

# **Universidad Autónoma Metropolitana**

## **Unidad Xochimilco**

### **Citocinas en pacientes obesos con y sin síndrome metabólico antes y después de un plan de alimentación basado en la dieta DASH.**

Tesina para obtener el pregrado académico de  
**Licenciado en Nutrición Humana**

Presenta

**Liam Urizen Becerril García**

Matricula: 2152026412

#### **ASESORAS:**

**Dra. Oralia Nájera Medina**

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

**Dra. Paulina Rodríguez López**

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

Ciudad de México, marzo de 2020.

# Tabla de contenido

<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>1</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>3</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>3</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>3</b>
<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>4</b>
<i>Obesidad.....</i>	<i>4</i>
<i>Tejido adiposo e inflamación .....</i>	<i>6</i>
<i>Síndrome Metabólico .....</i>	<i>8</i>
<i>Citocinas.....</i>	<i>10</i>
<i>Patrones alimenticios e inflamación .....</i>	<i>14</i>
<i>Dieta DASH.....</i>	<i>16</i>
<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>17</b>
<i>Toma de medidas antropométricas.....</i>	<i>18</i>
<i>Pruebas bioquímicas y determinación del síndrome metabólico .....</i>	<i>19</i>
<i>Análisis de citocinas .....</i>	<i>20</i>
<i>Plan de alimentación.....</i>	<i>21</i>
<i>Análisis estadístico.....</i>	<i>24</i>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>24</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>30</b>
<b>CONCLUSIÓN .....</b>	<b>33</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>34</b>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México más del 70% de la población adulta presenta exceso de peso (sobrepeso u obesidad). Este problema es considerado como uno de los retos de salud pública más importantes del país, ya que dicho exceso incrementa el riesgo de padecer diversas complicaciones, como enfermedades crónicas no transmisibles u otras enfermedades asociadas (INSP y INEGI, 2018).

Se estima que en nuestro país el 90% de los casos de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son atribuibles al sobrepeso y la obesidad. Asimismo, las patologías cardiovasculares han sido asociadas a la obesidad y son una de las mayores causas de mortalidad alrededor del mundo (Dávila-Torres et al., 2015).

El síndrome metabólico (SM) consiste en una serie de desórdenes o anormalidades metabólicas que en conjunto son considerados factor de riesgo para desarrollar diabetes y enfermedad cardiovascular. Los componentes centrales del síndrome metabólico incluyen: resistencia a insulina, intolerancia a la glucosa, hipertensión, dislipidemia y obesidad central (Lizarzaburu et al., 2013).

Se ha sugerido que el origen desencadenante de dicho síndrome es la obesidad abdominal, estrechamente relacionada con la resistencia a insulina. Dicha relación es mediada a través de adipocinas, reguladores químicos secretados por el tejido adiposo visceral, las cuales favorecen estados proinflamatorios y protrombóticos que a su vez contribuyen al desarrollo de insulinoresistencia, hiperinsulinemia, alteración en la fibrinólisis y disfunción endotelial (Sánchez et al., 2010).

El concepto de inflamación crónica, pero de bajo grado como factor de riesgo para el desarrollo de SM y DM2, está basado en la observación de concentraciones sanguíneas elevadas de marcadores inflamatorios en sujetos con estos padecimientos. Es característico de este estado, un aumento en las citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- $\alpha$ , así como una disminución en las antiinflamatorias como IL-10 en tejido adiposo, sobre todo en el área abdominal (Kolb et al. 2010).

Estas concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- $\alpha$ ) están asociadas al desarrollo de la resistencia a insulina, debido a que su cascada de señalización interfiere con la actividad de la IRS1, una enzima clave en el proceso de señalización de insulina (de Luca y Olefsky, 2008).

Dado que la progresión del síndrome metabólico podría ser mediada a través de la inflamación, encontrar una dieta ideal que apunte a la reducción del estado inflamatorio debiera ser el paso inicial en el tratamiento de dicho problema. La dieta DASH fue originalmente ideada para tratar la hipertensión; sin embargo, también ha demostrado impactar positivamente sobre el control del peso corporal, el perfil lipídico, y marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Por tanto, podría tener un impacto en la inflamación asociada al exceso de peso y el síndrome metabólico (Soltani *et al.*, 2018).

## **JUSTIFICACIÓN**

La obesidad, causada por el consumo de alimentos densamente calóricos, principalmente ricos en azúcares y grasas, así como el sedentarismo, desencadena una serie de procesos fisiopatológicos que desembocan en un estado de inflamación crónica de bajo grado. La constante producción de citocinas proinflamatorias y reducción en la expresión de las antiinflamatorias es característica de este fenómeno y está relacionada a la resistencia a insulina, desencadenante de DM2 y SM.

Se ha observado que los nutrientes cambian la producción y potencia de las citocinas, al tener una influencia sobre concentraciones de moléculas involucradas en la respuesta biológica. La producción de TNF e IL-6, citocinas proinflamatorias de la obesidad con una disminución de las antiinflamatorias como IL-10 en tejido adiposo, resultan interesantes como objeto de estudio después de una intervención con dieta DASH:

El patrón alimenticio conocido como la dieta DASH, gracias a su contenido de antioxidantes, fibra, calcio, magnesio, potasio y otros fitoquímicos, pudiera reducir el estado inflamatorio propio del síndrome metabólico; sin embargo, aún no está claro su impacto sobre las concentraciones de citocinas en pacientes con síndrome metabólico.

Por lo anteriormente expuesto, en el presente estudio se busca determinar el impacto que un plan de alimentación basado en la dieta DASH, sobre las concentraciones de distintas citocinas relacionadas con la inflamación presente en la obesidad y el SM.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Tendrá algún efecto la dieta DASH sobre las concentraciones sanguíneas de citocinas, en pacientes obesos con y sin síndrome metabólico?

## **HIPÓTESIS**

La implementación de una dieta DASH en pacientes obesos con y sin síndrome metabólico mejorará el perfil de citocinas en sangre periférica.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- Determinar el efecto de la dieta DASH sobre las concentraciones sanguíneas de citocinas en pacientes obesos con y sin síndrome metabólico.

## **Objetivos específicos**

- Conocer el estado de nutrición del grupo de estudio.
- Determinar la presencia de síndrome metabólico en el grupo de estudio.
- Determinar las concentraciones de citocinas en el grupo de estudio.
- Identificar los cambios de las concentraciones sanguíneas de citocinas en los sujetos de estudio después de la intervención con dieta DASH.
- Relacionar el estado metabólico con las concentraciones sanguíneas de citocinas en el grupo de estudio.

## **MARCO TEÓRICO**

### **Obesidad**

De acuerdo con la OMS, el sobrepeso y la obesidad son definidos como una acumulación anormal o excesiva de grasa corporal que puede ser perjudicial para la salud. La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial, en la que están involucrados aspectos genéticos, ambientales y de estilo de vida, que condicionan una acumulación excesiva de grasa corporal, causada por un desequilibrio energético entre calorías consumidas y gastadas (Suárez et al., 2017; OMS, 2018).

Los principales factores de riesgo identificados para su desarrollo son la inactividad física, el sedentarismo, la ingesta de alimentos con alta densidad energética o de grandes porciones, el consumo de refrescos y bebidas azucaradas, y una frecuente ingesta de alimentos densamente energéticos entre comidas (Campos et al., 2018).

Para identificar el sobrepeso y la obesidad en adultos, el índice de masa corporal (IMC) es el instrumento utilizado más frecuentemente. Este es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla ( $IMC = \text{kg}/\text{m}^2$ ) y proporciona la medida más útil para el diagnóstico de sobrepeso y obesidad en la población, puesto que son utilizados los mismos puntos de corte para ambos sexos, lo mismo que para adultos

de todas las edades, con excepción de individuos de talla baja. Un IMC  $\geq 25$  determina sobrepeso, y  $\geq 30$  determina obesidad en adultos. En población adulta de talla baja (mujer  $< 1.50$  metros, hombre  $< 1.60$  metros),  $\geq 23$  y  $\geq 25$  (SSA-1998; Dávila-Torres et al., 2015).

Pocas enfermedades crónicas han avanzado de forma tan alarmante alrededor del mundo, como ha ocurrido con la obesidad. Su prevalencia ha incrementado a nivel mundial en las últimas tres décadas y se estima que en 2014 afectó a uno de cada tres adultos (NCD, 2016). Lo que representa un motivo de preocupación para las autoridades de salud, debido a las consecuencias físicas, psíquicas, sociales y económicas que este problema conlleva (Moreno, 2012).

En México la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adultos ha incrementado en las últimas décadas, lo que ha provocado que, actualmente, sea uno de los dos países con mayor prevalencia de obesidad en el mundo. Entre mujeres adultas (20-49 años) la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad incrementó de 34.5% a 70.6% entre 1988 y 2012 (1.5 puntos porcentuales por año) y alcanzó el 76.8% para el 2018; entre hombres adultos ( $\geq 20$  años), incrementó de 60.7% a 69.4% entre 2000 y 2012 (0.7% puntos porcentuales por año) resultando en un 73% al 2018 (Barquera et al., 2013; Shamah et al., 2016; INSP y INEGI, 2018).

Como se ha mencionado, la obesidad se caracteriza por una acumulación excesiva de tejido adiposo (TA). En éste, el excedente de energía consumida es acumulado en forma de triglicéridos, lo cual, provoca un aumento en el tamaño y número de adipocitos. Dicho fenómeno, sumado a otros sucesos asociados al incremento de TA visceral, se relaciona con una alteración de la correcta función del TA, en su capacidad para almacenamiento de grasa, lo que conlleva distintos desórdenes metabólicos, que se vinculan con la resistencia a la insulina (RI) y el síndrome metabólico (SM) (Rodríguez *et al.*, 2017; Suárez et al., 2017).

