linfocitos totales los cuales inicialmente presentaban un porcentaje de  $30.6 \pm 7.2$  la cual se modificó a  $23.4 \pm 10.9\%$  ( $p < 0.043$ ), caso que se repite para los linfocitos B, los cuales al inicio se encontraban en  $21.1 \pm 5.7\%$  y disminuyeron a  $11.3 \pm 6.8$  ( $p < 0.000$ ). Por el contrario, los linfocitos T presentaron un incremento sustancial de 60.7(56.4-66.7) a 68.9(68.9-74.9,  $p < 0.024$ ) (Tabla 4).

Tanto el resto de las células estudiadas mostraron alteraciones casi imperceptibles, modificándose en el caso de los monocitos de 6.4 (4.7-8.2) a 7.1 (6.5-7.4)%, de la misma forma incrementaron las células NK de  $16.5 \pm 5.3$  a  $18.3 \pm 9.4\%$  y granulocitos de 63.2(57.8-67.3) a 70.7(59.5-74.3)% (Tabla 4).

## DISCUSIÓN

Diversos datos epidemiológicos dan sustento a la idea de que la obesidad afecta de forma negativa a la inmunidad y se encuentra asociada con alteraciones de subpoblaciones leucocitarias, sin embargo, los resultados son controversiales para algunos parámetros (Lamas et al., 2002; Andersen et al., 2016).

Al realizar el análisis de los datos obtenidos en la intervención con dieta DASH fue posible observar una relación clara entre las medidas antropométricas, parámetros bioquímicos, la cuenta de linfocitos totales y las subpoblaciones linfocitarias, donde se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la medida obtenida al inicio y tras 4 semanas de seguimiento.

En cuanto a las medidas antropométricas el porcentaje de reducción de masa corporal total media fue de aproximadamente un 3%, este es un hallazgo importante puesto que se ha descrito que se requiere una la disminución del IMC de al menos 5% para lograr una reducción de los porcentajes leucocitarios totales, así como una mejoría en los niveles de triglicéridos (Pecht et al., 2013).

Si bien el comportamiento de los linfocitos totales de la muestra estudiada presento una disminución sostenida a partir del 3% de reducción de masa corporal total; resultados compatibles con los resultados obtenidos por Pecht et al. (2013), Andersen et al. (2016) y Martí et al. (2001), quienes describen que la pérdida moderada de peso, por lo menos 5.4% del peso corporal total en 3 años, reduce los porcentajes de linfocitos totales y los marcadores de inflamación sistémica. En este caso con tan solo 2 meses de intervención se logró una reducción del 3% en el 33% de los pacientes sin embargo aun con un porcentaje menor al descrito por estos autores comenzamos a observar cambios importantes en el porcentaje total de leucocitos.

Otro resultado interesante encontrado al analizar la composición corporal es la manifestación de obesidad visceral en el 100% de los pacientes que fueron sometidos a la intervención, ya que los depósitos intrabdominales, los cuales reciben el nombre colectivo de tejido adiposo visceral, han demostrado ser la fuente predominante de inflamación sistémica crónica de bajo grado y el tejido más importante para el desarrollo de resistencia a la insulina y dislipidemias (Chatzigeorgiou et al., 2012; Wensveen et al., 2015). En nuestro estudio a pesar de que se logró una reducción significativa en las mediciones de la grasa visceral, no se logró disminuir hasta los parámetros de normalidad.

En las pruebas bioquímicas se observó un incremento significativo de 20 mg/dL. de los triglicéridos, acompañado de una reducción significativa de los niveles séricos de colesterol LDL. Esta curiosa modificación del perfil lipídico, puede ser resultado de la distribución de macronutrientes utilizada en la intervención (55% de carbohidratos), pues el estudio realizado por Chiu et al. (2016), demostró que la implementación de una dieta tipo DASH alta en grasas, la cual consistía en cambiar el 10% de los carbohidratos por ácidos grasos monoinsaturados, resultaba en la reducción de los niveles de triglicéridos acompañado de un incremento en los niveles de HDL, sin modificar los valores de LDL, mientras que la dieta DASH con una distribución normal de carbohidratos se asociaba únicamente con la reducción significativa de LDL, como lo encontramos en este estudio.

En cuanto a los resultados obtenidos mediante citometría de flujo, se realizaron hallazgos de reducción en los porcentajes de linfocitos totales y linfocitos B. La importancia de este descubrimiento se resalta por autores como Babio et al. (2013) e Ip et al. (2015), quienes postulan a los porcentajes de linfocitos totales, así como los porcentajes de linfocitos B, como marcadores predictivos para el desarrollo de síndrome metabólico, pues estos presentan una asociación directa con la incidencia de síndrome metabólico, particularmente con la presencia de hipertrigliceridemia, niveles de HDL bajos e hiperglicemia en ayunas.

