

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD IZTAPALAPA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

**Impacto de una intervención sobre algunos
parámetros de inflamación en pacientes con sobrepeso u
obesidad con y sin síndrome metabólico**

T E S I S

**Para obtener el grado de
Doctor en Biología Experimental**

P R E S E N T A

M. en Biol. Exp. Carmen Paulina Rodríguez López

DIRECTORA:

Dra. Oralia Nájera Medina

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

ASESORES:

Dra. María Cristina González Torres

Departamento de Ciencias de la Salud, CBS. UAM-Iztapalapa.

Dr. Carlos A. Aguilar Salinas

Departamento de Endocrinología y Metabolismo. INCMNSZ.

Ciudad de México

Septiembre 2019

El Programa de Posgrado en Biología Experimental de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACYT, registro 001481, en el Nivel Consolidado, y cuenta con apoyo del mismo Consejo, clave DAFCYT-2003IMPTNNN0020.

Número de registro de la beca otorgada por

CONACYT: 302029

El jurado designado por la Comisión Académica del Posgrado en Biología Experimental de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana aprobó la Tesis titulada:

“Impacto de una intervención sobre algunos parámetros de inflamación en pacientes con sobrepeso u obesidad con y sin síndrome metabólico”

Que presentó:

M. en Biol. Exp. Carmen Paulina Rodríguez López.

El día 23 de septiembre de 2019

Sinodales

Presidente:

Dr. Francisco J. Alarcón Aguilar

Secretaria:

Dra. Ma. Cristina González Torres

Vocal:

Dr. Julio Cesar Almanza Pérez

Vocal:

Dr. Rafael Bojalil Parra

COMITÉ TUTORAL

DIRECTORA:

Dra. Oralia Nájera Medina

Departamento de Atención a la Salud

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Unidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

onajera@correo.xoc.uam.mx

ASESORES:

Dra. María Cristina González Torres

Departamento de Ciencias de la Salud

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa

mcgt@xanum.uam.mx

Dr. Carlos A. Aguilar Salinas

Departamento de Endocrinología y Metabolismo

Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

caguilarsalinas@yahoo.com

DEDICATORIA

A mis papás, que vivieron conmigo el día a día de este logro, porque siempre están conmigo y yo con ellos. Su presencia es siempre un placer.

Mis hermanas, que nos acompañamos a todos lados y en todo momento, ustedes también siempre van conmigo.

A los señores, María Elena y Mario, por su adopción en todos los sentidos. Por su comprensión y cariño.

A Vane, que es como una hermana para mí, por cada platica y tiempo compartido.

Muy en especial a Rodrigo que mucho de esta etapa de mi vida es gracia a él, por su ánimo, entusiasmo, conocimiento y todo el tiempo compartido en cada jornada de trabajo. Por su apoyo incondicional, sin duda alguna el mejor complemento de mi vida.

Estoy realmente agradecida y me siento profundamente afortunada que
todos ustedes formen parte de mi vida....

AGRADECIMIENTOS

A cada uno de los participantes que formaron parte de este proyecto académico y de vida, que sin su participación este gran logro no hubiera sido posible.

A los pasantes de medicina y a los servicios sociales, quienes fueron un gran apoyo de trabajo y con quienes se entretejió una bonita amistad.

A Magda y a Lili por su apoyo para el uso de la Unidad Composición Corporal y Gasto Energético de la UAM-X, así como el análisis de muestras bioquímicas

Y muy especialmente...

ABREVIATURAS

TA: tejido adiposo	IMC: índice de masa corporal
TAV: TA visceral	TAS: tensión arterial sistólica
TNF- α : factor de necrosis tumoral- α	TAD: tensión arterial diastólica
IL-6: interleucina 6	OMS: Organización Mundial de la Salud
SM: síndrome metabólico	RI: resistencia a la insulina
MME: masa músculo esquelética	DM2: diabetes mellitus tipo 2
AF: actividad física	ECV: enfermedad cardiovascular
SP: sobrepeso	TAS: tejido adiposo subcutáneo
Ob: obesidad	SI: sistema inmunitario
CC: circunferencia de cintura	IgG: inmunoglobulina G
TS: tejido graso subcutáneo	INF- γ : interferón- γ
MG: Masa grasa	IRS-1: receptor de la insulina 1
TG: triglicéridos	BIA: bioimpedancia eléctrica
HDL-c: colesterol de alta densidad	DEXA: densitometría dual de rayos-x
Glu: glucosa	PI: porcentaje de intensidad
Col.Total: colesterol total	CFC: cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos
LDL-c: colesterol de baja densidad	GET: gasto energético total
ATP III: Panel de Tratamiento en Adultos III del Programa Nacional de Educación en Colesterol, por sus siglas en inglés: <i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i> .	GEB: gasto energético basal
HIIT: entrenamiento a intervalos de alta intensidad, por sus siglas en inglés: High-Intensity Interval Training.	Linfocitos NK: linfocitos asesinos naturales, por sus siglas en inglés: natural killer.
	DASH: Enfoques Dietéticos para Detener la Hipertensión, por sus siglas en inglés: Dietary Approaches to Stop Hypertension

RESUMEN

En la última década se ha mostrado claramente que en la obesidad existen alteraciones inmunofenotípicas a nivel de tejido adiposo y sistémicas, causadas por la excesiva e inapropiada activación del sistema inmune, por lo que a la obesidad se ha considerado como un proceso inflamatorio crónico de baja intensidad, el cual juegan un importante papel en la patogénesis y exacerbación de anomalías metabólicas de la obesidad, particularmente de la resistencia a la insulina (RI) y dislipidemias generalizadas, como el síndrome metabólico (SM). Se ha propuesto que para rectificar tanto el problema de la obesidad como sus alteraciones inmuno-metabólicas, se implementen intervenciones basadas en modificaciones en el estilo de vida, principalmente incrementando la actividad física (AF) y la restricción de la ingesta calórica.

El objetivo de la presente investigación fue establecer los cambios después de la implementación de una rutina de actividad física o de un plan de alimentación para reducción de peso, sobre células sistémicas del sistema inmune, y parámetros antropométricos, bioquímicos y de composición corporal, en adultos jóvenes con sobrepeso (SP) u obesidad (Ob), que presentaran o no SM.

A los participantes se les realizó una historia clínica, se les midió estatura, peso y circunferencia de cintura (CC). Con el peso y la estatura, se pudo tener una primera clasificación del estado de nutrición de los participantes (normopeso, sobrepeso u obesidad). También se analizó la composición corporal con ayuda de los equipos Inbody720 y Hologic Wi; con el primero, se obtuvo el peso corporal y el TAV. El TAV permitió obtener el diagnóstico de obesidad visceral, donde presentar

≥ 100 cm² de TAV diagnóstica a una persona con obesidad visceral y ≤ 99 cm² como con TAV normal. Con el equipo Hologic Wi, se obtuvieron los kilogramos de MME y porcentaje y kilogramos de tejido graso subcutáneo (TS y MG, respectivamente). De igual manera, se realizaron pruebas bioquímicas con la ayuda del equipo automatizado iKEM, con el cual se obtuvieron los niveles de triglicéridos (TG), colesterol de alta densidad (HDL-c), glucosa (Glu) y colesterol total (Col.Total). Para los niveles de colesterol de baja densidad (LDL-c) se utilizó la fórmula de Friedewald (Col. Total.- (HDL-c+TG/5). Para la toma de la presión arterial, se utilizaron los lineamientos de la Norma Oficial Mexicana (NOM-030-SSA2-1999), para la Prevención, Tratamiento y Control de la Hipertensión Arterial. Se realizó con un esfigmomanómetro por duplicado.

El diagnóstico de SM se realizó de acuerdo con los criterios del Programa Nacional de Educación en Colesterol (ATP III: Panel de Tratamiento en Adultos III del Programa Nacional de Educación en Colesterol [por sus siglas en inglés: *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*]) modificado para personas hispanas. Por último, se obtuvieron los porcentajes de las subpoblaciones linfocitarias (linfocitos totales, monocitos, granulocitos, linfocitos TCD3+, TCD4+, TCD8+, NK, B, células ayudadoras (CD4+CD62-), citotóxicas (CD8+CD28-), células de memoria (CD45RO+) y vírgenes (CD45RA+), tanto de TCD3+ como de TCD4+).

Cuando se obtuvieron los datos mencionados previamente se inició el periodo de intervención durante dos meses. Éste consistió de una rutina de actividad física o de un plan de alimentación para reducción de peso. Al finalizar este periodo se realizaron de nuevo todas las mediciones. La etapa de

entrenamiento estuvo basada de una adaptación del entrenamiento a intervalos de alta intensidad (HIIT, por sus siglas en inglés: High-Intensity Interval Training), mientras que el de plan de alimentación, se realizó con base en la dieta Enfoques Dietéticos para Detener la Hipertensión (DASH, por sus siglas en inglés: Dietary Approaches to Stop Hypertension).

Entre septiembre de 2015 y enero de 2017 se incluyeron en la investigación un total de 169 personas con una edad media de 26.4 ± 6.8 años, de los cuales 120 fueron mujeres (71%) y 49 hombres (29%); 34 presentaron un índice de masa corporal (IMC) normal (20%), 82 sobrepeso (49%) y 53 obesidad (31%). Se observó que conforme aumentó el IMC y estuvo presente el TAV incrementado, todas las variables antropométricas, de composición corporal y bioquímicas, se alteraron negativa y significativamente.

La prevalencia de SM fue de 28% (n=45). Además, se encontró que las personas con SM tuvieron las cifras más altas significativamente en CC, TAV, kilogramos de MME y MG en relación con los sujetos sin SM. También, hubo correlación positiva entre TAV y MME, tanto en personas con SM como en ausencia de SM; siendo la correlación más fuerte entre personas que presentaron SM.

Con respecto a las subpoblaciones leucocitarias, se encontró que los linfocitos totales aumentaron significativamente conforme lo hacia el IMC y estaba presente el SM y el TAV incrementado, en cambio los granulocitos y linfocitos NK por sus siglas en inglés: natural killer) disminuyeron significativamente conforme lo hacia el IMC y estaba presente el SM y el TAV incrementado. En el análisis de las células con funciones efectoras, no se encontraron diferencias estadísticas cuando se les analizó de acuerdo al IMC, SM o TAV. También se observó que las células

de memoria totales (TCD3+CD45RO+) y las células TCD4+ incrementaron significativamente conforme al IMC y a la presencia de TAV incrementado. En cambio, las células vírgenes de TCD3+ (TCD3+CD45RA+) presentaron una tendencia a disminuir conforme al IMC y a la presencia de TAV incrementado.

Cuando se analizaron todas las subpoblaciones linfocitarias de acuerdo con la presencia o no de SM, no se pudieron encontrar diferencias; sin embargo, cuando se unieron las variables de SM y TAV, se pudo observar que los linfocitos totales, células de memoria (TCD3+CD45RO+) y TCD4+ estuvieron incrementados y los granulocitos disminuidos en pacientes con SM y TAV incrementado en relación con pacientes con SM y TAV normal, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Al realizar distintos modelos de regresión lineal en personas con SM, se observó que los monocitos y los linfocitos NK correlacionaron negativamente con el TAV, la MG y la MME. Cuando se seleccionó a los pacientes con SM, que además presentaron TAV incrementado, sólo se encontró diferencia significativa entre monocitos y MME.

De las 169 personas que se incluyeron en la presente investigación, se conformaron los dos grupos de intervención: el de actividad física (n=37) y de plan de alimentación (n=59). Después de la intervención con AF, se observó que los participantes estuvieron trabajando con un $54 \pm 10.6\%$ de su nivel máximo durante los 2 meses, donde el nivel más bajo fue de $46 \pm 13\%$ en la semana 1 y el más alto en la semana 6 ($61.9 \pm 10\%$). En cuanto a las variables bioquímicas, se pudo observar aumento significativo de TG; sin embargo, cuando se analizó a cada uno de los participantes se pudo notar que los TG, la glucosa, el colesterol LDL y el total aproximadamente en el 62% de los participantes bajaron $27 \pm 12.6\%$ y el HDL-c en

el 52% de las personas aumentó $20\pm 10\%$ (datos no mostrados), sin verse reflejados estos datos en el análisis por grupo. En relación con las medidas antropométricas y de composición corporal, sólo la CC disminuyó estadísticamente; el TS, MG y MME mostraron cambios muy mesurados. Asimismo, se observó que una persona con obesidad pasó a SP, 2 con SP a peso normal y 2 personas con TAV incrementado pasaron a normalidad.

En relación a las subpoblaciones linfocitarias, se encontró que los linfocitos totales, los linfocitos TCD3+ y TCD8+, disminuyeron, y granulocitos y células vírgenes (TCD3+CD45RA+) aumentaron significativamente. No se encontraron cambios en células ayudadoras y citotóxicas. Además, se presentó movimiento linfocitario diferencial de acuerdo al IMC, donde los linfocitos totales, TCD3+ y TCD8+ disminuyeron, y los monocitos y linfocitos TCD3+CD45RA+ aumentaron significativamente en personas con SP. En personas con obesidad, los linfocitos totales disminuyeron y granulocitos incrementaron significativamente.

Con respecto a las correlaciones parciales estadísticamente significativas de los cambios (Δ) entre células leucocitarias en relación a los Δ en las distintas variables, se encontró que el Δ a nivel periférico de granulocitos y linfocitos TCD8+ correlacionó negativamente con los Δ en la CC; así como, los linfocitos TCD8+ positivamente con Glu y LDL-c. Los Δ de las células totales vírgenes (TCD3+CD45RA+) correlacionaron positivamente con los de Col. Total y LDL-c, y los Δ de las células TCD4+CD45RA+ correlacionaron negativamente con los Δ de TS y MG.

Por otro lado, las personas que participaron en la intervención de plan de alimentación para reducción de peso, el 49% (n=29) presentaron un IMC normal, el

24% (n=14) SP y el 27% (n=16) Ob. Sólo se encontró una prevalencia de 13% (n=4) de SM.

Después de la intervención no se pudieron encontrar cambios significativos en las variables bioquímicas; sin embargo, cuando se analizó a cada uno de los participantes se pudo notar que en promedio los TG, la Glu, el Col. Total y el LDL-c en el 51% de los participantes, bajaron $31.3 \pm 15\%$ y el HDL-c en el 56%, aumentó $6.9 \pm 4.4\%$. En relación con las medidas antropométricas y de composición corporal, se encontró que la CC, el TS, la MG y el TAV disminuyeron significativamente

Con respecto a las células leucocitarias, después de la intervención se observó que los linfocitos totales y las células dobles positivas de TCD4+ (TCD4+CD45RO+CD45RA+) disminuyeron; mientras que los linfocitos TCD3+ aumentaron. También se encontró movimiento diferencial de las subpoblaciones linfocitarias de acuerdo al IMC, donde los linfocitos totales disminuyeron y los granulocitos aumentaron en personas con SP. En personas con obesidad, se presentó una disminución de los linfocitos TCD4+CD45RO+CD45RA+ y un incremento de linfocitos TCD3+ y TCD4+CD45RO+, siendo todos estos cambios estadísticamente significativos.