La obesidad es el principal factor de riesgo modificable que participa en el desarrollo de enfermedades crónicas, como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA) y dislipidemias (Clark y Brancati, 2000). Se estima que el 75% del

total de muertes en México son causadas por enfermedades crónicas no transmisibles (Barquera et al., 2013). Según estimaciones del *Global Burden of Disease Study*, un IMC elevado y factores de riesgo metabólico, como glucosa en plasma y presión sanguínea elevados, están dentro de los cinco principales factores de riesgo para muerte prematura (IHME, 2018).

## **Tejido adiposo e inflamación**

Hace apenas un par de décadas se definía al tejido adiposo (TA) como un tejido con una función esencialmente de reserva, que ofrecía estructura y sostén a los órganos internos, además de actuar como aislante térmico y dinámico, un tejido pasivo y funcionalmente limitado. Actualmente se reconoce su importancia como un órgano activo que participa en la regulación de procesos fisiológicos y patológicos, incluyendo la inmunidad e inflamación (Perez et al., 2011).

El TA es considerado un órgano endocrino con la capacidad de secretar una gran cantidad de sustancias, con efectos directos sobre la cascada de señalización de insulina, sistema fibrinolítico y la pared vascular (Wärnberg et al., 2011). Éste expresa y secreta a la circulación sistémica una creciente lista de hormonas, mediadores inflamatorios y efectores del sistema inmune (proteínas de fase aguda, citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento y componentes de la vía alterna del sistema del complemento) (Calder et al., 2011).

De manera tal, que el TA juega un rol importante en el proceso inflamatorio del cuerpo. Los adipocitos son fuente de citocinas proinflamatorias, dentro de las cuales la interleucina 6 (IL-6) es uno de los factores más importantes que promueven la producción de proteína C reactiva (CRP), una proteína de fase aguda que sirve como indicador de inflamación. Se han encontrado concentraciones significativamente elevadas de ambas proteínas en sujetos obesos, en comparación con sujetos no obesos; asimismo, ha sido reportado en adultos una asociación entre éstas y varios indicadores de obesidad (peso corporal, IMC, CC, grasa corporal y TA visceral) (Park et al., 2005; Lim et al., 2006).



El incremento en grasa abdominal, más que en las extremidades del cuerpo, ha sido asociado con una elevación crónica de las concentraciones circulantes de mediadores inflamatorios, incluidas varias proteínas de fase aguda, citocinas pro y antiinflamatorias, moléculas de adhesión y moléculas protrombóticas. Normalmente el hígado y los órganos linfoides son los sitios de mayor producción de estos mediadores inflamatorios; pero en la obesidad, el TA se convierte en el mayor productor, resultando en un constante medio inflamatorio local y sistémico (Smidowicz et al., 2015).

Por tal motivo, se dice que la obesidad contribuye a la formación de un ambiente proinflamatorio crónico de bajo grado, caracterizado por concentraciones circulantes elevadas de citocinas proinflamatorias, proteínas de fase aguda y moléculas de adhesión, así como bajas concentraciones circulantes de adiponectina (Calder et al., 2011).

Pese a que se ha demostrado que las células adiposas hipertrofiadas producen citocinas y quimiocinas proinflamatorias por sí solas, la infiltración de macrófagos al TA parece ser crucial para la expresión de las mismas en este tejido (Esser et al. 2014). El mayor porcentaje de citocinas proinflamatorias encontradas en la obesidad son secretadas por células inmunes periféricas o residentes del tejido adiposo, particularmente por participación de macrófagos. Las citocinas más características de este proceso son INF- $\gamma$ , IL-1B, IL-6, IL-17, IL-18, IL-22 y TNF- $\alpha$  (Ip et al., 2015).

En sujetos con obesidad, SM y DM2, se ha documentado una infiltración de macrófagos concomitante a la presencia de inflamación en tejidos como hígado, músculo, y TA. Los macrófagos pueden ser clasificados en dos fenotipos: “macrófagos clásicamente activados”, M1, que secretan citocinas proinflamatorias IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ ; y “macrófagos activados por la vía alterna”, M2, que producen citocinas antiinflamatorias como IL-10 y receptor antagonista de IL-1 (IL-1Ra). Además de infiltración de macrófagos al TA, la obesidad causa un cambio del

fenotipo M2 al M1, lo que se ha correlacionado con la RI observada en la obesidad (Rodríguez et al., 2017; Saltiel et al., 2017).

Modelos experimentales *in vitro* han mostrado que miocitos, hepatocitos, adipocitos, así como células endoteliales, responden a la exposición de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6 y IL1 $\beta$ ), con una señalización de insulina disminuida. Puesto que estas citocinas median sus efectos al unirse a sus receptores afines, se ha teorizado que los componentes mediadores de la cascada de señalización deben interferir con la función del receptor de insulina (Calder et al., 2011).

Se han identificado diversas vías que podrían explicar este fenómeno, como es la vía de la quinasa c-Jun N-terminal (JNK) que activa el factor de transcripción nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), las cuales se activan tanto en la obesidad como en la DM2, la activación de estas vías tiene un papel central en promover la inflamación en células hepáticas, musculares, endoteliales y adiposas. Se ha observado que la cascada de señalización desatada por los receptores tipo TOLL, tras ser estimulados por citocinas inflamatorias, activa las quinasas mediadoras I $\kappa$ B, las cuales reducen la capacidad de señalización del substrato receptor de insulina IRS1, una proteína adaptadora de señalización que juega un papel clave en la cascada de señalización que da pie al transporte de glucosa al interior de la célula tras su activación por la acción de la insulina. De esta manera, la sobreexposición celular a las citocinas proinflamatorias conlleva una disminución en la acción de la insulina mediante la obstaculización de la función de la IRS1 (Shoelson et al., 2006; de Luca y Olefsky, 2008).

Así pues, se reconoce que la inflamación crónica de bajo grado presente en la obesidad es el desencadenante de la RI, lo cual resulta, a su vez, fundamental en la fisiopatología del SM (Aguilar-Salinas et al., 2004; Rodríguez et al., 2017).

## **Síndrome Metabólico**

El síndrome metabólico ha sido descrito como una serie de desórdenes o anomalías metabólicas, caracterizados por obesidad visceral, dislipidemia,

hipertensión arterial, resistencia a insulina con o sin alteraciones de la glucemia y un estado proinflamatorio y protrombótico, que en conjunto son consideradas factor de riesgo para desarrollar DM2 y enfermedad cardiovascular (Lizarzaburu et al., 2013).

Desde el año 1988, el Dr. Reaven describió una serie de anormalidades que incluían HTA, DM2 y dislipidemia, a las cuales denominó como “síndrome X”, aquí la RI constituía el principal factor o mecanismo fisiopatológico (Reaven et al. 1993). Originalmente, Reaven y su equipo no incluyeron la obesidad como factor agravante de la RI y del SM; sin embargo, se han descubierto un número creciente de adipocinas, moléculas secretadas por el TA, capaces de afectar la sensibilidad a la insulina (Guzman et al., 2009).

En casos de obesidad de predominio central (adiposidad visceral) las citocinas segregadas por el TA se encuentran en desequilibrio, colocando a la obesidad abdominal como el más importante de los factores de riesgo y componentes del SM (Sánchez et al., 2010). La resistina es una de las citocinas inflamatorias secretadas por el TA de mayor importancia en pacientes con SM, ya que parece tener un papel en la generación de RI a través del efecto inhibitorio de CD36, la proteína transportadora de ácidos grasos 1 (FATP1) y la carboxilasa del acetil-coA. (Ferreira et al., 2015).

Asimismo, la resistina ha demostrado regular la expresión génica de TNF- $\alpha$  e IL-6 a través de NF- $\kappa$ B. El 30% de la IL-6 total que se produce en el cuerpo es secretada por TA visceral; de la misma manera, en este tejido son producidas cantidades significativas de TNF- $\alpha$  factor que, a su vez, regula la producción de IL-6 de manera paracrina (Aguilar-Salinas et al., 2004).

Niveles alterados de diversas citocinas han sido asociados al SM, las cuales provocan una respuesta inflamatoria asociada a la fisiopatología observada en este síndrome. Se ha reportado que pacientes con SM presentaron concentraciones mayores en plasma de IL-6 comparados con pacientes sin SM. Asimismo niveles elevados de TNF- $\alpha$ , IL-18 han sido reportados, tanto en pacientes con SM como en

pacientes con obesidad. También se han identificado en mujeres con SM, con y sin obesidad, niveles bajos de IL-10, una citocina antiinflamatoria. De la misma manera, han sido reportados en estos pacientes niveles elevados de IL-18, la cual, actuando sinérgicamente con IL-12, provoca una respuesta Th1 en linfocitos T con la ulterior producción de IFN- $\gamma$  (Esposito et al., 2003; Fang et al. 2019).

Por otra parte, se ha demostrado que la obesidad produce hipertensión arterial al aumentar la necesidad de una mayor vascularización y volumen sanguíneo circulante, para irrigar el exceso de TA (Mottillo et al., 2010). Solo basta ver los datos epidemiológicos del SM para asegurar la relevancia de la obesidad en el desarrollo de este síndrome. En nuestro país, se ha reportado una prevalencia de SM en pacientes con obesidad del 72.6%, en personas con sobrepeso, del 39.6% y, del 16.2% en sujetos con un IMC menor a 25 kg/m<sup>2</sup> (Aguilar-Salinas y Rojas-Martínez, 2012).

Diversos estudios señalan que la patogénesis del SM tiene múltiples orígenes, pero la obesidad, un estilo de vida sedentario en combinación con una dieta desequilibrada, además de factores genéticos, interactúan claramente para producirlo (Ruano-Nieto *et al.*, 2015). Para estudiar y comprender el comportamiento del SM es necesario abordar el estilo de vida, particularmente el régimen alimentario y la actividad física, además de conocer las teorías metabólicas y fisiológicas que lo sustentan (Castillo-Hernandez *et al.*, 2017).

## **Citocinas**

Las citocinas son un grupo de proteínas y glucoproteínas que actúan como moduladores sistémicos regulando la función inmunitaria e inflamatoria. Son producidas por diversos tipos celulares como linfocitos y macrófagos activados; pero también por neutrófilos, células endoteliales, epiteliales, adipocitos, miocitos y células del tejido conjuntivo (Filella et al., 2002).