En nuestros resultados no encontramos una disminución significativa en los valores de glicemia en ayunas tras la intervención, sin embargo 60% de los pacientes lograron mejorar sus valores glicémicos iniciales. Por el contrario, en el caso de los HDL observamos una reducción mínima.

La otra subpoblación linfocitaria donde se encontraron modificaciones fueron los linfocitos T CD3, estos mostraron un incremento sustancial tras la restricción calórica y la pérdida de peso subsecuente. Existe la teoría de que las concentraciones elevadas de ácidos grasos libres en el suero sanguíneo pueden inhibir la señalización linfocitaria, disminuyendo la capacidad de proliferación celular, pues se sabe que la respuesta linfocitaria a diversos mitógenos es menor en animales obesos, comparados con aquellos con peso normal, por lo tanto al disminuir las concentraciones de ácidos grasos libres, incrementa la tasa de proliferación (Babio et al., 2013; Ip et al., 2015). En el presente estudio no fue posible cuantificar la proliferación de los linfocitos T, sin embargo el incremento en el porcentaje de los linfocitos T CD3 observado tras la intervención es un reflejo de la proliferación incrementada de esta estirpe celular.

En conjunto los mecanismos previamente discutidos engloban la relación de la dieta DASH con la mejoría en el estado inflamatorio sistémico, el cual se refleja de forma directa en los perfiles celulares de los leucocitos analizados, así como en los en los marcadores bioquímicos del metabolismo de nutrientes.

## CONCLUSIÓN

En el presente estudio se observó que tanto el índice de masa corporal como la cantidad de tejido graso visceral ejercen efectos directos sobre el sistema inmune afectando principalmente los porcentajes de linfocitos totales y subpoblaciones de linfocitos T y B así como los marcadores bioquímicos de del metabolismo de grasas y carbohidratos como es el caso de los triglicéridos y el colesterol LDL.

Por otra parte también se encontró que estas alteraciones son potencialmente reversibles mediante la reducción de masa corporal total y que a partir de un 3% comenzaron a observarse cambios positivos en las el perfil de lípidos y los porcentajes linfocitarios, tanto totales como específicos.

A pesar de que si se observaron diferencias significativas en el antes y el después de todas las variables antropométricas y de composición corporal no se logró obtener los mismos resultados para las variables bioquímicas. Sin embargo si se observó una mejoría en un gran porcentaje de los pacientes estudiados, particularmente en la glicemia en ayunas lo cual es sugerente de que la intervención realizada si presenta un impacto importante sobre el metabolismo de nutrientes así como sobre el estado inflamatorio del paciente.

Es necesario realizar estudios complementarios con intervenciones similares para estudiar a fondo los mecanismos inmunológicos que dan pie a la mejoría del estado inflamatorio y que confieren efectos protectores sobre el sistema cardiovascular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abete I, Astrup A, Martínez JA, Thorsdottir I, Zulet MA. Obesity and the metabolic syndrome: role of different dietary macronutrient distribution patterns and specific nutritional components on weight loss and maintenance. *Nutrition reviews*. 2010;68(4):214-31.

2. Aguirre RA, Rojas XF, Salas GG. Concentraciones sanguíneas de leptina y adiponectina en escolares después de la implementación del modelo de prevención de obesidad infantil " Póngale Vida". Archivos Latinoamericanos de Nutrición. 2018;68(2).
3. Albornoz R, Pérez I. Nutrición y síndrome metabólico. Nutr clín diet Hosp .2012; 32(3):92-97.
4. Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity. Adv Nutr. 2016;7(1):66-75.
5. Arner P, Spalding KL. Fat cell turnover in humans. Biochemical and biophysical research communications. 2010;396(1):101-4.
6. Babio N, Ibarrola-Jurado N, Bullo M, Martinez-Gonzalez MA, Warnberg J, Salaverria I, et al. White blood cell counts as risk markers of developing metabolic syndrome and its components in the PREDIMED study. PLoS One. 2013;8(3):e58354.
7. Barquera S, et al. Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria: estrategia contra el sobrepeso y la obesidad. 1° ed., Secretaria de Salud, México. 2010
8. Bello A. Dietary Intervention for Dyslipidemia in Human Immunodeficiency Virus Infection. Health of HIV Infected People: Elsevier; 2015. p. 419-39.
9. Blüher M. Adipokines—removing road blocks to obesity and diabetes therapy. Molecular metabolism. 2014;3(3):230-40.
10. Blüher M. Adipose Tissue Dysfunction in Obesity. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2009. 117(6):241-250.
11. Castillo HJL. Cuevas GMJ. Almar GM. Romero HEY, Síndrome metabólico, un problema de salud pública con diferentes definiciones y criterios, Rev Med UV, 2017:17(2), p7-24.
12. Chatzigeorgiou A, Karalis KP, Bornstein SR, Chavakis T. Lymphocytes in obesity-related adipose tissue inflammation. Diabetologia. 2012;55(10):2583-92.
13. Chiu, S., Bergeron, N., Williams, P. T., Bray, G. A., Sutherland, B., & Krauss, R. M, Comparison of the DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet and a higher-fat DASH diet on blood pressure and lipids and lipoproteins: a randomized controlled trial—3. The American journal of clinical nutrition, 2016, 103(2), 341-347.

14. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E et al. Insulin Inhibits Intranuclear Nuclear Factor  $\kappa$ B and Stimulates I $\kappa$ B in Mononuclear Cells in Obese Subjects: Evidence for an Anti-inflammatory Effect?. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(7):3257-3265
15. De Mello V, Kolehmanien M, Schwab U, Pulkkinen L, Uusitupa M. Gene expression of peripheral blood mononuclear cells as a tool in dietary intervention studies: What do we know so far?. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2012;56(7):1160-1172
16. De Pablo M, De Cienfuegos G. Modulatory effects of dietary lipids on immune system functions. *Immunology and Cell Biology*. 2000;78(1):31-39.
17. Dixon J, O' Brien P. Obesity and the White Blood Cell Count: Changes with Sustained Weight Loss. *Obesity Surgery*. 2006;16(3):251-257.
18. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;105(2):141-50
19. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *Journal of Leukocyte Biology*. 2002;68:437-446.
20. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005, 115(5):911-919.
21. Forsythe L, Wallace J, Livingstone M. Obesity and inflammation: the effects of weight loss. *Nutrition Research Reviews*. 2008;21(2):117-133.
22. Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016. Resultados de medio camino. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2016.
23. García Carrizo FJ. Functional effects and related mechanisms of pectin supplementation in the prevention of obesity and associated metabolic alterations. 2015
24. Gerriets VA, MacIver NJ. Role of T Cells in Malnutrition and Obesity. *Frontiers in Immunology*. 2014;5(379).
25. Gerriets VA, Rathmell JC. Metabolic pathways in T cell fate and function. *Trends Immunol*. 2012;33(4):168-73.

26. Gregory SM, Headley SA, Wood RJ. Effects of dietary macronutrient distribution on vascular integrity in obesity and metabolic syndrome. *Nutrition reviews*. 2011;69(9):509-19.
27. Hotamisligil G. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-867
28. Hulsewé K, van Acker B, von Meyenfeldt M, Soeters P. Nutritional Depletion and Dietary Manipulation: Effects on the Immune Response. *World Journal of Surgery*. 1999;23(6):536-544
29. Ip BC, Hogan AE, Nikolajczyk BS. Lymphocyte roles in metabolic dysfunction: of men and mice. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(2):91-100.
30. Iyer A, Fairlie DP, Prins JB, Hammock BD, Brown L. Inflammatory lipid mediators in adipocyte function and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(2):71-82.
31. Jiménez-Talamantes R, Rizk J, Quiles J. Diferencias entre la prevalencia de obesidad y exceso de peso estimadas con datos declarados o por medición directa en adultos de la Comunidad Valenciana. *Nutrición Hospitalaria*. 2017;34:128-33.
32. Kanter R, Caballero B. Global gender disparities in obesity: a review. *Adv Nutr*. 2012;3(4):491-8.
33. Kwan MW, Wong MC, Wang HH, Liu KQ, Lee CL, Yan BP, et al. Compliance with the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(10):e78412
34. Lamas O, Marti A, Martínez J. Obesity and immunocompetence. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2002;56(S3):S42-S45.
35. Marfell-Jones M, Olds T, Stewart A, Stewart-Oaten A, Jones M, Ridder W. International Society for the Advancement of Kinanthropometry. International standards for anthropometric assessment. 2001.
36. Marín-Palma D, Taborda NA, Urcuqui-Inchima S, Hernandez JC. Inflamación y respuesta inmune innata: participación de las lipoproteínas de alta densidad. *Iatreia*. 2017;30(4):423-35
37. Marti A, Marcos A, Martinez JA. Obesity and immune function relationships. *Obesity reviews*. 2001;2(2):131-40.
38. Matía P, Lecumberri E, Calle AL. Nutrición y síndrome metabólico. *Rev. Esp. Salud Publica*. 2007 ; 81( 5 ): 489-505