En relación con las correlaciones parciales estadísticamente significativas de Δ observados entre las células leucocitarias y las distintas variables, se encontró que el Δ de monocitos correlacionó negativamente con los Δ en la tensión arterial diastólica (TAD), pero positivamente con los Δ en el TS, así como los Δ de los linfocitos NK con los TG. También se encontró correlación negativa de los Δ de linfocitos TCD4+ ayudadores (TCD4+CD62-) y linfocitos TCD4+ de memoria (TCD4+CD45RO+), con los cambios de CC y glucosa, respectivamente. Por último,

se encontró correlación positiva de los Δ de linfocitos TCD8+ citotóxicos (TCD8+CD28-) con Δ de TS, y de los Δ de TCD4+CD45RA+ con Col.Total, LDL-c y CC.

A manera de conclusión se puede decir que el aumento del TAV y la MME en pacientes con sobrepeso u obesidad, son factores importantes que influyeron en la presencia de SM; así como, causantes de cambios inmunológicos a nivel periférico que podrían tener compatibilidad con la presencia de un proceso inflamatorio crónico, y que la implementación de la modificación del HIIT como del plan de alimentación provocaron cambios positivos en las variables estudiadas, sobre todo en relación a la células inmunes. Todos estos hallazgos sugieren, que ambas intervenciones tienen un impacto sobre la recuperación del proceso inflamatorio presente en personas con sobrepeso y obesidad, reflejándose estos cambios en un mejor estado de salud de los participantes.

ABSTRACT

In the last decade it has been demonstrated that obesity entails adipose tissue immunophenotypic and systemic alterations, which are caused by the excessive and improper activation of the immune system. On that basis, a low-intensity chronic inflammatory process has been identified in the case of obesity as playing an important role in pathogenesis and the exacerbation of the metabolic anomalies of obesity, most notably in the cases of insuline resistance and generalised dyslipidemias like metabolic syndrome (MS). Therefore, it has been proposed that in order to tackle obesity and its associated immunometabolic alterations, interventions based on lifestyle modifications should be implemented, mainly those regarding increased physical activity and caloric restriction.

The objective of this thesis was to analyse the changes in some systemic cells of the immune system together with changes in anthropometric, biometric and body composition measurements after the implementation of either a physical activity routine or a weight loss diet plan in young adults with overweight (OW) and obesity (Ob) either presenting MS or not.

A medical history and weight, height and waist circumference (WC) measurements were obtained from each patient. A first classification of the patients' state of nutrition was developed using weight and height measurements (normal weight, overweight or obesity). In addition, body composition was analysed using the Inbody720 and the Hologic Wi equipments. The Inbody720 was used to measure body weight and visceral adipose tissue (VAT), which allowed diagnose

visceral obesity: presenting ≥ 100 cm² of VAT would mean a visceral obesity diagnosis whereas ≤ 99 cm² would be a normal VAT diagnosis. The Hologic Wi equipment was used to measure the SMM in kilograms and the percentage and kilograms of subcutaneous adipose tissue (ST and AM respectively).

Biochemical tests were developed using the automatized iKEM equipment, obtaining triglyceride (TG), high-density cholesterol (HDL-c), glucose (Glu) and total cholesterol levels. The Friedewalt formula was used in order to obtain low-density cholesterol (LDL-c) levels (Total. Col. – (HDL-c+TG/5). Blood pressure was obtained complying with the Mexican Official Norm (NOM-030-SSA2-1999) standards for the prevention, treatment and control of hypertension and using an sphygmomanometer through duplication.

The diagnosis of MS was obtained according to the National Cholesterol Education Program (ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) adjusted to hispanic people. Finally, the percentages of some lymphocytic subpopulations (total lymphocytes, monocytes, granulocytes, TCD3+, TCD4+, TCD8+, NK, and B lymphocytes, helper cells (CD4+CD62-), cytotoxic (CD8+CD28-), memory cells (CD45RO+) and naïve cells (CD45RA+) for TCD3+ and TCD4+) were obtained.

While obtaining the above-mentioned data, a two-month intervention was undertaken, conducting either a physical activity routine or a weight-loss diet plan. By the end of the intervention period, all the afore-mentioned measurements were obtained again. The training stage was conducted through an adaption of the High-Intensity Interval Training (HIIT) while the diet plan was based on the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet.

From September 2015 to January 2017, a total of 169 people averagely aged 26.4 ± 6.8 years, participated in the research. 120 participants were women (71%) and 49 were men (29%). 34 participants (20%) presented a normal Body Mass Index (BMI) while 82 participants presented overweight. It was observed that as the BMI increased along with increased VAT, all the anthropometric, body composition and biochemical variables suffered significant negative alterations.

In turn, the prevalence of MS was of 28% (n=45) and people with MS had the most highly significant numbers in WC, VAT, SMM and AM in relation to those subjects without MS. In addition, there was a positive correlation between VAT and SMM in people with and without MS, which was the strongest correlation among people with MS.

Regarding leukocytic subpopulations, this research found that total lymphocytes increased significantly as BMI and VAT increased and MS was present. In turn, natural killer (NK) granulocytes and lymphocytes decreased significantly as BMI decreased, VAT increased and MS was present. In the analysis of effector cells no statistical differences were found when analysed in relation to BMI, MS or VAT. Also, it was observed that total memory cells (TCD3+CD45RO+) and TCD4+ cells increased significantly according to BMI and the increase in VAT. By way of contrast, TCD3+ (TCD3+CD45RA+) naïve cells tended to decrease according to BMI and increased VAT.

When all lymphocytic subpopulations were analysed according to the presence or absence of MS, no differences were found; nonetheless, when the MS and VAT variables were analysed together, it was observed that the total lymphocytes, memory cells (TCD3+CD45RO+) and TCD4+ increased and

granulocytes decreased in patients with MS and increased VAT in relation to patients with MS and normal VAT, being these differences statistically significant. In performing diverse models of linear regression regarding patients with MS, monocytes and NK lymphocytes were negatively correlated to VAT, AM and SMM. When patients with MS were selected, also presenting increased VAT, only a statistically significant difference was found between monocytes and SMM.

Two intervention groups were formed from the 169 research participants: one being subject to a physical activity (PhA) program (n=37) and the other to a diet plan (n=59). After intervention with PhA, participants were reported to work with $54 \pm 10.6\%$ of their maximum level during the two months, where the lowest level was $46 \pm 13\%$ over week 1 and the highest level was $61.9 \pm 10\%$ over week 6. Regarding biochemical variables, it was observed a significant increase in triglycerides (TG); however, when each participant's data were analysed separately, it was noticed that TG, glucose, LDL and total cholesterol decreased in approximately 62% of the participants in $27 \pm 12.6\%$ and HDL-c increased in 52% of the participants in $20 \pm 10\%$, without these results being reflected when analysing these variables by groups. In relation to body composition and anthropometric measurements, it was found that only WC statistically decreased; TS, AM and SMM presented very limited changes. Also, it was observed that one person with obesity transitioned to OW, 2 persons transitioned from OW to normal weight and 2 persons with increased VAT transitioned to normality.

Respecting lymphocytic subpopulations, it was found that total lymphocytes, TCD3+ and TCD8+ lymphocytes decreased, while granulocytes and naïve cells (TCD3+CD45RA+) increased significantly. No changes were found regarding helper

and cytotoxic cells. Also, lymphocytic differential movement was observed according to BMI, where total lymphocytes, TCD3+ and TCD8+ decreased, while monocytes and TCD3+CD45RA+ lymphocytes increased significantly in participants with OW. In participants with obesity, total lymphocytes decreased and granulocytes increased significantly.

Concerning statistically significant partial correlations of the (Δ) changes among leucocytic cells in relation to Δ in diverse variables, it was found that Δ at the peripheral level of granulocytes and TCD8+ lymphocytes were negatively correlated with Δ in WC; as well as TCD8+ lymphocytes positively correlated with Glu and LDL-c. Δ of total naïve cells (TCD3+CD45RA+) positively correlated with Δ of Total Col. and LDL-c, while Δ of TCD4+CD45RA+ negatively correlated to Δ of TS and AM.

On the other hand, 49% (n=29) of the participants of the weight-loss diet plan intervention reported normal BMI, 24% (n=14) reported OW and 27% (n=16) Ob. Only a prevalence of 13% (n=4) of MS was found.

After the intervention, no significant changes were found in biochemical variables; however, once each participant's data were analysed separately, TG, Glu, Total Col. and LDL-c decreased on average in 51% of the participants in $31.3 \pm 15\%$ and the HDL-c increased in 56% in $6.9 \pm 4.4\%$. In relation to anthropometric and body composition measurements, it was found that WC, ST, AM and VAT decreased significantly.

In regard to leucocytic cells after intervention, it was found that total lymphocytes and TCD4+ double positive cells (TCD4CD45RO+CD45RA+) decreased while TCD3+ lymphocytes increased. Once again, differential movement

of lymphocytic subpopulations according to BMI was found, where total lymphocytes decreased and granulocytes increased in people with OW. Participants with obesity presented a decrease in TCD4+CD45RO+CD45RA+ lymphocytes and an increase in TCD3+ and TCD4+CD45RO+ lymphocytes, all these changes being statistically significant.

In the matter of statistically significant partial correlations of Δ observed between leucocytic cells and diverse variables, it was found that Δ in monocytes correlated negatively with Δ in diastolic arterial tension (DAT) but correlated positively with Δ in ST, as well as Δ of NK lymphocytes did with TG. Also, a negative correlation was found between Δ of helper TCD4+ lymphocytes (TCD4+CD45RO+) and TCD4 memory lymphocytes (TCD4+CD45RO+) and the changes in WC and glucose, respectively. Finally, a positive correlation was reported between Δ in cytotoxic TCD8+ lymphocytes (TCD8+CD28-) and Δ in ST, and between Δ of TCD4+CD45RA+ and Total Col., LDL-c and WC.

By way of general conclusion, the VAT and SMM increase in patients with OW and Ob. were important factors that influenced the presence of MS as well as caused immunologic changes at the peripheral level, the latter which could be compatible with the presence of a chronic inflammatory process. In addition, the implementation of modifications in HIIT and the weight-loss diet plan produced positive changes in the variables analysed; moreover, in relation to immune cells. All these findings suggest that both interventions had an impact on overweight and obese patients' recovery from the inflammatory process, reflecting improvement in these participants' health.

Índice.

Introducción	29
Tejido adiposo e inflamación	31
Resistencia a la insulina y síndrome metabólico	36
Modificaciones en el estilo de vida	45
Actividad física.....	47
Plan de alimentación	52
Antecedentes.....	58
Justificación	65
Pregunta de investigación.....	66
Hipótesis	66
Objetivos.....	67
General.....	67
Particulares.....	67
Metodología	68
Diseño metodológico del estudio.....	68
Grupos de estudio	69
Criterios de selección	69
Procedimientos.....	70
Toma de medidas antropométricas	70

Medición de la composición corporal.....	71
Pruebas bioquímicas y determinación del síndrome metabólico	72
Análisis de poblaciones linfocitarias	73
Programa de intervención.....	75
Análisis estadístico	82
Resultados.....	84
1. Panorama general de la población de estudio	84
Parámetros metabólicos y síndrome metabólico en asociación con el estado nutricional.	85
Relación entre subpoblaciones linfocitarias, estado nutricional y obesidad visceral.	90
Asociación entre subpoblaciones linfocitarias y síndrome metabólico. ..	93
Regresión lineal entre estado metabólico y composición corporal.	95
2. Intervención con actividad física	98
Características de la población de estudio antes de la intervención	98
Análisis bioquímico, antropométrico y de composición corporal de los participantes antes de la intervención	100
Análisis de las subpoblaciones linfocitarias en relación con el IMC antes de la intervención	102
Implementación de actividad física.....	102

Análisis bioquímico, antropométrico y de composición corporal después de la intervención	104
Correlaciones parciales y regresiones lineales después de la intervención	110
3. Intervención con plan de alimentación para reducción de peso	113
Características de la población de estudio antes de la intervención	113
Análisis bioquímico, antropométricos y de composición corporal antes de la intervención	115
Subpoblaciones linfocitarias en relación con el IMC antes de la intervención	117
Análisis después de la implementación de plan de alimentación	117
Subpoblaciones linfocitarias después de la intervención	122
Correlaciones parciales y regresiones lineales después de la intervención	124
Discusión	128
Conclusión	152
Bibliografía.....	155
ANEXO 1	170
ANEXO 2	172
ANEXO 3	173
ANEXO 4	174

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Clasificación de la OMS del estado nutricional de acuerdo con el IMC.....	31
Tabla 2. Estudios sobre cambios leucocitarios entre sujetos con obesidad y RI, en comparación con sujetos con peso normal.....	61
Tabla 3. Criterios de la ATP III modificados para hispanos.....	73
Tabla 4. Tiempo y duración de las sesiones durante las 8 semanas de entrenamiento.....	77
Tabla 5. Distribución de macronutrientes de acuerdo a la recomendación de la dieta DASH.....	79
Tabla 6. Rangos de actividad física.....	80
Tabla 7. Ecuaciones de predicción de acuerdo a FAO/OMS.....	80
Tabla 8. Distribución de energía y macronutrientes de los grupos de alimentos por ración.....	82
Tabla 9. Distribución de las variables antropométricas, de composición corporal y parámetros bioquímicos del grupo de estudio de acuerdo con el IMC.....	86
Tabla 10. Distribución de las variables antropométricas, de composición corporal y parámetros bioquímicos del grupo de estudio de acuerdo con el TAV.....	87

Tabla 11. Distribución de leucocitos en el grupo de estudio en relación con el IMC.....	92
Tabla 12. Distribución de leucocitos en relación con la obesidad visceral en el grupo de estudio.....	93
Tabla 13. Distribución de linfocitos de acuerdo con la presencia de síndrome metabólico y TAV en el grupo de estudio.....	94
Tabla 14. ANOVA de la distribución de linfocitos de acuerdo con el SM y a la obesidad visceral en el grupo de estudio.....	96
Tabla 15. Regresión lineal entre subpoblaciones linfocitarias y composición corporal en pacientes con SM.....	97
Tabla 16. Prevalencia de TAV en relación con el IMC y al SM en el grupo de estudio.....	100
Tabla 17. Indicadores bioquímicos, medidas antropométricas y de composición corporal de acuerdo con el IMC, antes y después de dos meses de AF tipo HIIT.....	101
Tabla 18. Distribución de leucocitos en relación con el IMC, antes y después del entrenamiento HIIT.....	103
Tabla 19. Porcentaje de intensidad del ejercicio que realizó el grupo de estudio por semana.....	104
Tabla 20. Comportamiento de células leucocitarias antes y después del entrenamiento en el grupo de estudio.....	109