Su acción biológica se produce a través de su interacción con receptores de membrana específicos, que desencadenan una cascada de reacciones bioquímicas

en el interior de la célula diana que determina su acción biológica. De esta manera, son responsables de la comunicación intercelular, modulando funciones de proliferación y diferenciación celular, de quimiotaxis, de crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas (Rossio et al., 1999).

Cada una de ellas actúa al inducir o suprimir su propia síntesis o la de otras citocinas o sus receptores, constituyendo una compleja red de interacciones que conecta distintos tipos celulares. Pueden favorecer de manera cinética la acción de otras citocinas o bien, actuar como antagonistas de sus efectos biológicos. También se caracterizan por su capacidad de actuar pleiotrópicamente sobre diversos tejidos y por tener un efecto redundante (Filella et al., 2002).

Las citocinas a estudiar en esta investigación son las siguientes (Filella et al., 2002; Akdis et al., 2011; Fragoso et al., 2014):

#### **IL-2**

La IL-2 es fundamentalmente producida por linfocitos T CD4 y CD8 y, en menor medida, por células dendríticas (CDs) y células natural killer (NK). Es esencial para el desarrollo de células T reguladoras (Treg). Actúa también como factor de crecimiento de células B, estimula la síntesis de anticuerpos, y promueve la proliferación y diferenciación de células NK de modo que aumentan sus funciones citolíticas.

#### **IL-4**

La IL-4 es producida por células Th2, basófilos, mastocitos y eosinófilos. Esta es una citocina pleiotrópica, regula la respuesta inmune frente a alergias, helmintos y otros parásitos extracelulares. Es el mayor estímulo para el desarrollo de células Th2, a la vez que suprime el desarrollo de células Th1 e induce el cambio de isotipo en linfocitos B productores de IgE. Incrementa la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II en células B, regula positivamente receptores de células B, incrementa la expresión de CD23 y prolonga la vida de células B y T.

## **IL-6**

IL-6 es una citocina multifuncional, pleiotrópica involucrada en la regulación de la respuesta inmune, respuesta de fase aguda, hematopoyesis e inflamación. Es producida por células endoteliales, fibroblastos, monocitos y macrófagos en respuesta a diferentes estímulos (IL-1, IL-17, y TNF- $\alpha$ ) durante la inflamación sistémica. En la inmunidad innata, IL-6 dirige la activación y el tráfico leucocitario e induce la producción de proteínas de fase aguda por hepatocitos. También promueve la proliferación de células T, y actúa sobre la supervivencia y diferenciación de las células B, así como la producción en células plasmáticas de IgG, IgA y IgM.

## **IL-8**

La IL-8 es producida por una variedad de células, como monocitos, neutrófilos, macrófagos, linfocitos y células epiteliales y endoteliales, tras la estimulación con IL-1- $\alpha$ , IL-1- $\beta$ , IL-17, TNA- $\alpha$ , o receptores tipo toll (TLR). Las principales funciones de la IL-8 son la activación y reclutamiento de neutrófilos hacia el sitio de lesión o infección. También atrae células NK, T, basófilos ciertas clases de eosinófilos.

## **IL-10**

Es un factor antiinflamatorio importante en la regulación de diversos aspectos de la respuesta inmune. La IL-10 es producida principalmente por monocitos, y células T (principalmente Tr1), células B, NK, macrófagos y CD4. Los mastocitos también producen IL-10, lo cual limita la tasa de infiltración leucocitaria y la inflamación. Esta citocina afecta directamente las funciones de las células presentadoras de antígeno, al regular negativamente la expresión de moléculas de superficie del MHC clase II en macrófagos y monocitos. Asimismo, inhibe la expresión de muchas citocinas proinflamatorias, quimiocinas y sus receptores. Afecta directamente la activación de células T al suprimir CD28 y CD2. Por otra parte, promueve la supervivencia, proliferación y diferenciación de células B e incrementa la producción de IgG.

## **IL-17**

La IL-17A es expresada por células CD4 activadas y células Th17, pero también se ha detectado su expresión en células T CD8 $\gamma\delta$ , NK y neutrófilos. Durante la diferenciación a células Th17, las células T vírgenes deben de ser expuestas a IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-23 y TGF- $\beta$ , antes de expresar niveles máximos de IL-17. Ésta actúa en una gran variedad de células, las cuales responden a su estímulo con la regulación positiva, sobre la expresión de citocinas proinflamatorias, citocinas, quimiocinas, y metaloproteasas. Se ha encontrado que la IL-17A induce IL-6 e IL-8 en fibroblastos. Igualmente, células del epitelio bronquial liberan IL-6 y IL-11 al ser estimuladas por IL-17A; mientras que los monocitos responden secretando TNF- $\alpha$  y IL-1 $\beta$ . Asimismo, se ha visto que IL-17A induce factores estimulantes de colonias como el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1), y metaloproteasas.

## **IFN- $\gamma$**

Tanto las células del sistema inmune innato (ej. células NK, NKT, macrófagos, mielomonocíticas) como las del sistema adaptativo (ej. células Th1, linfocitos T citotóxicos y B) producen IFN- $\gamma$ . Altos niveles de esta citocina son expresados por las células Th1, activando macrófagos para matar microbios, promoviendo actividad citotóxica en otras células, e induciendo apoptosis de células epiteliales en piel y mucosa. Sumado a esta acción en el desarrollo de la respuesta de Th1, IFN- $\gamma$  regula la expresión de MCH tipo I y II. También controla la intensidad de la respuesta inmune al inducir apoptosis de células CD4.

## **TNF- $\alpha$**

Se produce fundamentalmente por monocitos, macrófagos y linfocitos T y células endoteliales. Esta citocina, también llamada linfoxina, es secretada por los linfocitos T activados, destacando por su actividad citotóxica sobre algunos tipos tumorales, en los que produce una necrosis hemorrágica. El TNFR1, un receptor de membrana para TNF- $\alpha$ , induce la muerte celular programada a través de varias proteínas accesorias asociadas al dominio de muerte, las cuales promueven la vía

de apoptosis mediada por caspasas. Además, la unión entre TNF- $\alpha$  y TNFR1 activa el factor de transcripción NF $\kappa$ B; el cual expresa genes involucrados con la síntesis de proteínas relacionadas con la maduración de la respuesta inmune innata, la adaptativa, la inflamación y la autoinmunidad.

## **Patrones alimenticios e inflamación**

Factores relacionados al estilo de vida, en especial la ingesta dietética, han sido señalados como determinantes importantes en la regulación de la respuesta inflamatoria. Por tal motivo, diversos estudios han tratado de examinar la asociación entre la ingesta dietética y distintos marcadores inflamatorios (Flores-Mateo *et al.*, 2013).

La inflamación sistémica puede ser medida a través del uso de varios marcadores, como interleucinas (IL), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y proteína C reactiva (PCR), proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP). CRP y hs-CRP son dos de los marcadores cuya asociación inversa a patrones alimenticios saludables ha sido confirmada en múltiples estudios. El uso frecuente de estos dos marcadores inflamatorios se debe a su bajo costo; sin embargo, existen muy pocos estudios que examinen la asociación de patrones alimenticios y marcadores inflamatorios cuyos análisis resultan más costosos, como podría ser el caso de las IL (Sakhaei *et al.*, 2008; Schwingshackl *et al.*, 2013).

Un ejemplo de esto, es el estudio de 2018 llevado a cabo por Sakhaei y colaboradores, el cual, hasta la fecha de su publicación, era el único estudio observacional que examinó la asociación entre patrones alimenticios y la IL-17A. En dicho estudio, el apego a la dieta mediterránea fue asociado inversamente a IL-17A. Esta interleucina es producida por células Th17 y tiene una acción sobre quimiocinas y citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-1 IL-6, factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos, péptidos antimicrobianos y proteínas de respuesta de fase aguda, IL-17A es, a su vez, un inductor de hs-CRP a través de IL-6 (Sakhaei *et al.*, 2008).



Así pues, se ha observado en estudios transversales que un patrón alimenticio saludable, rico en frutas, vegetales, jitomate, aves, legumbres, té, jugos de frutas y granos enteros, está inversamente relacionado a la inflamación. En contraste, un patrón alimenticio “Occidental”, rico en granos refinados, carnes rojas, mantequilla, carnes procesadas, lácteos altos en grasa, dulces y postres, pizza, papas, huevos, grasas hidrogenadas y bebidas densamente calóricas, está positivamente relacionado con marcadores inflamatorios (Esmailzadeh et al., 2007).

Por otra parte, un aumento en la inflamación se ha observado tras las comidas, en particular con alimentos densamente energéticos y de fácil digestión (hasta 8 h post-ingesta). No obstante, se ha documentado que las cualidades nutricionales de los alimentos tienen una importancia secundaria en la determinación de la magnitud de la inflamación postprandial en comparación con la obesidad. Consecuentemente, se ha documentado que esta respuesta inflamatoria post-ingesta es reversible tras la reducción del peso corporal (O’Keefe et al., 2008; Calder et al., 2011).

Asimismo, se ha reportado que la reducción de peso resulta en la reducción del número de macrófagos del TA, en paralelo con la reducción en la expresión de marcadores inflamatorios, tanto en plasma como en TA de sujetos con obesidad (Bruun et al., 2006). De la misma manera, tras la pérdida de peso corporal se han reportado mejoras en la sensibilidad a insulina, acompañado por un descenso en la expresión de genes proinflamatorios (Esser et al., 2014).