39. Moreno GM. Definición y clasificación de la obesidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2012;23(2):124-8.
40. Nicolalde TM, Guevara MS, Betancourt SL. Obesidad visceral, razón masa grasa/masa muscular y dislipidemia aterogénica: estudio transversal realizado en Riobamba, Ecuador. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*. 2015;19:140-5.
41. Norma Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2017, Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad. Ciudad De Mexico. 25 de Marzo 2017
42. Obesidad: prevención y manejo de la epidemia mundial. Organización Mundial de la Salud. Geneva. 2000
43. Padma V. DASH Diet in Preventing Hypertension. *Advances in Biological Research*. 2014;8(2):94-6.
44. Parikh R, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012;16(1):7
45. Pecht T, Gutman-Tirosh A, Bashan N, Rudich A. Peripheral Blood Leucocyte Subclasses As Potential Biomarkers Of Adipose Tissue Inflammation And Obesity Subphenotypes In Humans. *Obesity Reviews*. 2013;15(4):322-337.
46. Reue K. Sex differences in obesity: X chromosome dosage as a risk factor for increased food intake, adiposity and co-morbidities. *Physiology & behavior*. 2017;176:174-82.
47. Reyes HJN, Cortés PZ, Cruz AG, Ugalde MCN, Venegas AP, Jiménez CH, et al. Papel del adipocito en la expresión del factor inducible por hipoxia (HIF) asociado a la obesidad. *Neumología y Cirugía de Tórax*. 2011;70(4):261-6.
48. Rivera Dommarco JA, Colchero MA, Fuentes ML, González de Cosío Martínez T, Aguilar Salinas CA, Hernández Licona G, Barquera S (eds.). *La obesidad en México. Estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control*. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública, 2018.
49. Rochlani Y, Pothineni N, Kovelamudi S, Mehta J. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2017;11(8):215-225

50. Rodarte WN, Epidemiología del síndrome metabólico Gac Méd Méx 2009;145(5)384-391
51. Rodríguez C, González M, Aguilar-Salinas C, Nájera-Medina O. Peripheral Lymphocytes, Obesity, and Metabolic Syndrome in Young Adults: An Immunometabolism Study. Metabolic Syndrome and Related Disorders. 2018;16(7):342-349
52. Rodríguez CP, González MC, Aguilar CA, Nájera O. Mecanismos inmunológicos involucrados en la obesidad. Investigación Clínica. 2017;58(2):175-96.
53. Rodríguez-Rodríguez E, Perea J, López-Sobaler A, Ortega R. Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. Nutrición Hospitalaria. 2009;24(4):415-21.
54. Román D.L., Aller R, Bustamante J. Aspectos terapéuticos de la dieta en la hipertensión arterial. NefroPlus 2008; 1(1)39-46
55. Sakhaei R, Shahvazi S, Mozaffari-Khosravi H, Samadi M, Khatibi N, Nadjarzadeh A, et al. The dietary approaches to stop hypertension (DASH)-style diet and an alternative Mediterranean diet are differently associated with serum inflammatory markers in female adults. Food and nutrition bulletin. 2018;39(3):361-76.
56. Sethi JK, Vidal-Puig AJ. Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. Journal of lipid research. 2007;48(6):1253-62.
57. Steinberg D, Bennett GG, Svetkey L. The DASH Diet, 20 Years Later. JAMA. 2017;317(15):1529-30.
58. Sun K, Kusminski C, Scherer P. Adipose tissue remodeling and obesity. Journal of Clinical Investigation. 2011; 121(6):2094-2101.
59. Symonds ME, Sebert SP, Hyatt MA, Budge H. (2009). Nutritional programming of the metabolic syndrome. Nature Reviews Endocrinology. 5(11):604.
60. Terrazas S, Brashear L, Escoto A-K, Lynch S, Slaughter D, Xavier N, et al. Sex Differences in Obesity-Induced Inflammation. Translational Studies on Inflammation: IntechOpen; 2019.

61. Valentino G, Tagle R, Acevedo M. Dieta DASH y menopausia: Más allá de los beneficios en hipertensión arterial. *Rev Chil Cardiol.* 2014; 33( 3 ): 215-222
62. Wellen K, Hotamisligil G. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation.* 2003;112(12):1785-1788.
63. Wensveen F, Valentić S, Šestan M, Turk Wensveen T, Polić B. The “Big Bang” in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. *European Journal of Immunology.* 2015;45(9):2446-2456.
64. Wilson C, Bekele G, Nicolson M, Ravussin E, Pratley R. Relationship of the white blood cell count to body fat: role of leptin. *British Journal of Haematology.* 1997;99(2):447-451.
65. Womack J, Tien PC, Feldman J, Shin JH, Fennie K, Anastos K, et al. Obesity and immune cell counts in women. *Metabolism.* 2007;56(7):998-1004.
66. Zheng C, Yang Q, Cao J, Xie N, Liu K, Shou P, et al. Local proliferation initiates macrophage accumulation in adipose tissue during obesity. *Cell Death Dis.* 2016;7:e2167.