Tabla 21. Correlación parcial entre cambios de células leucocitarias y cambios en variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en el grupo de estudio.....	111
Tabla 22. Prevalencia de TAV en relación al IMC y al SM en el grupo de estudio.....	115
Tabla 23. Indicadores bioquímicos, medidas antropométricas y de composición corporal de acuerdo al IMC, antes y después del plan de alimentación.....	116
Tabla 24. Distribución de leucocitos en relación con el IMC antes y después del plan de alimentación en el grupo de estudio.....	118
Tabla 25. Distribución de leucocitos antes y después del plan para reducción de peso en el grupo participante.....	123
Tabla 26. Correlación parcial entre cambios en células leucocitarias y cambios en variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en el grupo de estudio.....	125
Figura 1. Proceso y participación de los distintos tejidos, células inmunes y citocinas en el proceso inflamatorio que desencadenan la RI en la obesidad.....	35
Figura 2. Participación de la masa músculo esquelética en el proceso inflamatorio que desencadena un proceso sistémico de resistencia a la insulina.....	37
Figura 3. Activación de la vía de la PI3K/Akt por la insulina.....	39

Figura 4. Regulación del transporte de glucosa por la insulina.....	41
Figura 5. Mecanismo molecular de resistencia a la insulina.....	42
Figura 6. Efectos de la dieta DASH nivel cardiovascular.....	56
Figura 7. Obesidad visceral en relación con el estado nutricional de los participantes.....	85
Figura 8. Porcentaje de los criterios del ATP III asociados a la presencia de SM en el grupo de estudio.....	87
Figura 9. Presencia de SM en relación con el estado nutricional y a la obesidad visceral.....	88
Figura 10. Correlación entre MME y TAV en el grupo de estudio con y sin SM.....	90
Figura 11. Formación del grupo de estudio que participó en la intervención de AF.....	99
Figura 12. Cambio de las variables bioquímicas después del entrenamiento.....	105
Figura 13. Cambio de las variables antropométricas y de composición corporal después del entrenamiento.....	107
Figura 14. Regresión lineal entre los cambios de células leucocitarias y las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal...	112
Figura 15. Conformación del grupo de estudio para plan de alimentación.....	114

Figura 16. Cambio de las variables bioquímicas después del plan de alimentación.....119

Figura 17. Cambio de las variables antropométricas y de composición corporal después del plan de alimentación.....121

Figura 18. Regresión lineal entre cambios en células leucocitarias y cambios en variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal.....127

INTRODUCCIÓN

El tejido adiposo, es quizás el órgano más plástico del cuerpo, capaz de satisfacer la necesidad conservada evolutivamente de almacenar energía/nutrientes (en forma de grasa) durante periodos de abundancia, pero también de actuar como un órgano termogénico. Posiblemente, tal plasticidad, asociada con cambios en el estilo de vida en la población alrededor del mundo en nutrición y actividad física, han llevado a la presente epidemia de obesidad (Eljaafari *et al.*, 2015).

El análisis más reciente (2010) por la Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad (IASO) y el Grupo de Trabajo Internacional sobre la Obesidad (IOTF), reportaron que el número de adultos a nivel mundial con sobrepeso y obesidad, son para el primero mil millones y para el segundo 475 millones de personas (Patel y Abate, 2013), por lo que a la obesidad se le ha clasificado como un problema de salud pública, que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado como la epidemia del siglo XXI (Ripka *et al.*, 2014). En México el 72.5% de la población adulta presenta sobrepeso y obesidad (SSDF, 2014; Shama *et al.*, 2016).

A este problema se le ha clasificado como una enfermedad que se origina por múltiples factores, ya sean fisiológicos, psicológicos, metabólicos, genéticos, socio económicos, culturales y emocionales. Sin embargo, el desbalance crónico entre la ingesta calórica y el gasto de energía (Lee, *et al.*, 2013; Sarvottam y Yadav, 2014; Maurya y Periasamy, 2015; Fucho *et al.*, 2016), atribuido en su mayoría a un consumo excesivo de alimentos procesados de alta densidad energética, combinado con estilos de vida sedentarios (van Praag *et al.*, 2014)

es la causa más común del acúmulo de tejido adiposo corporal (Lee, *et al.*, 2013; Sarvottam y Yadav, 2014), estado fisiológico característico de la obesidad.

Para el diagnóstico de la obesidad la OMS propone el cálculo del índice de masa corporal (IMC) (Tabla 1), obtenido por la razón de la masa corporal (kg) entre estatura al cuadrado (m^2); sin embargo, el IMC no refleja la adiposidad general y no permite obtener la contribución relativa de la masa grasa y la masa músculo esquelética (Kim y Valdez, 2015); por esta razón, y para realizar un diagnóstico más preciso, se recomienda hacer evaluación de la composición corporal; ya que, como se mencionó, la obesidad se caracteriza por un exceso de peso debido principalmente al aumento de los depósitos de energía en el cuerpo, que se almacenan en forma de masa grasa corporal (Sarvottam y Yadav, 2014).

La obesidad es un factor de riesgo para varias enfermedades metabólicas, así como, de progresión de enfermedad y mortalidad (Sarvottam y Yadav, 2014). A esta enfermedad se le ha considerado como un proceso inflamatorio crónico de baja intensidad, donde tan sólo la excesiva cantidad de grasa, particularmente en la región visceral, puede contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina (RI). La RI está caracterizada por el deterioro de la función de la insulina en tejidos metabólicamente importantes, como el hígado, la masa músculo esquelética y el tejido adiposo (TA), que contribuyen a complicaciones metabólicas asociadas, tales como el síndrome metabólico (SM), la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la enfermedad cardiovascular (ECV) (Chatzigeorgiou *et al.*, 2012; Tchernof y Despres, 2013; Esser *et al.*, 2014; Kammoun *et al.*, 2014).

La insulina es secretada en respuesta a niveles altos de glucosa en sangre, y su función depende del tejido en el cual actúe; de esta manera, en

músculo esquelético y TA favorece la entrada y almacenamiento de glucosa, y en el hígado permite el almacenamiento e inhibe la producción de glucosa, consiguiéndose con esto una regulación de eventos metabólicos intracelulares, que se manifiestan a nivel sistémico (Olivares y Arellano, 2008). Con estos datos se confirma la importante labor que tiene esta molécula al mantener la homeostasis metabólica del organismo, y de alguna manera marcando pauta para la génesis de todos los problemas asociados a su mal funcionamiento.

Tabla 1. Clasificación de la OMS del estado nutricional de acuerdo con el IMC.

Clasificación	IMC (kg/m²)
Bajo peso	<18.5
Normal	18.5-24.9
Sobrepeso	25-29.9
Obesidad clase I	30-34.5
Obesidad clase II	34-40
Obesidad clase III	>40

Fuente: OMS, 2015.

Se ha propuesto que la obesidad y sus comorbilidades metabólicas pueden ser rectificadas por restricción calórica e incremento de la actividad física. De hecho, intervenciones basadas en modificaciones en el estilo de vida (por ejemplo, mejor dieta y ejercicio) son componentes integrales en el manejo de la obesidad (Greenway, 2015).

Tejido adiposo e inflamación

El tejido adiposo (TA) representa la reserva de energía del cuerpo en forma de triglicéridos durante periodos de exceso (Kathleen y Escott-Stump,

2009; Lucas *et al.*, 2009; Balistreri *et al.*, 2010). Además de servir como reservorio energético, el TA es un órgano endocrino, autocrino y paracrino (Carrascosa *et al.*, 2014), que se le ha visto implicado en la regulación de la homeostasis fisiológica de glucosa y lípidos. Cuando este tejido se encuentra en exceso propicia el desarrollo de procesos patológicos (Tilg y Moschen, 2006; Kathleen y Escott-Stump, 2009; Coelho *et al.*, 2013; Hadji *et al.*, 2014; Matsuda y Shimomura, 2014; Rosen y Spiegelman, 2014).

El papel patogénico del TA parece estar determinado por su localización anatómica, ya sea en tejido subcutáneo (TAS) o visceral (TAV); de hecho, aunque ambos tejidos están asociados con riesgo metabólico, el TAV correlaciona más con el desarrollo de patologías como el SM, que con el TAS (Koster *et al.*, 2010; Esser *et al.*, 2014). Muchos investigadores han reportado que el TAV es el que mayor contribuye al riesgo metabólico, mientras muchos investigadores han sugerido que TAS podría tener un papel protector (Patel y Abate, 2013).

El microambiente del TA está constituido por varios tipos celulares en adición al adipocito; estas otras células son centrales para la salud del tejido y están involucradas en la patogénesis de la obesidad. Dentro del TA se incluyen preadipocito, fibroblastos, células endoteliales y leucocitos (macrófagos, linfocitos T, NK y B) (Johnson *et al.*, 2012; Kammoun *et al.*, 2014; Matsuda y Shimomura, 2014). Se ha encontrado que la acumulación de células inmunes en el TA, así como cambios en las subpoblaciones linfocitarias tanto del sistema inmunitario (SI) innato como del adaptativo de pacientes obesos (Kammoun *et al.*, 2014) han sido asociados con la inflamación presente en la obesidad (Chawla *et al.*, 2011; Anderson *et al.*, 2013; Esser *et al.*, 2014).

Se ha reportado que existen diferencias en la proporción de estas células entre los distintos depósitos de grasa, tanto en TAV como TAS de individuos obesos. En el TAV se han observado más macrófagos, linfocitos TCD8+, células T asesinas naturales y moléculas inflamatorias en comparación con el TAS (Canello *et al.*, 2005; O'Rourke *et al.*, 2011; Anderson *et al.*, 2013; Esser *et al.*, 2014); además de un bajo número de linfocitos T reguladores en individuos obesos con SM (Esser *et al.*, 2014).

Por otro lado, se ha señalado que cuando se tiene una alimentación alta en grasa, la proporción de linfocitos antiinflamatorios, incluyendo células TCD4+ reguladoras y ayudadoras (Th2) están disminuidas (Deiuliis *et al.*, 2011; Jagannathan-Bogdan *et al.*, 2011; Esser *et al.*, 2014).

Aunque los macrófagos son la población de leucocitos más abundante en TA en expansión y que contribuyen en gran medida al incremento de la inflamación presente en individuos con obesidad, también los linfocitos infiltrantes pueden desempeñar un papel en la inflamación mediante la modificación del número y el estado de activación de los macrófagos (Deiuliis *et al.*, 2011; Esser *et al.*, 2014).

Durante el proceso de activación leucocitaria, las células inmunes usan diferentes mecanismos para comunicarse de célula a célula, dentro de ellos la secreción de citocinas. Las citocinas son principalmente proteínas solubles que pueden promover respuesta pro o antiinflamatoria. Su papel en la regulación de la homeostasis energética y sus implicaciones en la etiología de enfermedades metabólicas, no ha sido claramente establecido. Las interleucinas (IL) son uno de los más importantes grupos de mediadores involucrados en inflamación del TA (Westermeier *et al.*, 2014; Catalan *et al.*, 2016).

En este sentido se ha observado que citocinas derivadas de células T impactan directamente sobre macrófagos y tienen efectos sobre otras células no inmunes (p.e. células adiposas) (Anderson *et al.*, 2013). Estudios recientes, han mostrado que ratones que pierden ciertas citocinas derivadas de células T o subtipos de células T proinflamatorias, son protegidos de muchas de las patologías asociadas con la obesidad (Anderson *et al.*, 2013).

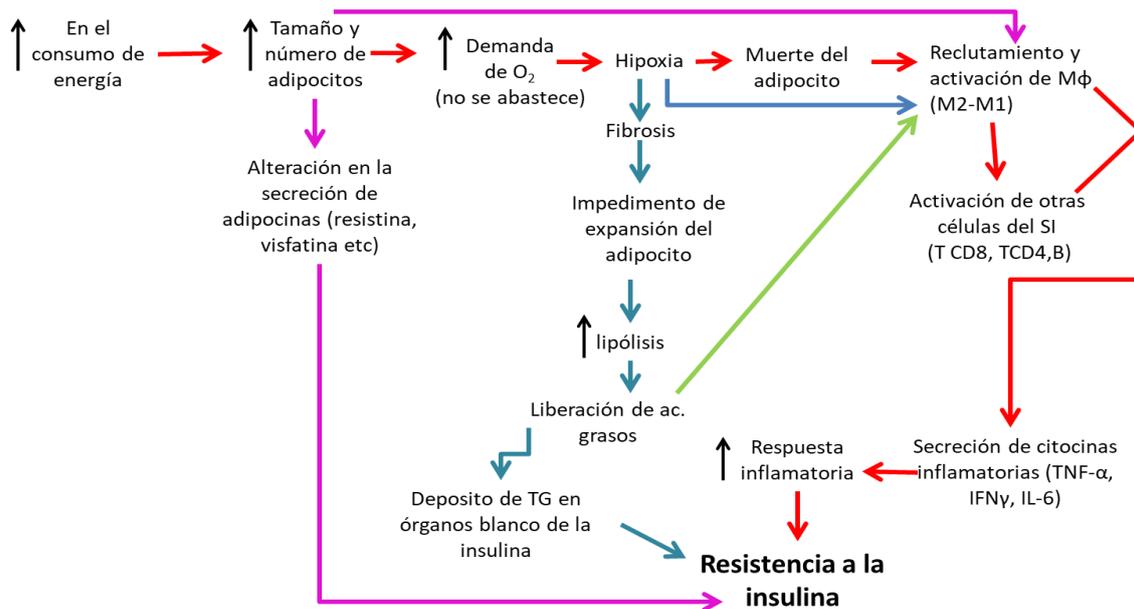
Macrófagos y células T han sido implicadas en la inflamación sistémica y la RI; sin embargo, emerge evidencia que sugiere que células B también modulan estos procesos, ya que se han identificado en TA humano y en sitios de inflamación. Recientemente, la IgG de ratones obesos inducidos por dieta, modulan la inflamación del TA y promueven RI sistémica (Harmon *et al.*, 2016).