La dieta DASH y la dieta mediterránea son dos patrones alimenticios que han sido calificados como dietas saludables, con efectos favorables sobre el control de peso, perfil lipídico, marcadores del control de glucosa, y riesgo de enfermedades cardiovasculares. Un número limitado de investigaciones observacionales y experimentales, han evaluado la relación entre la implementación de estos patrones alimenticios y marcadores de inflamación. Por ejemplo, la relación inversa entre la dieta mediterránea y la IL-17A. De manera similar, hay evidencia fuerte y consistente de el efecto benéfico de esta dieta en las concentraciones de IL-6 y CRP. Por último, se han encontrado bajas concentraciones de hs-CRP asociadas a una adherencia a la dieta DASH, pese a que no se ha demostrado que este patrón

alimenticio tenga algún efecto en las concentraciones de IL-6 (Sakhaei *et al.*, 2008; Smidowicz *et al.*, 2015).

## **Dieta DASH**

La dieta DASH (DASH: *Dietary Approaches to Stop Hypertension*; en español: enfoques alimentarios para detener la hipertensión) fue desarrollada por el Instituto Nacional Estadounidense del Corazón, los Pulmónes y la Sangre (NHLBI por sus siglas en inglés), para el tratamiento de la hipertensión. Fue creada tomando en cuenta patrones alimenticios cuasi vegetarianos, pertenecientes a poblaciones identificadas con niveles de presión arterial bajos en comparación con el promedio de la población estadounidense (Sacks *et al.*, 1999).

Este es un modelo alimentario caracterizado por una dieta baja en colesterol, grasas saturadas y totales, y recomienda el consumo de frutas y vegetales, granos enteros, nueces, productos lácteos descremados o semidescremados, pescados y pollo. También limita el consumo de carne roja, dulces y bebidas con alto contenido de azúcares. Por su naturaleza, es una dieta rica en magnesio, potasio, calcio, proteínas, fibra y baja en sodio (Ahluwalia *et al.*, 2013). El común denominador que tiene con la dieta tradicional mexicana es la abundancia de vegetales, leguminosas y frutas; por lo que, para ciertos grupos de la población mexicana podría representar una opción viable (Hernández, 2018).

Este patrón alimenticio ha sido reconocido, junto con las dietas vegetarianas y las dietas asociadas a guías alimentarias, como uno de los patrones dietéticos que mejoran la sustentabilidad y son recomendables para reducir la carga de enfermedad asociada con la alimentación (Nelson *et al.*, 2016). Pese a que fue originalmente desarrollado para el tratamiento de la hipertensión, se ha reportado que podría tener un efecto favorable en el manejo del peso, perfil lipídico, marcadores del control de glucosa y de riesgo de enfermedad cardiovascular (Blumenthal *et al.*, 2010; Shirani *et al.*, 2013; Saneei *et al.*, 2014).

Varios de los componentes de esta dieta, de manera aislada, han sido asociados a la disminución de marcadores inflamatorios. Debido a su alto contenido en fibra, granos enteros, frutas, vegetales, legumbres y magnesio, se ha propuesto que la dieta DASH podría tener un papel en la supresión de la inflamación sistémica (Soltani et al., 2018).

La dieta DASH contiene un alto aporte de frutas y verduras, las cuales son ricas en fibra y en antioxidantes. En este sentido, se ha asociado una reducción del 25%-54% en las concentraciones de hs-CRP a un consumo de fibra diaria mayor que 3.3 g/MJ (aprox.  $\geq 27$ g/día en una dieta de 2,000 Kcal) (North et al., 2009). El consumo de magnesio, también ha sido asociado inversamente con concentraciones de CRP (Dibaba et al., 2014).

Mas aun, la dieta DASH tiene un índice glicémico bajo, el cual también ha sido asociado inversamente con la inflamación sistémica. Un meta análisis de 14 estudios, demostró que el consumo de una dieta de baja carga glicémica, se asoció con concentraciones de CRP, aproximadamente  $< 0.5$  mg/dL en comparación con una dieta de alta carga glicémica (Schwingshackl et al., 2013).

En este sentido, el consumo de fibra se ha asociado a una reducción de las concentraciones de IL-6 y TNF $\alpha$ . Ambas citocinas proinflamatorias regulan la producción hepática de CRP. Yunsheng Ma y colaboradores (2008), reportaron un descenso de las concentraciones de IL-6 y TNF $\alpha$  asociado a una dieta alta en fibra, posiblemente debido a una reducción en la glicemia, ocasionada por el alto consumo de fibra.

## **METODOLOGÍA**

La presente investigación consistió en un estudio experimental longitudinal de casos y controles. El periodo de invitación para alumnos y trabajadores de la UAM Xochimilco, así como para sujetos externos a esta institución, fue de septiembre

2015 a enero de 2018, en el cual se llamó a participar mediante carteles distribuidos en las instalaciones de la universidad.

Se seleccionaron adultos jóvenes (18 a 40 años) de ambos sexos con sobrepeso u obesidad, con o sin síndrome metabólico. Los criterios de exclusión fueron: sujetos con enfermedades crónicas, endocrinas, autoinmunes, cáncer, infecciones o mujeres embarazadas, así como sujetos que estuvieran consumiendo medicamentos antiinflamatorios o esteroideos, o antibióticos. Todos aquellos participantes con un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, con o sin síndrome metabólico, fueron seleccionados como casos; sujetos con IMC  $\leq 24.9$  kg/m<sup>2</sup> sin síndrome metabólico fueron seleccionados como controles.

A todos los participantes se les realizó historia clínica, mediciones antropométricas (peso, talla y circunferencia de cintura), toma de presión arterial, pruebas bioquímicas (perfil de lípidos y glucosa en ayunas), así como concentraciones de citocinas séricas antes y después de un plan de alimentación para bajar de peso basado en la dieta DASH.

### **Toma de medidas antropométricas**

Para la evaluación antropométrica se realizaron las siguientes mediciones: talla, peso y circunferencia de cintura, de acuerdo con el protocolo estandarizado de la Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría (*International Society for the Advancement of Kinanthropometry*, ISAK 2006). Para la medición de la estatura se utilizó un estadímetro de la marca SECA (SECA 213). En el caso del peso, la medición fue realizada con el equipo InBody 720. A todos los pacientes se les pidió portar únicamente ropa interior y una bata clínica para este procedimiento. La circunferencia de cintura (CC) se midió en el punto medio de la última costilla y la cresta ilíaca con una cinta antropométrica de acero flexible.

Para la clasificación del estado de nutrición de los participantes se calculó el índice de masa corporal (IMC= kg/m<sup>2</sup>) de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la salud para adultos, mostrados en la Tabla 1 (OMS, 2018).

**Tabla 1** OMS Clasificación del IMC

<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Clasificación</b>
< 18.5	Bajo Peso
18.5 – 24.9	Peso Adecuado
25.0 a 29.9	Sobrepeso
≥ 30	Obesidad ≥30 – 34.9 Obesidad grado 1 ≥35 – 39.9 Obesidad grado 2 ≥ 40 Obesidad grado 3

Fuente: OMS, 2018.

### **Pruebas bioquímicas y determinación del síndrome metabólico**

Para las pruebas bioquímicas los participantes acudieron con previo ayuno de 12h. Se obtuvo una muestra de 6 ml de sangre periférica en tubos Vacutainer; posteriormente se centrifugó durante 30 min a 3,500 rpm para obtener el plasma. El plasma se analizó con el equipo automatizado de química clínica iKEM y se obtuvieron los niveles de triglicéridos (TG), lípidos de alta densidad (HDL-c), glucosa (Glu) y colesterol total (Col.Total). Los niveles de LDL-c fueron calculados mediante la fórmula de Friedewald (Col. Total- (HDL-c+TG/5).

La presión arterial se tomó de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Norma Oficial Mexicana para la Prevención, Tratamiento y Control de la Hipertensión Arterial (SSA, 1999). Ésta se realizó con un esfigmomanómetro, por duplicado.

Para el diagnóstico de síndrome metabólico se utilizaron los criterios establecidos por el Tercer Panel de Tratamiento para Adultos del Programa Nacional de Educación en Colesterol (ATP III) modificados para hispanos (Tabla 2). La presencia de tres o más de estos parámetros elevados indica diagnóstico de SM.

**Tabla 2.** Criterios de la ATP III modificados para hispanos.

<b>Criterio</b>	<b>Valores</b>	
Triglicéridos	≥150mg/dL	
Colesterol HDL	<40 mg/dL	
Presión Arterial	≥130/85 mm/Hg	
Glicemia en ayunas	≥100 mg/dL	
Circunferencia de cintura	Mujeres	Hombres
	≥80cm	≥90cm

Fuente: López y Pérez, 2012.

### **Análisis de citocinas**

Las concentraciones séricas de citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) se determinaron por duplicado usando un kit específico para estas citocinas multiplex (ProcartaPlex), el cual permite medir múltiples analitos de una misma muestra. La técnica utilizada fue la indicada por el fabricante (*R&D Systems a Biotechne Brand, Luminex assay, # lote, L120783*), se explica a continuación:

- a. En un inicio se definió el mapa de la placa, marcando los pocillos que contendrían el standard, la muestra y los que estarían vacíos.
- b. Se agregaron 5 $\mu$ l de la solución con las microesferas magnéticas a cada pocillo usando una pipeta multicanal.
- c. Para el lavado de las microesferas magnéticas se insertó la placa en un soporte magnético, y se esperó 2 minutos, de modo tal que las microesferas se acumularan en el fondo de cada pocillo. El principio de este método es similar al ELISA sándwich de captura, excepto que el anticuerpo de captura está adherido a microesferas en suspensión y no directamente al pocillo.
- d. Se removió el líquido sobrante de los pocillos invirtiendo rápidamente el soporte magnético; se agregaron 150  $\mu$ l del buffer de lavado a cada pocillo y se dejaron durante 30 segundos. Se volvió a invertir la placa para eliminar el buffer de lavado y se quitó el soporte magnético.

- e. Se agregó 25 µl de buffer de ensayo universal a cada pocillo seguido de 25 µl de la muestra de plasma.
- f. Se selló el plato con la cubierta proporcionada en el kit. Y se agitó a 500 rpm por 30 minutos a temperatura ambiente. Tras ser incubado a 4°C durante toda una noche, se agitó a nuevamente por 30 minutos a 500 rpm a temperatura ambiente.
- g. Se volvió a lavar la placa siguiendo lo señalado en el paso d.
- h. Se agregó el anticuerpo monoclonal de captura, 25 µl a cada pocillo. Se incubó durante 30 minutos en un agitador a 500 rpm a temperatura ambiente. Seguidamente se lavó la placa nuevamente.
- i. Se agregaron 50 µl de estreptavidina-ficoeritina (SAPE) que se une a los anticuerpos de detección. Se incubó y se lavo la placa de la misma manera que en el paso anterior.
- j. Por ultimo, se agregaron 120 µl del buffer de lectura a cada pocillo. Se selló el plato con la cubierta proporcionada en el kit y se incubo por 5 minutos en el agitador a 500rpm a temperatura ambiente.
- k. Se removió la cubierta de la placa y se precedió a la lectura. La lectura se realizó en un equipo Luminex200, al igual que el citómetro de flujo, éste utiliza láseres para identificar simultáneamente cada microesfera de acuerdo con su fluorescencia particular (que corresponderá a una citocina) y mide la señal de SAPE (la cantidad de citocina capturada en la superficie de la microesfera). Para el análisis se utilizó el software xPONENT.

### **Plan de alimentación**

El plan de alimentación se prescribió tomando como referencia el patrón de alimentación conocido como dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*). El cual maneja porcentajes de distribución de macronutrientes específicos: Hidratos de carbono, 55%; Lípidos, 27%; Proteínas, 18%. Es característico de este patrón de alimentación tomar en cuenta cantidades específicas de micronutrientes como el sodio, potasio, calcio y magnesio; sin

embargo, en la presente investigación el consumo de estos no fue tomado en cuenta de manera cuantitativa. No obstante, se le sugirió a los participantes optar por opciones de alimentos que cumplieran con las características que este patrón alimenticio posee. A todos los participantes se les entregó una lista con los alimentos recomendados.

Se indagó en hábitos y costumbres alimenticias, tipo de ingesta y consumo calórico promedio particular de cada paciente. El seguimiento del plan de alimentación se realizó a través de consultas subsecuentes, presenciales programadas cada 2 o 3 semanas, según el apego del paciente. La duración final de la intervención fue de 8 semanas.

El requerimiento calórico de cada uno de los participantes se calculó tomando en cuenta un promedio resultante de la suma del gasto energético total (GET = GEB + ETA (6%) + EAF; donde GET: gasto energético total; GEB: gasto energético basal; ETA: Efecto termogénico de los alimentos; EAF: Energía por actividad física) y el consumo calórico de los participantes obtenido mediante el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFC). A la cifra resultante se le restaron 500 kcal correspondientes a una reducción estimada de 500 gr de peso corporal a la semana (Kathleen y Escott-Stump, 2009). El GEB se calculó de acuerdo con las ecuaciones de predicción de la FAO/OMS del 2004 (Tabla 3). Y la EAF se calculó tomando en cuenta los rangos de actividad física estipulados en la Tabla 4.

**Tabla 3.** Ecuaciones de predicción de acuerdo a FAO/OMS.

<b>Sexo</b>	<b>Edad (años)</b>	<b>Energía (Kcal/día)</b>
Masculino	18-30	15.057 (peso en kg) + 692.2
	30-60	11.472 (peso en kg) + 873.1
Femenino	18-30	14.818 (peso en kg) + 486.6
	30-60	8.126 (peso en kg) + 845.6

Fuente: WHO/UNU, 2005.



**Tabla 4.** Rangos de actividad física.

Categoría de actividad	Proporción en % del GEB
Sedentaria	10%
Moderada	11-20%
Activa	21-30%
Muy activa	31-40%

Fuente: Pérez-Lizaur y Marvan-Laborde, 2008.

Una vez establecido el requerimiento calórico de cada participante, se realizó la distribución de esta energía de acuerdo con los porcentajes de macronutrientes específicos para la dieta DASH arriba mencionados. La subsecuente transformación de estos macronutrientes a raciones de alimentos se realizó con base en el Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes (Pérez et al., 2014). Dichas raciones se distribuyeron en tres comidas principales (desayuno, comida y cena) y dos colaciones (matutina y vespertina).

Se pidió a los participantes poner especial atención en el tipo de alimentos elegidos. Los alimentos se recomendaron, de acuerdo con el patrón alimenticio de la dieta DASH, el cual recomienda el consumo de granos enteros, frutas, verduras, pescado, carnes blancas y productos de origen animal bajos en grasa; así como la disminución en el consumo de grasas (Hill et al., 2015; Baker et al., 2016). Para lo anterior se brindó orientación a los participantes sobre los beneficios de la alimentación saludable (p.e. la incorporación de frutas, verduras, granos enteros, etc.), sobre las porciones de los alimentos. Asimismo, se les proporcionaron guías prácticas para seleccionar alimentos apropiados para la dieta; y se les ayudó a elaborar el menú de su plan de alimentación, apegándose a sus hábitos alimentarios y tomando en cuenta los lineamientos de la dieta DASH.

## **Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS Statistics V.22. Se estratificó a la población de acuerdo a IMC (peso normal, sobrepeso y obesidad). Se efectuaron pruebas de normalidad a las variables analizadas. El análisis de diferencia de medias se realizó tomando en cuenta una  $p \leq 0.05$ , para determinar la diferencia estadística entre los parámetros utilizados: perímetro de cintura, tensión arterial, IMC, parámetros bioquímicos, antes y después del plan de alimentación, así como las diferencias entre el grupo control y los casos. Asimismo se corrió la prueba  $t$  para muestras relacionadas para comprobar diferencias entre las medias de las concentraciones de las citocinas arriba mencionadas en pacientes con sobrepeso y obesidad tras las 8 semanas que duró la intervención.

## **RESULTADOS**

Se incluyeron 15 participantes, de entre 18 y 32 años de edad con una media de  $26 \pm 4.6$  años de edad, la población de estudio fue sólo del sexo femenino.

Para el análisis se formaron dos grupos: el grupo control constó de 5 participantes con IMC normal y sin SM, los cuales no llevaron plan de alimentación; y el grupo de estudio; los casos, conformado por 10 participantes con  $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$  a los cuales se les prescribió un plan de alimentación para reducción de peso (Tabla 5).

Analizando las medidas antropométricas de ambos grupos se observó que el grupo control tuvo valores menores para CC, peso e IMC en comparación con el grupo de casos, con diferencias significativas en todos los parámetros mencionados (Tabla 5). Al inicio del estudio el 60% ( $n=9$ ) de las participantes totales, y el 80% ( $n=8$ ) de las participantes con sobrepeso u obesidad, tuvo una CC mayor a la recomendada a su sexo (obesidad central).

**Tabla 5.** Características generales de los casos y controles al inicio del estudio.

<i>Población n=15/ Parámetro</i>	Controles n=5	Casos n=10	p
Edad (años)	27.80±2.7	25.3±5.2	0.251
Peso (Kg)	56±6.6	74.8±15.6	0.025*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22±0.9	30.4±4.9	0.000*
CC (cm)	79 (66.3 – 79.8)	100.25 (84.6-108)	0.019*
Presión sistólica (mmHg)	90 (90 - 99)	110 (100 -120)	0.002*
Presión diastólica (mmHg)	60 (57.5 - 65)	70 (67.5 - 80)	0.014*
Glu (mg/dl)	78.8±5.4	83.8±13.5	0.328
TG (mg/dl)	66.7±13.6	83.7±21.9	0.140
CT (mg/dl)	137.1±29.2	121.3±25	0.294
HDL (mg/dl)	54 (45.5 – 54)	31.52 (27.3 – 35.5)	0.004*
LDL Friedwal (mg/dl)	73.17±29.7	73.17±20.7	1.000

IMC: Índice de Masa Corporal; CC: Circunferencia de cintura; Glu: glucosa; TG: triglicéridos; CT: colesterol total; HDL: colesterol de alta densidad; LDL: colesterol de baja densidad.

En cuanto a las mediciones bioquímicas se encontró que la mayoría de los parámetros estudiados no difirieron entre ambos grupos, con excepción de los TG de los participantes con sobrepeso y obesidad, los cuales fueron levemente mayores que los de las participantes con normopeso, sin ser significativa la diferencia. Las concentraciones de HDL-c fueron significativamente menores en las personas con sobrepeso u obesidad (Tabla 5). En este sentido, es importante mencionar que el 100% (n=10) de las pacientes con sobrepeso y obesidad presentó niveles bajos de colesterol de alta densidad (HDL).

También se encontró que tanto la presión arterial sistólica como la diastólica fueron significativamente más bajas en personas con normopeso, en comparación con las personas con sobrepeso u obesidad (Tabla 5).

En cuanto a las concentraciones de citocinas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna citocina, en particular cuando se analizó entre casos y controles. No obstante, se apreció que el grupo control obtuvo mayores concentraciones en las citocinas IL-8, IL-10 y IL-4, y concentraciones menores de IL-17a e IL-2, comparadas con los casos; sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 6).

**Tabla 6.** Concentraciones de citocinas en casos y controles al inicio del estudio.

<i>Población n=10/ Parámetro</i>	Controles (n=5)	Casos (n=10)	p
TNF $\alpha$ *	9.9 (8.8-13.8)	9.9 (9.6-26.9)	0.438
IFN $\gamma$	49.1 (28.6-70)	49.1 (18.7-76.6)	0.702
IL-6	8 (4.5-31.5)	8 (4.5-18.3)	0.715
IL-8	37.3 (4.3-82.4)	26.6 (6.9-60.1)	0.923
IL-10	3.6 (1.8-5.3)	1.8 (1.8-3.6)	0.936
IL-2	4.9 (4.9-207.2)	9.2 (4.1-9.9)	0.838
IL-17a	9.2 (4.1-25.4)	16.2 (13.3-75.1)	0.944
IL-4	16.2 (13.3-75.1)	13.6 (9.6-34.3)	0.692

TNF- $\alpha$ : Factor de Necrosis Tumoral alpha; IFN- $\gamma$  Interferon gamma; IL: Interleucina. \*todas las citocinas están expresadas en valores de pg/mL

Cuando se realizó el análisis de las variables estudiadas después de la intervención, se encontró que, en la población con sobrepeso, los parámetros antropométricos, IMC, CC y peso, tuvieron una reducción estadísticamente significativa. El mayor

cambio observado fue respecto a la CC, la reducción del perímetro de cintura fue de alrededor de 10 cm, lo que supone una disminución importante de grasa abdominal (Tabla 7).