Como se puede notar, se ha documentado que existe una compleja interacción entre células del SI innato y el adaptativo, y el balance entre estas células inmunes y sus citocinas parece ser importante para la homeostasis y el control de la inflamación en la obesidad del TA, principalmente visceral (Esser *et al.*, 2014).

Hotamisligil y colaboradores (1995) fueron los primeros en mostrar una expresión y producción incrementada del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) en TA de individuos obesos y su papel directo en RI inducida por la obesidad. La acumulación de datos, confirmó una regulación de genes que codifican factores inflamatorios y una sobreproducción de muchas citocinas y quimiocinas en TA de pacientes con obesidad. Entonces, la inflamación del TA fue considerada como un evento crucial que lleva a RI, SM, DM2 y ECV (Esser *et al.*, 2014).

Con esto se destaca la importancia de las células que conforman el TAV y su interacción, en la producción y secreción de citocinas y quimiocinas

proinflamatorias, las cuales ejercen efectos paracrin, autocrinos o endocrinos, contribuyendo de esta manera al desarrollo de la inflamación local con el consiguiente desarrollo de RI (Figura 1) (Manzur *et al.*, 2010; Coelho *et al.*, 2013; Esser *et al.*, 2014).



O₂: oxígeno; Mφ: macrófagos; SI: sistema inmune; ac. grasos: ácidos grasos; TG: triglicéridos. Fuente:Rodríguez *et al.*, 2017.

Figura 1. Proceso y participación de los distintos tejidos, células inmunes y citocinas en el proceso inflamatorio que desencadenan la RI en la obesidad.

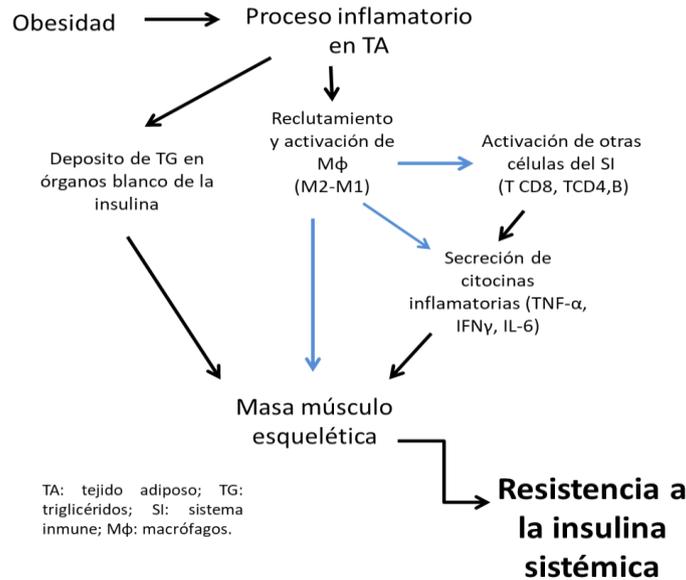
No obstante, recientemente se ha observado que otros tejidos aparte del TA se encuentran involucrados, tal es el caso del hígado, páncreas y músculo

esquelético, llevando de un carácter local a la inflamación y la RI a uno sistémico (Esser *et al.*, 2014; Marette *et al.*, 2014).

La liberación de mediadores proinflamatorios (principalmente TNF- α , IL-1 β e IL-6) a nivel de circulación, así como, la acumulación ectópica de lípidos (triglicéridos y/o ácido grasos libres), han involucrado al músculo esquelético y al hígado en el desarrollo de RI sistémica, a través de la reducción del efecto de la insulina sobre estos tejidos, lo cual contribuye con la aparición de RI y SM (Esser *et al.*, 2014; Winer *et al.*, 2014). Incluso se menciona que el músculo esquelético pudiera ser también sitio de liberación de citocinas en la obesidad (Gregor y Hotamisligil, 2011). Estos hechos ponen de manifiesto al músculo esquelético como otro sitio de RI en la obesidad (Figura 2) (Esser *et al.*, 2014).

Resistencia a la insulina y síndrome metabólico

La obesidad como desencadenante de la RI juega un papel crítico en la fisiopatología del SM, pudiéndose considerar a la obesidad visceral como el componente detonante de ambos padecimientos (Suganami *et al.*, 2009; Nava *et al.*, 2011; Caimi *et al.*, 2013). Se ha postulado a la RI como un mecanismo potencial unificador de la patogénesis de los desórdenes metabólicos relacionados (Patel y Abate, 2013).



TA: tejido adiposo; TG: triglicéridos; SI: sistema inmune; Mφ: macrófagos. Fuente: Rodríguez *et al.*, 2017.

Figura 2. Participación de la masa músculo esquelética en el proceso inflamatorio que desencadena un proceso sistémico de resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina se define clínicamente por la incompetencia de una concentración determinada de insulina (endógena o exógena) para incrementar la utilización celular de glucosa. Por tanto, a idéntica cantidad de insulina en sangre, menor retirada de glucosa circulante y peor rendimiento celular como combustible metabólico en los órganos diana, ocasionando un mal rendimiento celular (adipocito, fibra muscular y hepatocito, principalmente) (Costa *et al.*, 2003).

Todo el conjunto de citocinas y ácidos grasos liberados por las distintas células que conforman el TA tienen efectos negativos sobre la acción de la insulina (Olivares y Arellano, 2008; Johnson *et al.*, 2012). Las primeras, sobre la cascada de señalización; y los segundos, obstaculizando la acción de la insulina

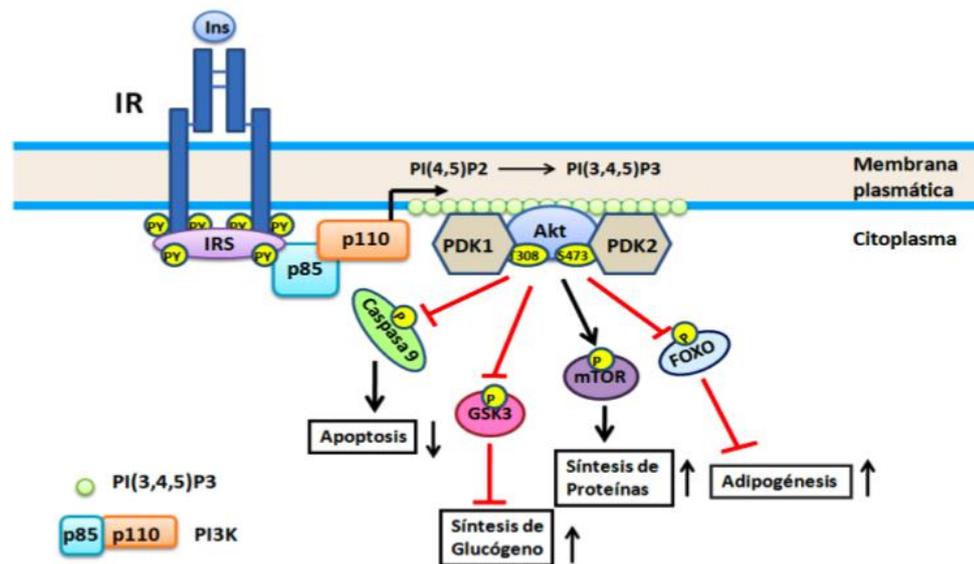
en su receptor y sobre la vía de señalización de la insulina (Johnson *et al.*, 2012; Kalupahana *et al.*, 2012). La grasa visceral contribuye con sólo el 15% de los ácidos grasos libres sistémicos totales mientras que la mayoría de los ácidos grasos libres son aportados por el TAS. Esta observación plantea la duda sobre la noción de que el TAV es el único determinante de la sensibilidad a la insulina (Patel y Abate, 2013).

Normalmente la insulina es secretada por las células β pancreáticas en respuesta a niveles elevados de glucosa en sangre, favoreciendo la entrada y almacenamiento de este nutriente en músculo esquelético y TA; además en TA, inhibe la lipólisis y sobrerregula la lipogénesis. En hígado, se favorece el almacenamiento de glucosa, vía síntesis de glucógeno, y se inhibe su producción al bloquear la gluconeogénesis y glucogenólisis, regularizando de esta manera el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas (Olivares y Arellano, 2008; Kalupahana *et al.*, 2012).

Las acciones de la insulina son mediadas por cascadas de señalización intracelular, en las cuales la fosforilación inicial del receptor en residuos de tirosina lleva a una serie de eventos de fosforilación/desfosforilación de cinasas de tirosina y serina/treonina, las cuales son responsables de transmitir la señal de la insulina, para la regulación de eventos metabólicos dentro de la célula que pueden repercutir a nivel sistémico (Olivares y Arellano, 2008).

La insulina inicia sus acciones biológicas por su unión al receptor específico localizado en la membrana celular. Una vez que la insulina interacciona con su receptor y éste es activado, se inicia el encendido de cascadas de señalización que dependen de un orquestado número de interacciones proteínicas. Dos vías principales de transducción son activadas por

acción de la insulina: la vía de las cinasas activadas por mitógenos (MAP cinasas), que se encarga de la regulación de la síntesis de proteínas, y la vía de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), con la que ejerce sus funciones sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos (Figura 3) (Olivares y Arellano, 2008; Kalupahana *et al.*, 2012).



El IR activo y autofosforilado, activa a IRS la cual contiene varios sitios de fosforilación en residuos de Tyr (Y) que al ser fosforilados por el IR, se convierten en sitios de unión y activación de proteínas que contienen dominios SH2 como PI3K. La PI3K consta de una subunidad reguladora (p85) y de una subunidad catalítica (p110). La interacción entre p85/IRS-1 da por resultado la activación de p110 y a consecuencia de ello, p110 tiene acceso a su sustrato PI(4,5)P₂, el cual es fosforilado en la posición 3 del inositol, generando PI(3,4,5)P₃, que sirve como sitio de unión para cinasas de Ser como PDK1 y Akt. El complejo proteico PDK2 activa a Akt, induciendo una primera fosforilación en la Ser473 que es seguida por una fosforilación en la Thr308, esta última inducida por PDK1. Akt regula varios de los efectos metabólicos de la insulina a través de regular la activación de diferentes sustratos que propagan la respuesta, como mTor, FOXO, GSK3 y caspasa 9. Fuente: Olivares y Arellano, 2008.

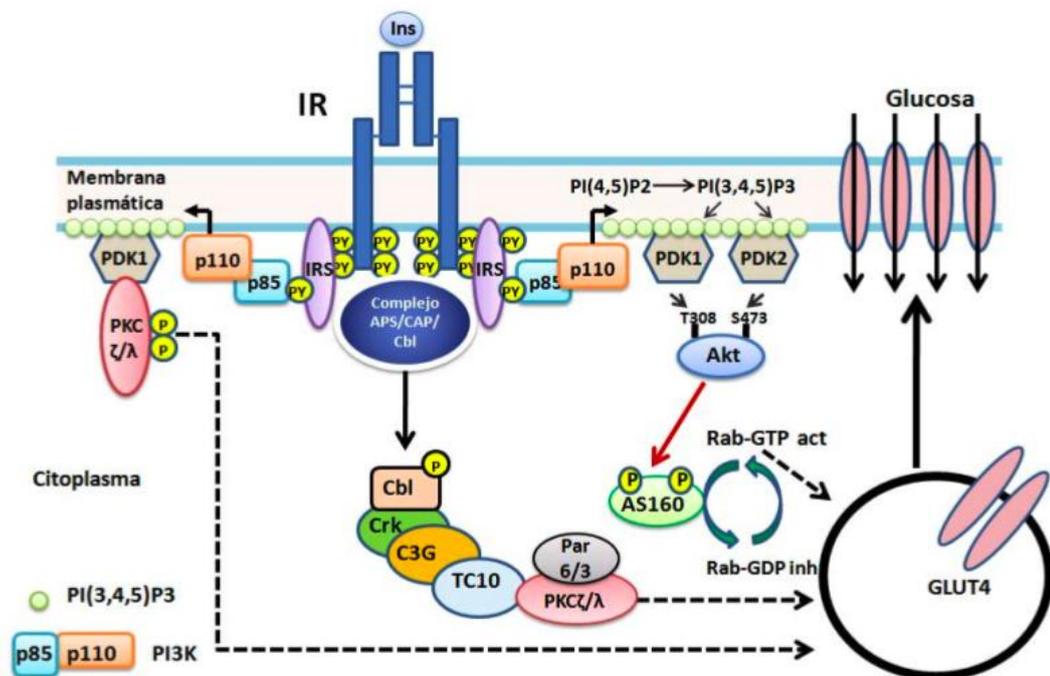
Figura 3. Activación de la vía de la PI3K/Akt por la insulina.

Quizás, uno de los mecanismos de acción de la insulina más estudiado es el relacionado a la regulación del transporte de glucosa en células adiposas y musculares, por una vía que depende de la activación de PI3K y de la cinasa Akt (Figura 4), la cual se encarga de translocar GLUT-4 a la membrana plasmática para permitir la entrada de glucosa a la célula y, de esta manera, mantener la concentración de glucosa en sangre en un rango normal, así como un buen funcionamiento celular (Olivares y Arellano, 2008; Kalupahana *et al.*, 2012).

Mediante este mecanismo la insulina se encarga de la regulación metabólica de los principales macronutrientes; sin embargo, con el proceso inflamatorio de bajo grado que se presenta en la obesidad, hay liberación de distintos mediadores que intervienen en la vía de señalización de la insulina (Figura 5) (Olivares y Arellano, 2008); lo que provoca la desensibilización de la insulina en los tejidos reguladores del metabolismo (p.e. hígado y MME), lo que desencadena un desbalance metabólico. Se presenta una disminución en el transporte de glucosa en adipocitos y músculo esquelético, se incrementa la producción de glucosa hepática y se ocasionan alteraciones en el metabolismo de lípidos en el TA y hepático, lo que trae consigo alteraciones sistémicas, como RI, intolerancia a la glucosa, incremento en plasma de ácidos grasos libres y como resultado, presencia de SM, entre otras alteraciones metabólicas (Olivares y Arellano, 2008; Kalupahana *et al.*, 2012).

El SM es considerado uno de los principales problemas de salud pública (Bonfanti *et al.*, 2014). Se caracteriza por obesidad visceral, hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL-c, hipertensión e hiperglucemia (Costa *et al.*, 2003; Acosta, 2012; Orellana *et al.*, 2012; Gotthelf, 2013; NCBI, 2014; Trachta *et al.*, 2014;

Perez-Idarraga *et al.*, 2015). Esta entidad aumenta el riesgo de padecer DM2, ECV isquémicas y muerte prematura (Vásquez *et al.*, 2013; Esser *et al.*, 2014).