Por el contrario, los parámetros bioquímicos, así como la presión arterial, se mantuvieron sin cambios aparentes; no obstante, si analizados individualmente, se observó un leve aumento en las concentraciones de HDL-c en el 100% (n=4) de los casos con sobrepeso. Asimismo, todas las participantes presentaron un aumento en los niveles de TG tras 8 semanas con el plan de alimentación, sin diferencia estadística significativa (Tabla 7).

**Tabla 7.** Cambios en indicadores antropométricos, presión arterial y perfil de lípidos en pacientes con sobrepeso y obesidad después de 8 semanas.

<i>Población n=9/ Parametro</i>	Sobrepeso			Obesidad		
	Inicio Sobrepeso (n= 5)	Después de 8 semanas Sobrepeso (n=4)	p	Inicio Obesidad (n= 5)	Después de 8 semanas Obesidad (n=5)	p
<i>Peso (Kg)</i>	63.7±7.9	62.1±9.8	0.025*	85.9±13.3	85.4±12.6	0.472
<i>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</i>	26.6±0.9	25.8±0.6	0.047*	34.3±4.1	34±4.1	0.409
<i>CC (cm)</i>	86.14±11.9	76.4±7.0	0.009*	107.7±8.2	103±5.9	0.085
<i>Presión sistólica (mmHg)</i>	107±12	110±15.8	0.920	110(100-120)	110(100-115)	0.096
<i>Presión diastólica (mHg)</i>	70(60-80)	70(65-80)	0.985	70(70-80)	80(65-80)	0.960
<i>Glu (mg/dl)</i>	85.2±9.8	84.3±11.0	0.242	82.4±17.5	87.5±8.4	0.632
<i>TG (mg/dl)</i>	68(66.5- 98.5)	92.9(72- 131.3)	0.201	84.8±24.3	128.3±50.7	0.127
<i>CT (mg/dl)</i>	113±24.8	118.2±60.6	0.870	129.7±24.8	142.2±43.9	0.514
<i>HDL (mg/dl)</i>	33.5±9.3	36.6±2.2	0.712	31(22.2-37)	35(27.2-36.2)	0.630
<i>LDL Friedwal (mg/dl)</i>	55.8(52- 78.9)	43(31.6- 128.75)	0.378	82.8±19.3	84.1±40.3	0.945

IMC: Índice de Masa Corporal; CC: Circunferencia de cintura; Glu: glucosa; TG: triglicéridos; CT: colesterol total; HDL: colesterol de alta densidad; LDL: colesterol de baja densidad.

Por su parte, el grupo de pacientes con obesidad no presentó ningún cambio con relevancia estadística tras las 8 semanas con el plan de alimentación. No obstante, una reducción en la CC se observó en el 80% (n=4) de los casos, así como un aumento en las concentraciones de HDL-c en el 60% (n=3) de las participantes. Similar a lo observado en las pacientes con sobrepeso, las concentraciones de TG aumentaron en este grupo en el 100% (n=5) de los casos (Tabla 7).

**Tabla 8.** Cambios en concentraciones de citocinas después de 8 semanas, pacientes con sobrepeso y obesidad.

Población n=9/ Parámetro	Inicio			Después de 8 semanas		
	Sobrepeso (n=5)	Sobrepeso (n=4)	p	Obesidad (n=5)	Obesidad (n=5)	p
<i>TNF<math>\alpha</math>*</i>	9.96(9.3-43.6)	9.96(9.96-27.6)	0.370	9.9(9.3-58.84)	9.9(9.3-87.53)	0.374
<i>IFN<math>\gamma</math></i>	49.1(31.7-77.7)	28.4(17.6-489.1)	0.879	43.7(14.6-2731)	49.1(11.7-2701)	0.993
<i>IL-6</i>	15 $\pm$ 13	9.37 $\pm$ 5.3	0.193	9.12 $\pm$ 4.9	13.9 $\pm$ 10.6	0.177
<i>IL-8</i>	36 $\pm$ 31.1	42.2 $\pm$ 5.9	0.905	27.4(6-103.5)	33.9(13.9-166.5)	0.443
<i>IL-10</i>	1.86(1.86-46.5)	1.86(1.86-3.1)	0.402	1.8(1.8-3.6)	1.8(1.8-17.4)	0.374
<i>IL-2</i>	4.9(4.9-31.1)	4.98(4.98-336.5)	0.391	4.9(4.9-1635.7)	4.9(4.9-1187.3)	0.320
<i>IL-17a</i>	9.2(3.3-10.3)	2.6(1.88-7.7)	0.188	9.2(3.4-79.7)	9.2(4.6-149.3)	0.066
<i>IL-4</i>	14.1(11.8-43.2)	10.5(10.5-180.9)	0.622	10.7(4.5-429.7)	10.5(6.2-537.7)	0.498

TNF- $\alpha$ : Factor de Necrosis Tumoral alpha; IFN- $\gamma$  Interferon gamma; IL: Interleucina. \*todas las citocinas están expresadas en valores de pg/mL.

Los cambios en las concentraciones de citocinas de las pacientes con sobrepeso se muestran en la Tabla 8, sin diferencias estadísticas significativas para ningún marcador. No obstante, se observó una reducción de diversas citocinas (IL-6, IL-17A e IL-4). Así como un aumento en las concentraciones de IL-8.

Para el grupo con obesidad, los resultados tampoco rindieron diferencias significativas (Tabla 8). Sin embargo, se observó un aumento en las concentraciones de  $INF\alpha$ , IL-6, IL-8. El aumento de IL-8 se presentó en la mayor parte de los casos estudiados 80% (n=4).

**Tabla 9.** Concentraciones de Citocinas de acuerdo a diagnóstico de SM.

<i>Diagnóstico de SM / Citocina</i>	<i>SI** (n=2)</i>	<i>NO (n=13)</i>	<i>P</i>
<i>TNF<math>\alpha</math>*</i>	58.4(9.9)	9.9 (8.8-10.2)	0.547
<i>IL_6</i>	6.25(4.5)	8.0(4.5-27.5)	0.378
<i>IL_8</i>	88.4 $\pm$ 113.8	35.45 $\pm$ 30.76	0.131
<i>IFN<math>\gamma</math></i>	2711 $\pm$ 3821	44.28 $\pm$ 23.64	0.505
<i>IL_10</i>	2.73 (1.86)	1.86(1.86-3.6)	0.739
<i>IL_2</i>	12.86(4.9)	4.98(4.98-31.1)	0.636
<i>IL_17A</i>	77.3(4.8)	9.2(3.4-9.3)	0.568
<i>IL_4</i>	425.1(7.1)	16.2(10.6-32.1)	0.643

SM: Síndrome metabólico; TNF- $\alpha$ : Factor de Necrosis Tumoral alpha; IFN- $\gamma$  Interferon gamma; IL: Interleucina5

\*todas las citocinas están expresadas en valores de pg/mL. \*\*Solo se muestra el percentil 25

Por otra parte, se encontró que el 6.6% (n=1) de los participantes presentó síndrome metabólico al inicio del estudio. Este caso en particular fue el único que presentó intolerancia a la glucosa (glu= >100mg/dl), a lo largo de la intervención sus niveles de glucosa en sangre, así como su edad, fueron significativamente mayores a los de la media de la población estudiada. No obstante, los niveles de glucosa, de esta paciente, bajaron a normalidad tras las ocho semanas que duró la intervención y por tanto salió de la clasificación de SM.

Al final del estudio se presentó un segundo caso con SM. De manera similar, esta paciente fue la única en presentar niveles elevados de triglicéridos (TG= 212 mg/dL) en el estudio; y su edad fue menor a la media de las participantes (20 años).

Al comparar las concentraciones de citocinas del grupo de pacientes con SM (n=2) y pacientes sin SM (n=13) se encontraron concentraciones mayores de casi todas las citocinas estudiadas, en los pacientes con SM, con excepción de IL-6, la cual fue levemente mayor en pacientes sin SM; no obstante, estas diferencias no fueron significativas (Tabla 9).

## **DISCUSIÓN**

El presente estudio consistió en una intervención con un plan de alimentación para bajar de peso, con una duración de ocho semanas. Previo al inicio del estudio se realizó un corte transversal, para saber el panorama general de la población en cuanto a su antropometría, parámetros bioquímicos y citocinas a nivel periférico.

De esta manera, se encontró una diferencia estadística para todos los parámetros antropométricos, peso, IMC y CC, entre el grupo control y el grupo de estudio. La prevalencia de CC elevada ( $\geq 80$  cm) fue del 80% (n=8); en tanto que una persona (20% n=1) del grupo control tuvo una CC mayor a la recomendada. Estos datos con lo reportado en un estudio de 2014 realizado con académicos y administrativos de la UNAM. En donde se encontró una prevalencia del 60% para CC elevada en mujeres de 20-29 años; sin embargo, la prevalencia reportada de sobrepeso y obesidad fue de solo 35% (de la Cruz, 2018). Esto podría indicar que la obesidad visceral, se empieza a desarrollar incluso antes de que el IMC indique presencia de sobrepeso.

La prevalencia total de CC elevada al inicio de este estudio fue de 66.6% (n=9). Según los datos proporcionados por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición



2016, la prevalencia de obesidad abdominal en mujeres en el grupo de edad de 20-29 años fue de 75%; resultado incluso mayor al aquí reportado (ENSANUT, 2016).

La presión arterial sistólica y diastólica fueron parámetros que también mostraron diferencias significativas al inicio del estudio, observándose valores más altos en el grupo de estudio, en comparación con el grupo control. En un estudio realizado con adolescentes mexicanos (12-16 años) Juárez y colaboradores (2008), reportaron mediante un análisis de regresión múltiple, que la CC y el IMC son las variables que más contribuyeron a la variación en la tensión sistólica y diastólica, respectivamente (Juárez *et al.*, 2008).

En cuanto a los parámetros bioquímicos, el HDL-c fue el único que mostró diferencia significativa entre ambos grupos al inicio de este estudio. Es importante señalar que el 100% (n=10) de las personas con sobrepeso u obesidad presentaron niveles bajos de HDL-c ( $\leq 40$  mg/dL), con una media de 31.5 mg/dl. Es decir, que el 66.6% de la población total en el estudio tuvo valores por debajo de los recomendados para HDL-c. Estos resultados indican una prevalencia aun mayor a la reportada para mujeres mexicanas dentro de este grupo de edad. El estudio CARMELA, publicado en 2014, mostró una prevalencia del 13.1% de HDL-c bajo para mujeres en el grupo de edad de 25-34 años; con una media de 45.6 mg/dl en sujetos con obesidad (Escobedo *et al.*, 2014).

El presente estudio fue diseñado para examinar la dieta DASH en asociación con concentraciones de citocinas. La hipótesis fue que la dieta DASH mejoraría el perfil de citocinas en plasma de pacientes con obesidad o sobrepeso, con y sin síndrome metabólico. Hipótesis que no pudo ser comprobada por los resultados del estudio. Estos no arrojaron ninguna diferencia significativa para cambios en las concentraciones de citocinas en ninguno de los grupos, debido, en parte, a que la mayoría de los resultados fueron encontrados en el límite de detección más bajo para cada citocina, lo cual no permitió hacer un análisis consistente, además la población estudiada fue de una n muy baja.

Este problema en el análisis de resultados de citocinas con límites de detección bajos ha sido previamente reportado. Ferreira y colaboradores (2015), resolvieron dicho problema clasificando a todos los pacientes con niveles de detección en el límite inferior como “indetectables” y a los pacientes con niveles arriba del límite de detección bajo, como “detectables” . Pese a que no se pudieron encontrar cambios positivos significativos en las concentraciones de citocinas en el grupo de estudio, al analizar los resultados se observó que los pacientes con sobrepeso fueron los que presentaron mayores variaciones tras la intervención, tanto de citocinas como de las variables antropométricas. En este estudio se observó una disminución en IL-4, IL-6 e IL-17A y una reducción estadísticamente significativa para los parámetros antropométricos de peso, IMC y CC en los pacientes con sobrepeso, pero no en los obesos.

En el caso de la IL-6, resultados similares han sido previamente reportados en la literatura. Fung y colaboradores (2008), encontraron asociación entre bajas concentraciones de IL-6 y una alta adherencia a la dieta DASH, medida por un cuestionario de frecuencia de consumo (Dash Score) en un análisis prospectivo realizado con mujeres de 35-45 años.

La baja producción de IL-6, podría deberse al aumento en el consumo de fibra y el bajo índice glicémico propio de este patrón alimenticio. Tanto IL-6 como TNF $\alpha$  han sido inversamente asociadas con la ingesta total de fibra, soluble e insoluble, en un estudio prospectivo con 1,952 mujeres de 50-79 años (Ma *et al.*, 2008). Por otra parte, en un estudio de laboratorio, se cultivaron células monocíticas en presencia de concentraciones normales (5.5mmol/l) y elevadas (15mmol/l) de glucosa y manitol. Se observó que la IL-6 secretada, intracelular y el mRNA de IL-6, incrementaron significativamente en presencia de hiperglicemia (Devaraj *et al.*, 2005).

Una reducción en los niveles de IL-6 ha sido asociada a una pérdida de peso, específicamente en el área abdominal. Un estudio aleatorizado que evaluó el impacto de la pérdida total de grasa corporal en la zona abdominal y las concentraciones de CRP e IL-6, en adultos mayores con obesidad y osteoartritis,

confirmó que la pérdida de peso está asociada a una reducción de las concentraciones de CRP e IL-6 (Calder *et al.*, 2011). Asimismo, otro estudio con 60 pacientes sometidos a una pérdida de peso por cirugía bariátrica reportó menores concentraciones de IL-6 y TNF $\alpha$  tras una pérdida de 30% del peso inicial (Beavers *et al.*, 2015).

Asimismo, la IL-17A ha sido inversamente asociada a una mayor adherencia a la dieta mediterránea, un patrón alimenticio que guarda estrechas similitudes con la dieta DASH. Un estudio realizado en niños puertorriqueños con asma reveló que el consumo de granos enteros y vegetales está relacionado a niveles menores de IL-17F, una IL perteneciente a la misma familia que la IL-17A, mientras que el consumo de lácteos altos en grasa o dulces fue asociado a concentraciones mayores de IL-17F; características, ambas, de la Dieta DASH (Han *et al.*, 2015; Royá *et al.*, 2018).

Por otra parte, en este estudio se encontró una prevalencia del 13.3% (n=2) de SM. Los principales componentes del SM con parámetros alterados fueron CC (60%, n=9) y HDL-c (66.6%, n=9). Estos resultados concuerdan con un estudio realizado de 2007 a 2014 con 4,131 mujeres jóvenes, estudiantes de la UNAM y la AUCM, donde se encontró una prevalencia del 12.8% de SM. De manera similar, los componentes del SM alterados con mayor frecuencia en dicha muestra fueron el HDL-c (55%) y la CC (48.8%) (Murguía *et al.*, 2015). Lo cual coloca a la CC y al HDL-c como los principales componentes de SM a tomar en cuenta en la prevención de su desarrollo y detección oportuna.

## **CONCLUSIÓN**

Los hallazgos de este estudio sugieren que una dieta para reducción de peso basada en la dieta DASH tiene efectos positivos para la reducción de peso, sobretodo de obesidad abdominal. En ese sentido, podría resultar benéfica en el control de la inflamación de bajo grado observada en la obesidad; ya que ésta es mayormente asociada al tejido adiposo abdominal.

Pese a que no se encontraron datos significativos en cuanto a citocinas, una importante reducción en concentraciones de citocinas como IL-17A e IL-6 se observó en el grupo que mayores cambios antropométricos mostró. Lo cual nos habla de una posible reducción del perfil inflamatorio atribuible a la dieta DASH. Un estudio con una mayor duración y un mayor número de participantes podría arrojar datos más reveladores en este aspecto.

Uno de los puntos débiles de este estudio fue la falta de herramientas para medir la adherencia a la dieta DASH. Ya que se observó que el grupo de pacientes con sobrepeso tuvo resultados más marcados que el grupo con obesidad. No obstante, se ha demostrado que el apego al plan de alimentación es uno de los factores clave para la efectividad de los planes de pérdida de peso.

## BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar-Salinas, C. A., Rojas, R., Gómez-Pérez, F. J., Franco, A., Olaiz, G., Rull, J. A., & Sepúlveda, J. (2004). El síndrome metabólico: un concepto en evolución. *Gaceta medica de Mexico*, 140(S2), 41-48.
- Ahluwalia, N., Andreeva, V. A., Kesse-Guyot, E., & Hercberg, S. (2013). Dietary patterns, inflammation and the metabolic syndrome. *Diabetes & metabolism*, 39(2), 99-110.
- Akdis, M., Aab, A., Altunbulakli, C., Azkur, K., Costa, R. A., Cramer, R., ... & Frei, R. (2016). Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor  $\beta$ , and TNF- $\alpha$ : Receptors, functions, and roles in diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(4), 984-1010.
- Baker E. A., Barnidge E. K., Schootman M., Sawicki M., Motton-Kershaw F. L. (2016). Adaptation of a Modified DASH Diet to a Rural African American Community Setting. *Am J Prev Med* 51 (6), pp. 967-974.
- Barquera, S., Campos, I., & Rivera, J. A. (2013). Mexico attempts to tackle obesity: the process, results, push backs and future challenges. *Obesity reviews*, 14, 69-78.
- Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, et al. (2010). Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med*. 2010;170(2):126-135.

- Bruun JM, Helge JW, Richelsen B, Stallknecht B. Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E961–7.
- Calder, P. C., Ahluwalia, N., Brouns, F., Buetler, T., Clement, K., Cunningham, K. Marcos, A. (2011). Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *British Journal of Nutrition*, 106(S3), S1-S78.
- Campos NI, Cuevas NL, González CLD, Hernández BL, Shaman LT, González CMT, Rivera DJA. (2018). Epidemiología de la obesidad y sus principales comorbilidades en México. En: Rivera dommarco JA, Colchero MA, Fuentes ML, González de Cosío Martínez T, Aguilar Salinas CA, Hernández Licona G, Barquera s (eds.). 2018. La obesidad en México. Estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública.
- Castillo-Hernandez JL, Cuevas-González MJ, Almar-Galiana M, Romero-Hernández EY. 2017. Síndrome metabólico, un problema de salud pública con diferentes definiciones y criterios. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana*. Vol. 17 no.2 julio-diciembre.
- Clark JM, Brancati FL. (2000) The challenge of obesity-related chronic diseases. *J Gen Intern Med*. 15(11):828-9
- Dávila-Torres J, González-Izquierdo J, Barrera-Cruz A. (2015). Panorama de la obesidad en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*.;53(2):240-9.
- de Luca C & Olefsky JM (2008) Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett* 582, 97 – 105.
- Dibaba DT, Xun P, He K. Dietary magnesium intake is inversely associated with serum C-reactive protein levels: meta-analysis and systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:510.
- Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azad- bakht L, Hu FB, Willett WC. Dietary patterns and markers of systemic inflammation among Iranian women. *J Nutr*. 2007;137(4):992-98.
- Esser, N., Legrand-Poels, S., Piette, J., Scheen, A. J., & Paquot, N. (2014). Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 105(2), 141-150.
- Fang X, Wang Y, Chen Y, Ren J, Zhang C. (2019). Association between IL-6 and metabolic syndrome in schizophrenia patients treated with second-generation antipsychotics. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 29 July 2019 Volume 2019:15 Pages 2161—2170