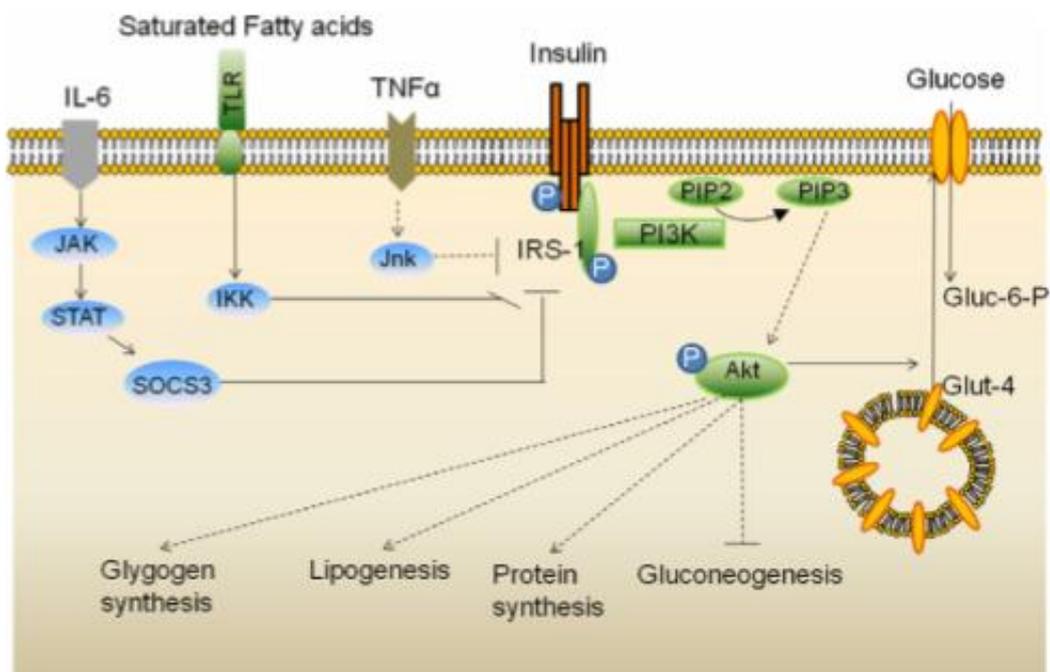


La insulina promueve la translocación del transportador GLUT4 de compartimentos intracelulares a la membrana plasmática. La proteína AS160 en su estado no fosforilado y activo regula negativamente a las proteínas G pequeñas Rab, las cuales participan en el tráfico vesicular de GLUT4. AS160 estimula la hidrólisis del GTP unido a las Rab (generando Rab-GDP, inactivo) e inhibiendo el tráfico vesicular. Cuando AS160 es fosforilada por Akt se inhibe, por lo que se incrementa el tráfico-dependiente de Rab-GTP (activo) de GLUT4 a la membrana plasmática. Por otra parte, PDK1 induce también la fosforilación de sitios críticos en el asa de activación de dos formas atípicas de la PKC (PKC λ/ξ), que contribuyen de manera significativa a la translocación de GLUT4 inducida por la insulina. Recientemente se describió un modelo alternativo independiente de PI3K/PDK1/Akt, mediante el cual la unión de insulina a su receptor activa la proteína G pequeña TC10 vía el complejo APS/CAP/Cbl. TC10 participa en la activación de las PKC- λ/ξ que produce la translocación de GLUT4. Fuente: Olivares y Arellano, 2008.

Figura 4. Regulación del transporte de glucosa por la insulina.

Además de las citocinas y los ácidos grasos, también se ha observado que el tamaño del adipocito juega un papel importante en la sensibilidad a la

insulina, donde su tamaño está inversamente relacionado; así, los adipocitos pequeños presentan altas tasas de captación de glucosa estimulada por insulina, altos niveles de oxidación de glucosa, una baja sensibilidad a la acción antilipolítica de la insulina y favorecen la expresión de genes que permiten el almacenamiento de energía, en comparación con los adipocitos grandes (MacLean *et al.*, 2015). Pudiendo resaltar la importancia que tiene el tamaño del adipocito en la inflamación, la RI y el SM.



Las citocinas proinflamatorias y ácidos grasos saturados activan intracelularmente cinasas serina/treonina tales como cinasa jun N-terminal (JNK) e inhibidor de cinasa kappa B (IKK), las cuales fosforilan al sustrato del receptor de la insulina-1 (IRS-1) en residuos de serina inactivandola. Socs3 también inhibe activación de IRS-1, atenuando la señalización normal de la insulina. Fuente: modificado de Kalupahana *et al.*, 2012.

Figura 5. Mecanismo molecular de resistencia a la insulina.

Aparte de la obesidad abdominal, la MME también es un componente importante en el desarrollo de RI y SM (Namwongprom *et al.*, 2014). Se ha propuesto que la proporción de la MME podría jugar un papel importante en la progresión temprana del SM (Park y Yoon, 2013). Así, en un estudio se observó que el incremento de 5 kg de músculo esquelético resulta en un incremento del riesgo de desarrollar SM (Gregor y Hotamisligil, 2011; Namwongprom *et al.*, 2014).

Los mediadores inflamatorios (TNF- α , IL-1 β , IL-6 etc.) liberados por TAV provocan RI en el músculo esquelético (Figura 2) a través de la activación de cinasas serina/treonina como la c-JUN cinasa N-terminal (JNK) y el factor nuclear kappa B (NF-kB) (Pal *et al.*, 2013; Esser *et al.*, 2014; Marette *et al.*, 2014). En los últimos años, el músculo esquelético ha sido reconocido también como un importante órgano secretorio, de proteínas y péptidos llamados miocinas (Gregor y Hotamisligil, 2011; Deshmukh *et al.*, 2015; Alves *et al.*, 2016).

En un estudio proteómico *in vitro* en fibras musculares (C2C12 miocitos), se encontró que el músculo esquelético es capaz de liberar cerca de 1073 proteínas putativas, entre las que se incluyen 32 factores de crecimiento, 25 citocinas y 29 metaloproteinasas. De éstas cerca del 40% fueron reguladas bajo condiciones de RI (Gregor y Hotamisligil, 2011; Deshmukh *et al.*, 2015).

Otros reportes muestran infiltración de macrófagos dentro del músculo esquelético de ratones obesos, particularmente en el depósito adiposo intramuscular. Estos macrófagos muestran un fenotipo proinflamatorio M1 acompañado con un incremento en la expresión de factores inflamatorios, contribuyendo a RI local (Figura 2) (Esser *et al.*, 2014). Sin embargo, el contenido de los macrófagos en el músculo esquelético en la obesidad es mucho menor

que en el TA o el hígado, y se necesita más investigación para determinar si el músculo esquelético es principalmente un blanco de la RI inducida por la inflamación o si cascadas inflamatorias locales pueden también desempeñar un papel en la RI (Esser *et al.*, 2014). Además, el exceso de ácidos grasos libres puede inhibir la captación de glucosa por parte del músculo esquelético y llevar a RI sistémica (Figura 5) (Patel y Abate, 2013).

Asimismo, en la MME de individuos obesos se ha observado un bajo nivel de oxidación de ácidos grasos, junto con alta capacidad glucolítica e incrementada captación de ácidos grasos, comparado con individuos no obesos (Fucho *et al.*, 2016). Esto pone de manifiesto las alteraciones metabólicas que ocurren en este tejido, lo que resalta su participación en el incremento de los desórdenes metabólicos sistémicos ocasionados por la obesidad, contribuyendo al establecimiento de enfermedades como el SM.

Recientemente ha surgido un nuevo término “obesidad sarcopénica”, el cual indica una gran cantidad de grasa corporal con poca MME y/o fuerza. En un estudio se observó mayor prevalencia de SM en el grupo de personas obesas no sarcopénicas seguido por el grupo con obesidad sarcopénica y el grupo normal (Kim *et al.*, 2011). En otro estudio realizado en mujeres posmenopáusicas obesas, la sarcopenia pareció estar asociada con disminución de factores de riesgo para presentar ECV (Aubertin-Leheudre *et al.*, 2006). Esto parecería indicar que en personas con obesidad, la presencia de masa muscular representa un factor de riesgo para exhibir SM y su falta, llamada sarcopenia, parece ser un factor protector.

Por lo tanto, los cambios que sufre el adipocito debido a la acumulación de exceso de energía (principalmente en forma de triglicéridos), propicia su

incremento en tamaño y número, lo que lleva a cambios estructurales en el TAV, resultando en la activación y movilización de subpoblaciones leucocitarias dentro del tejido. El mismo adipocito y estas células inmunológicas pueden liberar varios mediadores que ocasionan daño a nivel local, principalmente disminuyendo la respuesta a la acción de la insulina. Una vez que estos mediadores logran llegar a la circulación sistémica son capaces de dañar otros órganos, como el músculo esquelético, lo que contribuye a la generación de RI sistémica, provocando afectación en el metabolismo de los macronutrientes, que inicialmente se manifiesta como SM y puede continuar, provocando el desarrollo de DM2, ECV e incluso cáncer (Figura 1) (Sarvottam y Yadav, 2014).

Se necesitan estrategias innovadoras y eficaces para el tratamiento del exceso de grasa corporal, las cuales podrían resultar en efectos benéficos para la salud (Cheema *et al.*, 2015). En este sentido, es bien sabido que modificaciones en el estilo de vida, principalmente sobre la reducción de peso, han demostrado que propician una mejora significativa en la sensibilidad a la insulina (Herzig *et al.*, 2014), mejorando diversos parámetros del SM. Los programas de ejercicio y alimentación saludable reducen la tensión arterial, la acumulación de grasa visceral y modifican favorablemente el perfil lipídico, además de favorecer el metabolismo de la glucosa y disminuir algunos factores de la cascada de coagulación y los marcadores de la inflamación crónica (Perez-Idarraga *et al.*, 2015).

Modificaciones en el estilo de vida

Los estilos de vida que incluyen hábitos alimentarios saludables, con presencia de actividad física y sin hábitos perjudiciales, ocupan un lugar

importante en la salud humana. Cuando estos son inadecuados conducen a la obesidad, a factores de riesgo de ECV, a DM2, etc (Costa *et al.*, 2003; González *et al.*, 2015).

La acumulación excesiva de grasa corporal produce un alto impacto en la salud de los individuos obesos, que afecta negativamente su condición física, vitalidad y en general su calidad de vida (Vásquez *et al.*, 2013). Estas alteraciones pueden mantenerse si no hay intervenciones orientadas a tratar de contener la epidemia de la obesidad y prevenir el incremento de las consecuencias negativas asociadas a ella. Tales intervenciones debieran ser efectivas en lograr la restauración de la homeostasis cardiovascular y metabólica (Vásquez *et al.*, 2013).

Datos del Programa de Prevención de Diabetes y del Estudio sobre los Resultados de un Programa de Prevención de Diabetes en Estados Unidos, proporcionaron fuerte evidencia para sugerir que después de una intervención en el estilo de vida, principalmente a partir de ejercicio aeróbico y dieta, se mejoran las alteraciones metabólicas; incluso reportaron que el grado de desarrollo de DM2 es más bajo después de una intervención en el estilo de vida en comparación con terapia con metformina, además de que es altamente económico (Rynders y Weltman, 2014).

La pérdida de peso en sujetos obesos mejora el estado de inflamación de bajo grado asociado con la obesidad, al reducirse niveles en plasma de factores de coagulación (inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), proteínas de fase aguda (proteína C-reactiva, PCR), citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β e IL-6), quimiocinas y recuento de glóbulos blancos (Christiansen *et al.*, 2010; Lakhdar *et al.*, 2013; Esser *et al.*, 2014).

También se ha observado mejora en la sensibilidad a la insulina, lo cual se acompaña por una disminución en la expresión de genes proinflamatorios (Canello *et al.*, 2005; Esser *et al.*, 2014). Asimismo, la pérdida de peso inducida por cirugía (Canello *et al.*, 2005) o dieta y ejercicio resulta en una reducción en el número de macrófagos en el TA en paralelo a una disminución en la expresión de marcadores proinflamatorios, tanto en TA como en plasma de individuos obesos (Anderson *et al.*, 2013; Esser *et al.*, 2014).

Un tratamiento óptimo para el descenso de la grasa corporal y la consecuente mejoría de los factores de riesgo del SM, sería aquel que permita disminuir el ingreso de energía y aumentar su gasto, provocando una pérdida de peso proveniente de la grasa corporal sin deterioro de la masa músculo esquelética (Bonfanti *et al.*, 2014).

Actividad física

El ejercicio regular es una medida eficaz contra las enfermedades crónicas y progresión de discapacidad. Investigaciones recientes se han centrado en su papel benéfico sobre el perfil inflamatorio (Beavers *et al.*, 2010; Beavers *et al.*, 2013) y se ha propuesto como un factor clave de la prevención primaria de obesidad y sus comorbilidades (Sjogren *et al.*, 2012).

En los individuos obesos las actividades físicas de baja intensidad, proveen el metabolismo energético a partir de glucosa y muy poca o nada a partir de las grasas; las de moderada intensidad, generalmente han sido consideradas como los estímulos óptimos para promover la oxidación de grasa. Por otro lado, se ha observado que el ejercicio de alta intensidad permite reestablecer el

funcionamiento muscular cuando es dosificado (intensidad, duración y frecuencia) y permite mejorar la adiposidad total y central (Vásquez *et al.*, 2013). Además, está asociado con un mayor consumo de oxígeno y oxidación de grasa post-ejercicio, comparado con el ejercicio de baja intensidad (Vásquez *et al.*, 2013).

En un estudio sobre intervención a cargo de actividad física ligera realizado en personas adultas con sobrepeso y obesidad, se encontró que los efectos de la intervención sobre la insulina fueron estadísticamente significativos, independientemente de los cambios en el peso corporal y otros factores de confusión. Los autores atribuyeron la mejora en la sensibilidad a la insulina a los efectos de la actividad físicas sobre la señalización de la insulina en la MME (Herzig *et al.*, 2014).

También se han observado efectos positivos del ejercicio sobre glucosa postprandial. Estos cambios pueden ser debido a variaciones transitorias en la acción de la insulina y del contenido de GLUT-4. Adicionalmente, se ha observado que la contracción muscular aguda, independientemente de la insulina, mejora la disposición de glucosa y disminuye los niveles de glucosa en sangre de 2 a 72 horas (Rynders y Weltman, 2014).

Por otro lado, en personas sanas con sobrepeso y obesidad, el ejercicio de fuerza muscular redujo significativamente tanto la adiposidad central como la total, y aumentó la masa libre de grasa en asociación con la fuerza muscular (Doyle-Baker *et al.*, 2011; Vázquez, 2012).

A pesar de todos los estudios que se han realizado sobre las mejoras en los parámetros metabólicos que induce la actividad física, los mecanismos a nivel molecular por los cuales esto sucede no han sido completamente aclarados. Una

posibilidad que se ha señalado, es que los cambios en el metabolismo y la función del TA están involucrados, directa o indirectamente, en estas mejoras metabólicas (Sjogren *et al.*, 2012; Trachta *et al.*, 2014). Otro mecanismo que se menciona es que las proteínas secretadas por el músculo esquelético ejercitado, pueden poseer propiedades antiinflamatorias y proteger al cuerpo de enfermedades crónicas (Deshmukh *et al.*, 2015; Alves *et al.*, 2016).

En este sentido, se ha observado que la MME tiene la capacidad de secretar a la circulación sanguínea una gran cantidad de IL-6, la cual es más ampliamente conocida como una citocina proinflamatoria; sin embargo, se ha reportado que tiene propiedades antiinflamatorias, ya que estimula la producción de citocinas antiinflamatorias como IL-1RA (receptor antagonista de IL-1) e IL-10, así como suprime al TNF- α en humanos. Por un lado, existe evidencia directa del papel del TNF- α en provocar RI en humanos y es probablemente que el efecto antiinflamatorio del ejercicio (el cual es mediado por IL-6 derivada de la MME) proteja en parte contra la RI inducida por TNF- α (Pedersen y Fischer, 2007; Durrer *et al.*, 2017). Por el otro, la IL-10 inhibe la activación del NF- κ B, y consecuentemente la síntesis de citocinas pro-inflamatorias, como TNF- α e IL-1 β (Gerosa-Neto *et al.*, 2016).

De lo anterior se desprende que el ejercicio es capaz de modular desórdenes inflamatorios asociados con altos niveles de miocinas en MME, llevando a cambios en células inmunes, como por ejemplo la incremento en la frecuencia de células T reguladoras (Alves *et al.*, 2016).

Se han propuesto varios tipos de ejercicios para mantener un óptimo peso corporal y, con ello, un mejor estado de salud, como son:

- De 150 a 250 minutos por semana de entrenamiento continuo de moderada intensidad (Cheema *et al.*, 2015).
- 75 minutos de actividad física vigorosa con por lo menos dos sesiones de fortalecimiento del músculo (Pugh *et al.*, 2015).
- Actividad física ligera (Herzig *et al.*, 2014).
- Actividad física de fuerza muscular (Doyle-Baker *et al.*, 2011; Vázquez, 2012).
- Entrenamiento a intervalos de alta intensidad (HIIT, por sus siglas en inglés High-intensity interval training) (Williams y Kraemer, 2015).

Entrenamiento a intervalos de alta intensidad (HIIT)

El entrenamiento a intervalos de alta intensidad recientemente se ha convertido en una modalidad popular de realizar ejercicio (Williams y Kraemer, 2015). De acuerdo al Colegio Americano de Medicina del Deporte (ACSM, por sus siglas en inglés), el HIIT fue reportado como uno de los más populares para hacer ejercicio alrededor del mundo en el 2014 (Thompson, 2013) y, para el 2015, el segundo mejor (Thompson, 2014). El HIIT ha generado mucho interés debido a las adaptaciones fisiológicas que puede producir, las cuales son similares al entrenamiento aeróbico tradicional (Williams y Kraemer, 2015).

El HIIT consiste en intervalos cortos de actividad física de alta intensidad y descanso de menor intensidad (Cheema *et al.*, 2015). El HIIT se ha propuesto como una forma de entrenamiento que se puede utilizar de una manera tiempo-

eficiencia (menor tiempo, mejores resultados) y tiene un alto impacto en beneficios sobre la salud (Rynders y Weltman, 2014).

Creciente evidencia ha sugerido que el entrenamiento HIIT es tanto seguro como efectivo en el ambiente clínico (Arad et al., 2015), se ha observado que este tipo de entrenamiento produce adaptación metabólica (Madsen *et al.*, 2015; Matsuo *et al.*, 2015; Sheykhlovand *et al.*, 2015), cardio-respiratoria (Falatic *et al.*, 2015) y mejoras en la función endotelial; en la señalización de la insulina, en medidas antropométricas (Oliveira-Child *et al.*, 2013; Shaban *et al.*, 2014; Cheema *et al.*, 2015) y sobre el control metabólico del músculo esquelético (Rynders y Weltman, 2014). El grado por el cual estos cambios ocurren es variable y depende del volumen, intensidad y frecuencia del entrenamiento (Sheykhlovand *et al.*, 2015). También se ha observado que los efectos positivos del HIIT podrían continuar después de la suspensión del ejercicio (Matsuo *et al.*, 2015).

Interesantemente, adaptaciones inducidas por HIIT, parecen ser específicamente atribuibles a incrementada capacidad mitocondrial muscular e incrementada actividad de genes involucrados en la biogénesis mitocondrial (Arad *et al.*, 2015).

Se ha dicho que pacientes con prediabetes o alguna otra condición asociada no pueden tolerar el HIIT; sin embargo, con una intensidad moderada (Rynders y Weltman, 2014) se ha observado que es bien tolerado por los pacientes, incluyendo tanto sujetos sanos como enfermos (Gibala *et al.*, 2009; Rynders y Weltman, 2014).

Se ha propuesto que para personas que inician con la actividad física (sujetos no entrenados), esta forma de entrenamiento podría ser una estrategia

eficaz para ayudar a mantener la adherencia al ejercicio (Arad *et al.*, 2015; Williams y Kraemer, 2015). Además, se ha observado que 3 días a la semana (3x3x2= 3 series de 3 minutos de HIIT con 2 minutos de descanso activo) podría ser un método adecuado en individuos poco entrenados (Matsuo *et al.*, 2015).

Plan de alimentación

La inflamación es un proceso biológico normal involucrado en la respuesta inmune. La respuesta inflamatoria normal es típicamente autolimitada; sin embargo, la inflamación crónica de bajo grado puede ocurrir como resultado de una variedad de daños del ambiente y es particularmente común en personas obesas, donde una dieta que causa obesidad promueve un ambiente inmune permisivo, que da paso a inflamación incrementada en tejidos metabólicos que ayudan al control de la glucosa en sangre (hígado y músculo) (Steck *et al.*, 2014; Cavallari *et al.*, 2016).

Hay evidencia que sugiere que la malnutrición lleva a inmunosupresión debido a un incremento en la susceptibilidad a infecciones. Por otro lado, la sobre nutrición lleva a inmunoactivación debido a mayor susceptibilidad a condiciones inflamatorias. De esta forma, la nutrición óptima es requerida para un balance inmune sano (Lee, *et al.*, 2013).

Patrones dietarios “insanos” (p.e. dieta alta en grasas, carbohidratos refinados y proteínas) son típicamente asociados con altos niveles de inflamación (niveles elevados de PCR, IL-6), mientras dietas “sanas” (p.e. dieta alta en frutas, vegetales y pescado) son asociados con niveles bajos de inflamación o incluso con patrones antiinflamatorios (Steck *et al.*, 2014; Shivappa *et al.*, 2015; Wirth *et al.*, 2016)

También se han estudiado las diferencias en las alteraciones asociadas a la obesidad causada por la dieta y por la edad, y se ha observado, que la causada por la dieta es el principal contribuyente de la epidemia de obesidad, por encima de la obesidad inducida por la edad, presentando diferencias metabólicas e inmunológicas que hacen más vulnerables a las personas con obesidad inducida por la dieta para presentar mayores alteraciones metabólicas, que aquellas provocadas por la edad (Krishna *et al.*, 2016).

Se ha observado que cambios desfavorables provenientes de la alimentación, como el consumo de fructosa y glucosa (componentes de la sucralosa) contribuyen a la sobreexposición del metabolismo de lípidos, particularmente por actuar como inductores de lipogénesis (Maioli *et al.*, 2016).

Actualmente, la evidencia científica apoya que una dieta hipocalórica es el tratamiento de elección para reducir la grasa visceral y el SM (Bonfanti *et al.*, 2014), incluso si la duración es de sólo 7 a 10 días (Matsuo *et al.*, 2015). Se conoce que este tipo de dieta es eficiente, ya que favorece la movilización de grasa almacenada en el tejido adiposo, con el siguiente descenso progresivo del peso corporal a causa de pérdida de masa grasa (Bonfanti *et al.*, 2014). Hay estudios que sugieren que la restricción calórica, per se, es el factor crucial para mejorar factores de riesgo metabólicos (Matsuo *et al.*, 2015).

Las guías recomiendan una pérdida gradual de peso para el tratamiento de la obesidad, ya que se ha observado que la pérdida rápida de peso se recupera más rápido (Torrado *et al.*, 2015). En contraste, se ha demostrado que la tasa de pérdida de peso no afecta a la proporción de la ganancia del mismo después de un largo periodo de tiempo (Purcell *et al.*, 2014).

Por otro lado, se ha observado que una dieta alta en grasa y carbohidratos refinados causa excesiva acumulación de grasa corporal y contribuye a inflamación aguda y sostenida (Lee, *et al.*, 2013; Maioli *et al.*, 2016). Así, en un estudio realizado en ratones, donde se estudiaron las alteraciones metabólicas e inmunológicas de diferentes dietas (una sana, una alta en azúcares, otra alta en grasas y por último, una alta en estas dos últimas), se encontró que una dieta alta en grasas y en azúcares, indujo altos niveles de glucosa en sangre (245 mg/dl), intolerancia a la glucosa y altos niveles de TG con una disminución de células reguladoras. También se observó más ganancia de peso y adiposidad, con el consecuente incremento en el número y tamaño de los adipocitos. Por lo tanto, una dieta alta de hidratos de carbono refinados y grasa provoca alteraciones metabólicas durante el desarrollo de la obesidad (Maioli *et al.*, 2016; Soares *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2016).

Se ha encontrado que la dieta tiene un impacto sobre el balance entre citocinas pro y antiinflamatorias (Ahluwalia *et al.*, 2013). De esta manera, se ha observado que un plan de alimentación para reducción de peso ocasiona una disminución general en marcadores inflamatorios (TNF- α e IL-6), tanto en la circulación como en el TA (Lakhdar *et al.*, 2013).

Enfoques Alimentarios para Detener la Hipertensión

(DASH)

La dieta DASH corresponde a las siglas en inglés de Enfoques Alimentarios para Detener la Hipertensión (Dietary Approaches to Stop Hypertension) desarrollada por el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y

Sangre de Estados Unidos (NHLBI, US National Heart, Lung and Blood Institute). Esta dieta toma en cuenta un enfoque de alimentos integrales hacia la detención y prevención de la hipertensión arterial, específicamente mediante la introducción de alimentos ricos en magnesio y potasio, que se han relacionado con una menor presión arterial (SAHA, 2010; Ahluwalia *et al.*, 2013).

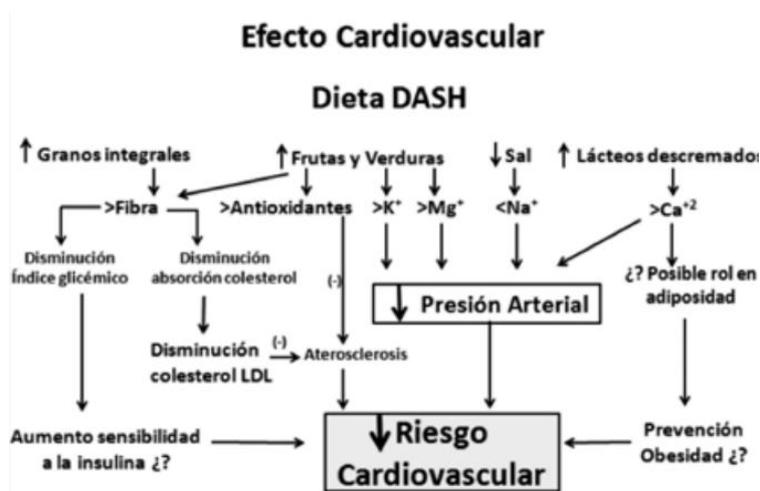
Los beneficios de la dieta DASH fueron descritos por primera vez por Appel y colaboradores en 1997, cuando evaluaron en personas con normopeso e hipertensos un aporte constante de 3000 mg (130 mEq) de sodio durante 2 meses con 3 dietas distintas: a) una dieta control; b) una dieta alta en frutas y verduras (rica en magnesio y potasio) y c) una dieta combinada, en la cual se agregaban un alto aporte de lácteos descremados (rica en magnesio, potasio y calcio). Este estudio demostró, que los cationes como el magnesio, potasio y calcio jugaban un papel importante en el control de la presión arterial, ya que se observó una disminución tanto en la tensión arterial sistólica (TAS) como diastólica (TAD), independientemente de la cantidad de sodio (Appel *et al.*, 1997; Valentino *et al.*, 2014).

El plan de alimentación DASH, además de incluir los micronutrientes antes mencionados, también incorpora granos integrales, frutas y verduras frescas, leguminosas, productos lácteos reducidos en grasa, las carnes de aves y pescado; así como, cantidades reducidas de grasa saturada, colesterol, carnes rojas y productos procesados ricos en azúcares, sal y harinas refinadas (SAHA, 2010; Azadbakht *et al.*, 2011; Fitzgerald *et al.*, 2012; Valentino *et al.*, 2014; Medina-RemOn *et al.*, 2016).

Los requerimientos nutricionales diarios para una dieta de 2000 kcal incluyen de 6-8 porciones de granos integrales, de 4-5 frutas y vegetales y de 2-

3 porciones de lácteos descremados. Las frutas secas, las semillas y las legumbres deben ingerirse al menos 4 veces por semana (SAHA, 2010).

El consumo de grasas saturadas, grasas trans, hidratos de carbono refinados, se asocian con un aumento de factores de riesgo cardiovascular, mientras que el consumo de grasas monoinsaturadas, omega-3, fibra, potasio, calcio y magnesio se asocia con disminución de los mismos, principios dietarios que maneja la dieta DASH. Por lo tanto, la dieta DASH tendría un efecto favorable en el perfil lipídico, tolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, lo cual reduciría la prevalencia de SM (Figura 6) (Azadbakht *et al.*, 2011; Valentino *et al.*, 2014; Medina-RemOn *et al.*, 2016).



Fuente: Valentino *et al.*, 2014

Figura 6. Efectos de la dieta DASH nivel cardiovascular.

En este sentido, hay estudios que han implementado este tipo de plan de alimentación en personas con alteraciones cardiometabólicas, como el caso del SM (Hill *et al.*, 2015). La Asociación Americana del Corazón la recomienda no

sólo para personas con alteraciones en la hipertensión, sino para prevención de enfermedades cardiovasculares (SAHA, 2010; Valentino *et al.*, 2014; Kawamura *et al.*, 2016).