- Ferreira-Hermosillo, A., Molina-Ayala, M., Ramírez-Rentería, C., Vargas, G., Gonzalez, B., Isibasi, A., ... & Mendoza, V. (2015). Inflammatory cytokine profile associated with metabolic syndrome in adult patients with type 1 diabetes. *Journal of diabetes research*, 2015.
- Filella, X., Molina, R., & Ballesta, A. M. (2002). Formación continuada del médico práctico: estructura y función de las citocinas. *Medicina integral: Medicina preventiva y asistencial en atención primaria de la salud*, 39(2), 63-71.
- Flores-Mateo G, Rojas-Rueda D, Basora J, Ros E, Salas- Salvadó J. Nut intake and adiposity: meta-analysis of clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 1346–55.
- Fragoso, J. M., Alarcón, G. V., Morales, S. J., Hernández, O. D. R., & Bello, J. R. (2014). El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) en las enfermedades autoinmunes (EA): biología molecular y genética. *Gaceta médica de México*, 150(4), 334-344.
- Guzman, J. R., Tamayo, M. T., León, R. C., Sinay, I., Gil, J. C., de Loredo, L., ... & Ferreira, S. (2009). Guía ALAD “Diagnóstico, control, prevención y tratamiento del Síndrome Metabólico en Pediatría”. *Rev Asoc Am Diabetes*, 17(1), 16-31.
- Hernandez-Avila M., Romieu I., Parra S., Hernandez-Avila J., Madrigal H., Willett W. (1998). Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Publica Mex* 40 (2), pp. 133-140.
- Hernández Fernández M, Unar Munguía M, Rivera Dommarco. (2018). Hacia un sistema alimentario promotor de dietas saludables y sostenibles En: Rivera-Dommarco JA, Colchero MA, Fuentes ML, González de Cosío Martínez T, Aguilar Salinas CA, Hernández Licona G, Barquera s (eds.). 2018. La obesidad en México. Estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control. Cuernavaca: instituto nacional de salud pública.
- Hill A. M., Harris Jackson K. A., Roussell M. A., West S. G., Kris-Etherton P. M. (2015). Type and amount of dietary protein in the treatment of metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 102 (4), pp. 757-770.
- Hu, F. B. (2002). Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Current opinion in lipidology*, 13(1), 3-9.
- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). (2018). Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. Seattle, WA: IHME
- Secretaría de Salud, el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) y el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (2018). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Presentación de resultados. Consultado el 22 de diciembre de 2019, en: [https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut\\_2018\\_presentacion\\_resultados.pdf](https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf)

- Ip BC, Hogan AE, Nikolajczyk BS. Lymphocyte roles in metabolic dysfunction: of men and mice. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(2):91-100.
- Kathleen L., Escott-Stump S., *Krause Dietoterapia*, 12 ed. (Barcelona, España, 2009).
- Kolb, H., & Mandrup-Poulsen, T. (2010). The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia*, 53(1), 10-20.
- Levy T., Villalpando S., Rivera J., editado por el Instituto Nacional de Salud Pública. Centro de investigación en nutrición y salud. (Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México., 2016).
- Lim S, Jang HC, Lee HK, Kimm KC, Park C, Cho NH. The relationship between body fat and C-reactive protein in middle-aged Korean population. *Atherosclerosis* 2006;184:171–7.
- Lizarzaburu-Robles JC. (2013). Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *An Fac med.* 2013;74(4):315-20
- López A., Pérez R. (2012). Nutrición y síndrome metabólico. *Nutrición Clínica* 32 (3), pp. 92-97.
- Ma, Y., Hébert, J. R., Li, W., Bertone-Johnson, E. R., Olendzki, B., Pagoto, S. L., ... & Griffith, J. A. (2008). Association between dietary fiber and markers of systemic inflammation in the Women's Health Initiative Observational Study. *Nutrition*, 24(10), 941-949.
- Moeller, S. M., Reedy, J., Millen, A. E., Dixon, L. B., Newby, P. K., Tucker, K. L., ... & Guenther, P. M. (2007). Dietary patterns: challenges and opportunities in dietary patterns research: an Experimental Biology workshop, April 1, 2006. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 107(7), 1233-1239.
- Moreno, G. M. (2012). Definición y clasificación de la obesidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(2), 124-128.
- Mottillo, S., Filion, KB., Genest, J., Joseph, L., Pilote, L., Poirier, P., et al. (2010). The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 56, 1113-32.
- NCD Risk Factor Collaboration. (2016). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet.* 2016;387(10026):1377-96.
- Nelson ME, Hamm MW, Hu FB, Abrams SA, Griffin TS. (2016) Alignment of healthy dietary patterns and environmental sustainability: A systematic review. *Adv Nutr.*;7:1005- 25.

- North C, Venter C, Jerling J. The effects of dietary fibre on C-reactive protein, an inflammation marker predicting cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:921e33.
- O'Keefe JH, Gheewala NM & O'Keefe JO (2008) Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol* 51, 249–255.
- OMS, Organización Mundial de la Salud (2018). Obesidad y Sobrepeso. Datos y Cifras. 16 de febrero de 2018. Consultado el 29 de diciembre de 2019, en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:29–35.
- Perez HF, Wood SI, Trayhurn P. (2011). El tejido adiposo y la inflamación asociada a la obesidad: papel de la hipoxia. En: Marcos, A. [Ed.]. (2011). Inmunonutrición: en la salud y la enfermedad. Editorial Médica Panamericana.
- Pérez B., Palacios B., Castro L., Flores I., *Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes*, IV ed. (Ogali, 2014).
- Reaven, G. M. (1993). Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annual review of medicine*, 44(1), 121-131.
- Rodríguez C., MC. G., Aguilar C., Nájera O. (2017). Mecanismos inmunológicos involucrados en la obesidad. *Investigación Clínica* 58 (2), pp. 175-196
- Rodríguez López Carmen Paulina. 2019. Impacto de una intervención sobre algunos parámetros de inflamación en pacientes con sobrepeso u obesidad con y sin síndrome metabólico. TESIS Para obtener el grado de Doctor en Biología Experimental. Universidad Autónoma Metropolitana unidad Iztapalapa. Julio 2019
- Rossio J. L. Cytokines and Nutritional Status: Possible Correlations and Investigations Poos. En M. I., Costello, R., & Carlson-Newberry, S. J. (1999). *Military Strategies for Sustainment of Nutrition and Immune Function in the Field*.
- Ruano-Nieto, CI., Melo Pérez, JD., Mogrovejo Freire, L., De Paula Morales, KR., Espinoza Romero, CV. (2015). Prevalencia de síndrome metabólico y factores de riesgo asociados en jóvenes universitarios ecuatorianos. *Nutr Hosp* 1; 31(4), 1574-81.
- Sacks FM, Moore TJ, Appel LJ, Obarzanek E, Cutler JA, Vollmer WM, et al. A dietary approach to prevent hypertension: a review of the dietary approaches to stop hypertension (DASH) study. *Clin Cardiol* 1999;22:6e10.



- Sakhaei, R., Shahvazi, S., Mozaffari-Khosravi, H., Samadi, M., Khatibi, N., Nadjarzadeh, A., ... & Salehi-Abargouei, A. (2018). 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*, 39(3), 361-376.
- Saltiel AR, Olefsky JM. (2017). Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017 Jan 3;127(1):1-4.
- Sánchez, J. C., López, D. F., Pinzón, Ó. A., & Sepúlveda, J. C. (2010). Adipokines and metabolic syndrome: multiple aspects of a complex pathophysiological process. *Revista Colombiana de Cardiología*, 17(4), 167-176.
- Sánchez, J. C., López, D. F., Pinzón, Ó. A., & Sepúlveda, J. C. (2010). Adipokines and metabolic syndrome: multiple aspects of a complex pathophysiological process. *Revista Colombiana de Cardiología*, 17(4), 167-176.
- Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A, Azadbakht L. (2014). Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(12):1253-1261.
- Schwingshackl L, Hoffmann G. Long-term effects of low glycemic index/load vs. high glycemic index/load diets on parameters of obesity and obesity-associated risks: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:699e706.
- Shamah-Levy T, Ruiz-Matus C, Rivera-Dommarco J, Kuri-Morales P, Cuevas-Nasu L, Jiménez-Corona ME, et al. (2016). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Secretaría de Salud/Intituto Nacional de Salud Pública.
- Shirani F, Salehi-Abargouei A, Azadbakht L. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on some risk for developing type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis on controlled clinical trials. *Nutrition*. 2013;29(7-8):939-847.
- Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793–801.
- Smidowicz, A., & Regula, J. (2015). Effect of nutritional status and dietary patterns on human serum C-reactive protein and interleukin-6 concentrations. *Advances in nutrition*, 6(6), 738-747.
- Soltani, S., Chitsazi, M. J., & Salehi-Abargouei, A. (2018). The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) on serum inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clinical Nutrition*, 37(2), 542-550.

SSA, Secretaría de Salud (1998). NORMA Oficial Mexicana NOM-174-SSA-1998, "Para el manejo integral de la obesidad"

SSA, Secretaría de Salud (1999). Norma Oficial Mexicana (NOM-030-SSA2-1999), para la Prevención, Tratamiento y Control de la Hipertensión Arterial. Última reforma publicada el 24 de marzo de 2009

SSA, Secretaría de Salud (2012). NORMA Oficial Mexicana NOM-043-SSA2-2012, Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación. Publicada el 28 de mayo de 2012 en el Diario Oficial de la Federación. Última reforma publicada el 22 de enero de 2013

Suárez-Carmona, W., Sánchez-Oliver, A. J., & González-Jurado, J. A. (2017). Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Revista chilena de nutrición*, 44(3), 226-233.

Wärnberg J, Romeo J, Marcos A. (2011). Obesidad e inflamación en el adolescente. En: Marcos, A. [Ed.]. (2011). *Inmunonutrición: en la salud y la enfermedad*. Editorial Médica Panamericana.