Incluso se ha reportado que la dieta DASH baja en calorías obtiene más reducción de peso, cuando se compara con otras dietas bajas en energía. Además, este efecto fue mayor en participantes con sobrepeso y obesidad (Soltani *et al.*, 2016).

Asimismo, se ha establecido que dietas “saludables” (p.e. dieta alta en frutas, vegetales y pescado) se asocian con niveles bajos de inflamación (Wirth *et al.*, 2016), lo cual se ha relacionado con mejoras de RI y SM. En un estudio en el cual se asoció el Índice Dietario Inflamatorio (DII: Dietary Inflammatory Index), índice desarrollado para medir el potencial inflamatorio dietario, con el índice de la dieta DASH, se pudo observar que las personas que tenían este tipo de alimentación tenían niveles bajos de inflamación (Wirth *et al.*, 2016).

También se ha podido observar que adultos con dieta DASH pierden más peso, grasa corporal, IMC y CC, en comparación con las dietas control. Beneficio que se han relacionado con el tipo de alimentos que maneja la dieta DASH (García-López *et al.*, 2016; Soltani *et al.*, 2016); por ejemplo, el consumo de pescado o ácidos grasos omega-3, se ha relacionado con reducción en el peso corporal, grasa y CC (Bender *et al.*, 2014); así como, disminución de la inflamación al estimular al receptor GPR120, el cual bloquea a TAK1 y de esta manera la cascada de señalización inflamatoria (Glass y Olefsky, 2012; Lee *et al.*, 2013).

ANTECEDENTES

Resultados de distintos estudios muestran que en personas con obesidad, principalmente visceral, se presenta interacción y activación de poblaciones linfocitarias; así como liberación de citocinas inflamatorias y ácidos grasos, lo cual da lugar a un estado inflamatorio crónico de baja intensidad en estos pacientes, lo que se ha asociado con RI y el desarrollo de SM (Derosa *et al.*, 2013; Bocca *et al.*, 2014).

Se ha reportado la participación del sistema inmune tanto innato como adaptativo en la inflamación crónica de bajo grado. De esta manera, los linfocitos TCD8+, TCD4+ (Th1, respuesta celular) y linfocitos B poseen un fenotipo activado y promueven la actividad clásica proinflamatoria de los macrófagos M1, esto principalmente por la liberación de citocinas como interferón (INF)- γ , TNF- α e IL-6, entre otras, lo que contribuye a la inflamación del TAV en personas con obesidad (Nishimura *et al.*, 2009; Priceman *et al.*, 2013; Ip *et al.*, 2015).

Sin embargo, a nivel de sangre periférica es poco lo que se ha abordado sobre el tema. En los últimos años se han reportado diferentes estudios sobre los porcentajes de las distintas subpoblaciones linfocitarias a nivel periférico en relación a la obesidad y la presencia de SM, y aunque algunos resultados son similares, otros son contradictorios (Tabla 2).

En relación al porcentaje de linfocitos totales, tanto en presencia de obesidad como de SM, éstos se han encontrado incrementados en comparación con personas con peso normal (van der Weerd *et al.*, 2012; Ryder *et al.*, 2014).

En cambio, Simar y colaboradores no han encontrado diferencias en los porcentajes de linfocitos de personas obesas y con SM en comparación con los controles (Simar *et al.*, 2014). Datos que concuerdan con un trabajo previo realizado en nuestro laboratorio (Rodríguez, 2015). Por otro lado, los linfocitos TCD8+, TCD4+, linfocitos B y N, en algunos estudios se han encontrado aumentados, sin cambios o incluso disminuidos en personas obesas y con SM, en comparación con aquellas que presentan peso normal (Tabla 2) (Duffaut *et al.*, 2009; van der Weerd *et al.*, 2012; Huh *et al.*, 2014; Simar *et al.*, 2014).

Una investigación experimental demostró que células B de ratones obesos secretan más citocinas proinflamatorias (INF- γ , IL-6 e IL-8) que antiinflamatorias (IL-5 e IL-10) (Siejka *et al.*, 2013). La IL-10 derivada de linfocitos B ha mostrado reducir la inflamación crónica a través del bloqueo de la diferenciación de los linfocitos T hacia un fenotipo de respuesta Th1. En otro estudio realizado en ratones, donde se les trató con IL-10 (2 μ g por 3 días), se observó que la IL-10 puede mejorar la fosforilación en residuos de tirosina de proteína-serina/treonina cinasa AKT y de sustrato del receptor de la insulina 1 (IRS-1), permitiendo una mejor sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético, que en TAV, corazón e hígado (Hong *et al.*, 2009; Winer *et al.*, 2014).

En estudios realizados en animales y humanos se sugiere que las células del SI influyen en la masa y en la fuerza muscular durante los diferentes estados de salud y de acuerdo con la edad (Dennis *et al.*, 2015). Se ha documentado la participación de los mediadores que resultan de la interacción de las células del SI con el desarrollo de RI en este tejido; así, varios estudios han reportado que las células B influyen en el desarrollo de RI en el músculo esquelético a través

de la interacción con los linfocitos T, al inducir la expresión de IFN γ , así como, la producción de inmunoglobulina G (IgG) por parte de células B y la secreción de citocinas; como la IL-8, la cual es una citocina proinflamatoria que puede reclutar neutrófilos (Winer *et al.*, 2014).

Por otro lado, a nivel fisiológico-bioquímico, se ha reportado que las personas con SM presentan niveles más altos de IMC, CC, porcentaje de grasa y masa muscular, en comparación con pacientes sin SM (Namwongprom *et al.*, 2014). En otro estudio, donde también analizaron la composición corporal y el SM, encontraron que personas con SM tienen valores significativamente más altos de MME, porcentaje de grasa y TAV, en comparación con sujetos sin SM. Asimismo, se observó que el riesgo a desarrollar SM se incrementó conforme el IMC, la MME y TAV aumentaron (Park y Yoon, 2013). Estos datos concuerdan con los encontrados en un estudio previo, donde documentamos que a mayor IMC, mayor presencia de SM, TAV y MME (Rodríguez, 2015).

Por otra parte, está bien documentado que las modificaciones en el estilo de vida, particularmente en actividad física y hábitos alimenticios, juegan un papel importante en mejorar los indicadores bioquímicos, así como de composición corporal e inflamatorios. En una investigación realizada en 68 sujetos con obesidad, donde implementaron una rutina de actividad física durante 3 meses (60 min, 3 veces por semana), se encontró una disminución en los niveles de insulina, LDL-c y TAV (Herzig *et al.*, 2014).

Tabla 2. Estudios sobre cambios leucocitarios entre sujetos con obesidad y RI, en comparación con sujetos con peso normal.

Autor	Resultado de las subpoblaciones linfocitarias en comparación con personas con normo peso.
Han et al., 2011	Linfocitos TCD4+, B y NK: <u>incrementados</u> en personas con Ob. Linfocitos TCD8+*: <u>Disminuidos</u> en Ob.
van der Weerd et al., 2012	Linfocitos TCD4+*: <u>incrementados</u> entre personas con Ob M. Linfocitos totales, TCD8+, B, NK, Granulocitos y Monocitos: <u>sin cambios</u> en personas con Ob M.
Simar et al, 2014	Linfocitos TCD8+28- y B: <u>incrementados</u> en personas con Ob. Linfocitos totales, neutrofilos y Linfocitos TCD4+62-: <u>sin cambio</u> en personas con Ob. Monocitos y linfocitos NK: <u>disminuidos</u> en personas con Ob.
Ryder et al., 2014	Linfocitos totales* y neutrófilos*: <u>incrementados</u> en personas con Ob y RI. Monocitos: <u>sin cambio</u> en personas con Ob y RI. (correlación positiva entre TAV y linfocitos totales)
van Beek et al., 2014	Granulocitos*: <u>incrementados</u> en personas con Ob M. Linfocitos NK: <u>sin cambio</u> en personas con Ob M. Linfocitos T, TCD8+, TCD4+ y B: <u>disminuidos</u> en personas con Ob M.
Magrone et al., 2017	Linfocitos TCD3+*, TCD4+*, TCD8+*, NK* y B*: <u>aumentados</u> en personas con Ob.
Mauro et al., 2017	Linfocitos totales, células de memoria*: <u>incrementadas</u> en personas con Ob. Linfocitos TCD4+: <u>sin cambio</u> en personas con SP y Ob. Células vírgenes*: <u>disminuidas</u> en personas con Ob.

IMC: índice de masa corporal; SP: sobrepeso; N: normal; Ob: obesidad; Ob M: obesidad morbida SM: síndrome metabólico; DM2: diabetes mellitus tipo 2. * Diferencia estadística, p<0.05.

En un trabajo donde evaluaron a 59 personas después de una rutina de actividad física (3 meses, 60 min, 3 veces por semana), se encontró disminución de la tensión arterial tanto sistólica como diastólica, del perímetro de cintura y el

porcentaje de grasa corporal (Perez-Ildarraga *et al.*, 2015). En pacientes con DM2, se observó mayor disminución de la proteína C reactiva con 20 min de entrenamiento de fuerza y 40 min de entrenamiento aeróbico, comparado con sólo 40 min de entrenamiento aeróbico (Balducci *et al.*, 2010; López-López *et al.*, 2015).

En un estudio realizado en personas adultas con sobrepeso y obesidad se pudo observar que los valores del modelo matemático HOMA-RI ($p=0.003$), triglicéridos ($p<0.001$), presión arterial tanto sistólica ($p=0.005$) como diastólica ($p=0.004$), área de TAV ($p=0.013$) y porcentaje de grasa ($p=0.018$) disminuyeron después de un programa de actividad física de intensidad ligera con una duración de 3 meses (Herzig *et al.*, 2014).

En cuanto a la subpoblaciones linfocitarias y actividad física, específicamente HIIT, se ha observado que después de 3 días con este tipo de entrenamiento los porcentajes de los linfocitos TCD4+, TCD8+ y CD19+, incrementaron significativamente (Navalta *et al.*, 2014); sin embargo, en otro trabajo llevado a cabo durante 2 semanas, el entrenamiento no mostró efectos sobre la concentración sanguínea de linfocitos totales, monocitos y neutrófilos (Robinson *et al.*, 2015).

En relación con la implementación de cambio de hábitos alimenticios, se encontró que un plan de alimentación para reducción de peso durante 12 meses, produjo una reducción de peso corporal en al menos 10% respecto al peso inicial (Torrado *et al.*, 2015). Asimismo, se ha observado una disminución de las concentraciones de IL-6 en personas con sobrepeso y obesidad después de una combinación de un plan de alimentación para reducción de peso durante 6

meses y una rutina de actividad física de intensidad moderada, en comparación con sólo realización de actividad física (Beavers *et al.*, 2013).

Otra investigación llevada a cabo en mujeres con sobrepeso y SM encontró que una dieta con una reducción de 500 kcal, favoreció la pérdida de 17% del peso corporal en 6 meses, lo cual permitió la reducción de triglicéridos y tensión arterial, comparada con una dieta control, reduciendo la prevalencia de SM en 15%. Sin embargo, cuando esta dieta siguió los patrones de la dieta DASH, la prevalencia de SM disminuyó en un 35%, observándose una reducción de peso y tensión arterial aún mayor, disminuyendo también la glicemia y aumentando el HDL-c (Azadbakht *et al.*, 2005; Valentino *et al.*, 2014).

En otro ensayo realizado en pacientes con DM2 se evaluaron 2 tipos de dietas: una dieta estándar para paciente diabético y la otra con patrones de alimentación tipo DASH durante 8 semanas. Se observó que la dieta DASH puede jugar un papel importante en reducir inflamación, niveles en plasma de fibrinógeno y amino transferasas en hígado, en comparación con una dieta estándar para diabéticos. Estos resultados se asociaron al aporte de antioxidantes y fibra, dado por el elevado consumo de frutas y verduras (Azadbakht *et al.*, 2011; Medina-RemOn *et al.*, 2016).

Los datos de distintos estudios sugieren que la obesidad se caracteriza por un estado de inflamación crónica, directamente relacionado con la cantidad de grasa corporal almacenada. Por lo tanto, la reducción de esta masa corporal es una forma eficaz de reducir la carga inflamatoria, mejorando niveles de insulina y parámetros relacionados con el SM (Beavers *et al.*, 2013).

Sin embargo, es poco lo que se ha analizado sobre las implicaciones inmunológicas que tiene la alimentación sobre la población que presenta exceso

de peso. Un trabajo realizado en adultos (50-69 años) con SP y Ob reportó una asociación entre la calidad de la dieta DASH y el conteo de leucocitos (Phillips *et al.*, 2018). Otra investigación reportó que una dieta con predominio en comida alta en colesterol y grasa saturada, y relativamente pobre en frutas y vegetales, incrementó inflamación en los participantes del estudio evidenciado por el incremento en el conteo de leucocitos (Shivappa *et al.*, 2015).

JUSTIFICACIÓN

El proceso inflamatorio crónico de baja intensidad asociado con la obesidad resulta, entre otros aspectos, de cambios morfológicos que sufre el adipocito y de la participación de múltiples interacciones entre adipocitos y células inmunes, provocando la liberación de distintos mediadores que afectan otros órganos y tejidos, colaborando con la presencia de RI sistémica, lo que se relaciona con el desarrollo de alteraciones metabólicas como el SM, que está asociado a mayor probabilidad de desarrollar enfermedades crónico degenerativas no transmisibles como DM2, ECV y cáncer.

Aunado a esto, las cifras de obesidad han incrementado en las últimas décadas; pero a pesar de que desde el año 2000 el incremento de este padecimiento ha sido más lento que en las décadas anteriores, se ha pronosticado que para el año 2025, la probabilidad de cumplir con la meta mundial de reducir las cifras de obesidad es prácticamente cero; además de que cada vez se presenta a edades más tempranas, al igual que sus comorbilidades asociadas. Por lo que, son necesarias intervenciones tempranas para prevenir o revertir la presencia de obesidad y sus alteraciones asociadas.

En la presente investigación se decidió trabajar con adultos jóvenes con sobrepeso y obesidad aparentemente sanos, con cierto potencial de riesgo para presentar alteraciones metabólicas relacionadas con el SM, implementando dos intervenciones, una sobre actividad física a cargo del entrenamiento HIIT y otra sobre la aplicación de un plan de alimentación para reducción de peso bajo los lineamientos de la dieta DASH, intentando revertir la incidencia y severidad, tanto

de la obesidad como de las primeras comorbilidades asociadas a ella, a través de observar el comportamiento de los distintos tejidos corporales, medidas antropométricas, pruebas bioquímicas y subpoblaciones linfocitarias en un corte transversal antes de estas dos intervenciones, así como su comportamiento después de las intervenciones.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿De qué manera influye la implementación de una rutina de actividad física o de un plan de alimentación para reducción de peso sobre los porcentajes de distintas subpoblaciones linfocitarias a nivel de sangre periférica; así como, sobre los parámetros antropométricos, bioquímicos y de composición corporal en pacientes con sobrepeso u obesidad con o sin síndrome metabólico?

HIPÓTESIS

La implementación de una rutina de actividad física o un plan de alimentación para reducción de peso en pacientes obesos, permitirá encontrar cambios tanto en el porcentaje sistémico de células del sistema inmune, así como, en los parámetros antropométricos, bioquímicos y de composición corporal, que se asociarán a un mejor estado de salud de los pacientes.

OBJETIVOS

General

Establecer los cambios después de la implementación de una rutina de actividad física o un plan de alimentación para reducción de peso, sobre células sistémicas del sistema inmune, parámetros antropométricos, bioquímicos y de composición corporal, en pacientes con sobrepeso u obesidad con o sin síndrome metabólico.

Particulares

1. Establecer la asociación entre los distintos componentes corporales (MME, TAV y subcutáneo) con los niveles sanguíneos de las subpoblaciones linfocitarias en pacientes con sobrepeso y obesidad.
2. Definir la relación entre SM y los distintos componentes corporales con los niveles sanguíneos de las subpoblaciones linfocitarias.
3. Valorar los cambios en las subpoblaciones linfocitarias, de los parámetros bioquímicos, antropométricos y de composición corporal, después de una rutina de actividad física.
4. Evaluar los cambios en las subpoblaciones linfocitarias, de los parámetros bioquímicos, antropométricos y de composición corporal, después de un plan de alimentación.

METODOLOGÍA

Diseño metodológico del estudio

Se trató de un estudio experimental, descriptivo, comparativo y longitudinal, de casos y controles. Durante el periodo de septiembre de 2015 a enero de 2018 se invitó a participar a la población de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco y público en general de ambos sexos, mediante la publicación de una convocatoria en carteles distribuidos por las instalaciones de la universidad, correo electrónico institucional y plataformas digitales.

Fueron seleccionados adultos jóvenes (18-40 años) con sobrepeso u obesidad, a los cuales se les realizó una historia clínica (Anexo 1), mediciones antropométricas, de composición corporal (mediante bioimpedancia eléctrica (BIA) y densitometría dual de rayos-x (DEXA)), toma de la presión arterial, pruebas bioquímicas (medición de perfil de lípidos y de glucosa) y el porcentaje de subpoblaciones linfocitarias, antes y después de la implementación de una rutina de actividad física o un plan de alimentación para reducción de peso.

Para la conformación de los grupos de estudio que participaron en ambas intervenciones, se formaron grupos cada 2 meses de entre 20 y 25 personas, con sobrepeso u obesidad. En los resultados de cada una de las intervenciones se describe más a detalle la conformación de cada uno de los grupos de estudio. Previamente a los participantes se les solicitó firmar una carta de consentimiento informado (Anexo 2). Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Investigación de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco (Con el acuerdo 13/16,8.1).

Grupos de estudio

Casos: Sujetos con IMC >25 kg/m², con o sin síndrome metabólico y con o sin tejido adiposo visceral incrementado, que cumplieron con los criterios de inclusión.

Controles: sujetos con IMC ≤ 24.9 kg/m², sin síndrome metabólico y tejido adiposo visceral normal.

Criterios de selección

Criterios de inclusión: Personas de 18 a 40 años de edad, de ambos sexos con sobrepeso u obesidad, con y sin SM, que se presenten a las evaluaciones programadas.

Criterios de exclusión: Pacientes con infecciones, embarazadas, con diabetes mellitus tanto tipo 1 como 2, con enfermedades autoinmunes, cardiopatías, enfermedades renales, hepáticas, endocrinas o cáncer. Que estén consumiendo medicamentos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, así como antibióticos. Presencia de dificultades ortopédicas que causen incapacidad para llevar a cabo un programa de ejercicio.

Criterios de eliminación: Todo aquel paciente que no firmó el consentimiento informado, que decidió abandonar el estudio o que estuviera enfermo. En el caso de las intervenciones, también se eliminó a aquel participante que no presentó su certificado médico (participantes incorporados a la parte de actividad física), que estuviera realizando alguna otra actividad física o entrenamiento regular, que estuviera llevando ya algún tipo de cambio de hábito alimenticio o que no acudiera a su segunda evaluación.

Procedimientos

Toma de medidas antropométricas

Las medidas antropométricas que se evaluaron fueron: estatura, peso y CC, siguiendo el protocolo estandarizado de la Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría (International Society for the Advancement of Kinanthropometry, ISAK) (Marfell-Jones y International Society for the Advancement of Kyneanthropometry, 2006).

La técnica que se utilizó para la medición de estatura fue la siguiente: el sujeto se mantuvo en una posición estándar de pie, que consiste en talones unidos y las puntas de los pies en un ángulo de 45° aproximadamente, con los brazos relajados a los lados del cuerpo. El tronco erecto, con los talones, las nalgas, la espalda y la parte posterior de la cabeza se mantuvieron en contacto con el estadiómetro y la cabeza en el plano de Frankfort. Este plano queda determinado por una línea imaginaria que une el borde superior del orificio auricular con el borde inferior orbitario, manteniéndose paralelo al piso (Casanueva *et al.*, 2008). Para obtener esta medición se utilizó un estadiómetro de la marca SECA (SECA 213).

Con el peso y la estatura se calculó el índice de masa corporal (IMC) utilizando la relación: peso (kg)/ estatura (m)². Esto permitió tener una primera clasificación del estado de nutrición de los participantes de acuerdo con los criterios de la OMS para adultos (OMS, 2017).

La circunferencia de cintura se midió en el punto medio de la última costilla y la cresta iliaca con una cinta antropométrica de acero flexible (Lufkin).

Medición de la composición corporal

En este caso se usaron los equipos Inbody720 (BIA) y Hologic Discovery Wi (DEXA). El equipo Inbody720 permitió obtener el diagnóstico de obesidad visceral mediante el análisis de centímetros cuadrados de grasa visceral, donde presentar ≥ 100 cm² de TAV diagnostica a una persona con obesidad visceral y ≤ 99 cm² de TAV diagnostica a una persona con TAV normal (Biospace Co., 1996-2005). También con este equipo se midió el peso corporal, con el paciente sólo con ropa interior, portando una bata clínica, para estandarizar el peso. El participante se mantuvo con los brazos extendidos a los lados y la mirada al frente, colocándose en el centro del equipo sin moverse. A continuación, se enumeran las recomendaciones generales que se les hicieron a los participantes antes y durante la medición (Biospace Co., 1996-2005):

- Acudir en ayunas (4-5h).
- No haber realizado ejercicio físico intenso antes del estudio.
- Al momento de la medición, mantener ambos brazos en posición casi horizontal al piso, las piernas separadas (asegurando que los brazos no estuvieran en contacto con el costado ni los muslos con la parte interior) y los pies descalzos y sin talco.

Con el equipo Hologic Wi, se obtuvieron los kilogramos MME y porcentaje y kilogramos de tejido graso subcutáneo.

Pruebas bioquímicas y determinación del síndrome

metabólico

Para la realización de las pruebas bioquímicas se solicitó a los participantes acudir con un ayuno previo de 12 h. Se obtuvo una muestra de 6 ml de sangre periférica en tubos Vacutainer™ (BD SST). El tubo con la sangre se centrifugó durante 30 min a 3500 rpm para obtener el plasma. El plasma se analizó con el equipo automatizado de química clínica iKEM y se obtuvieron los niveles de TG, HDL-c, Glu y Col.Total. Para los niveles de LDL-c se realizó la fórmula de Friedewald (Col. Total- (HDL-c+TG/5).

También se tomó la presión arterial de acuerdo a los lineamientos de la Norma Oficial Mexicana (NOM-030-SSA2-1999), para la Prevención, Tratamiento y Control de la Hipertensión Arterial. Se realizó con un esfigmomanómetro por duplicado.

Para el diagnóstico de SM se tomó en cuenta la definición del Programa Nacional de Educación en Colesterol (ATP III: Panel de Tratamiento en Adultos III del Programa Nacional de Educación en Colesterol [por sus siglas en inglés: *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*]) modificado para personas hispanas, que ha consensado que la presencia de tres o más de las condiciones que se muestran en la Tabla 3 conducen a un diagnóstico de SM (López y Pérez, 2012).

Tabla 3. Criterios de la ATP III modificados para hispanos.

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

Fuente: López y Pérez, 2012.

Análisis de poblaciones linfocitarias

En un segundo tubo Vacutainer™ con EDTA como anticoagulante, se recolectó sangre periférica (6 ml) para el análisis de las subpoblaciones linfocitarias.

Para identificar las subpoblaciones linfocitarias se utilizó la sangre completa y una mezcla de anticuerpos monoclonales específicos conjugados con fluorocromos. Las combinaciones de anticuerpos conjugados que se utilizaron para la detección de las subpoblaciones linfocitarias fueron las siguientes: FITC-anti-CD45/PE-anti-CD14; FITC-anti-CD3/PE-anti-CD16+CD56 /PerCP-anti-CD19; FITC-anti-CD4/PE-anti-CD62/APC-anti-CD3; FITC-anti-CD8/PE-anti-CD28/APC-anti-CD3; FITC-anti-CD45/PE-anti-CD45RO/PerCP-anti-CD4/APC-anti-CD3. Con la primera combinación fue posible obtener los porcentajes de linfocitos totales, monocitos y granulocitos; con la segunda, linfocitos TCD3+, NK y B; con la tercera, linfocitos TCD4+, células ayudadoras (TCD4+CD62-) y TCD3+; con la cuarta, linfocitos TCD8+, células citotóxicas (TCD8+CD28-) y TCD3+; y con la última, células de memoria (CD45RO+) y vírgenes (CD45RA+), tanto de TCD3+ como de TCD4+.

La tinción de células se realizó de la siguiente manera (Nishimura *et al.*, 2009; Durrer *et al.*, 2017; Nájera-Medina *et al.*, 2017):

- Se colocaron 100 μ l de sangre completa en tubos de polipropileno de 12 x 75 mm (Falcon, Becton Dickinson). A cada tubo se le añadió una combinación de anticuerpos (10 μ l), para posteriormente agitarlos por 3 segundos en un vortex a baja velocidad.
- Se incubó la sangre con los anticuerpos marcados durante 20 min a temperatura ambiente y sin exponer los tubos a la luz directa.
- Después de la incubación se agregaron a cada tubo 2 ml de solución de lisis 1X, se mezcló por 3 segundos en el vortex y se incubó por 10 min a temperatura ambiente sin exponerlos a la luz directa. Posteriormente se centrifugó a 1500 rpm durante 5 min a temperatura ambiente.
- El sobrenadante se aspiró y se añadieron 2 ml de PBS a cada tubo, se agitó en el vortex 3 seg y se centrifugó a 1500 rpm durante 5 min a temperatura ambiente.
- Se aspiró el sobrenadante y se añadieron 0.5 ml de paraformaldehído al 1% con NaN_3 al 0.1%. Las muestras se adquirieron durante las primeras 24 h, teniéndolas durante este tiempo en refrigeración y oscuridad.

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 se

realizaron gráficas de puntos de dos fluorescencias utilizando el software FACS Diva (BD).

Programa de intervención

Una vez obtenidos todos los datos previamente mencionados, se procedió a realizar una intervención de dos meses en los pacientes, ya fuera la de actividad física o la de plan de alimentación para reducción de peso. Al finalizar este periodo se realizaron de nuevo todas las mediciones mencionadas antes.

a) Actividad física

La rutina de actividad física consistió en una clase que se impartió 3 veces por semana, con una duración de 1 hora aproximadamente (180 min a la semana), durante dos meses. La intensidad se cuidó y dependió de la capacidad de cada uno de los participantes, incrementando la intensidad lo más personalizada posible. Para que el paciente pudiera incorporarse al programa de actividad física tuvo que acudir el primer día de clase con un certificado médico, que avalara que podía realizar actividad física. Esta parte de la investigación no incluyó educación dietaria, con el fin de minimizar la influencia de factores adicionales al ejercicio.

Por recomendación del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés: Centers for Disease Control and Prevention), del Colegio Americano de Medicina del Deporte (ACSM, por sus siglas en inglés: American College of Sports Medicine) y la Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés: American Heart Association), la

estructuración de las rutinas tomó en cuenta una serie de aspectos que se resumen a continuación (Matsudo, 2012):

Actividad aeróbica: cualquier tipo de movimiento de intensidad moderada que obligue a los músculos a utilizar oxígeno, que significa un esfuerzo de 5 a 6 en una escala de 1 a 10, ya que se ha reportado que este tipo de entrenamiento mejora la acción de la insulina, incluso se señala que realizar una semana este tipo de actividad puede mejorar la sensibilidad de la insulina en todo el cuerpo (Colberg *et al.*, 2010).

Ejercicios de resistencia: deben ser realizados en series (1 a 3) que implican 8 a 12 repeticiones. Cada ejercicio debe trabajar un grupo muscular previamente definido. Para un trabajo integral y compensado se requieren entre 8 a 10 tipos de ejercicios diferentes durante una sesión.

Flexibilidad: las actividades de al menos 10 minutos con el mayor número de grupos de músculos y tendones, de 10 a 30 segundos en 3 a 4 repeticiones de cada movimiento estático, todos los días en que se realicen actividades aeróbicas y de fuerza (Garber *et al.*, 2011).

La rutina se planeó pensando en la edad de los participantes y su estado de salud, poniendo especial atención en las recomendaciones antes señaladas (Anexo 3). La sesión de entrenamiento tuvo de inicio una duración aproximada de 25 min de ejercicio efectivo, que incluía intervalos de 30 seg de actividad por 30 seg de descanso activo (trotar en su lugar). El tiempo de ejercicio efectivo y los intervalos fueron incrementando conforme la capacidad de los participantes, hasta llegar a 45 min de ejercicio activo con intervalos de 50 seg de actividad por 10 seg de descanso activo (Tabla 4). El diseño de las rutinas fue supervisado

por el entrenador personal y de piso físico y fitness Edgar Andrés Martínez Carrillo.

La rutina estuvo conformada por 3 etapas: calentamiento, entrenamiento y enfriamiento. El calentamiento y el enfriamiento llevaron ejercicios para incrementar la flexibilidad de los pacientes, lo cual es un requisito del CDC, el ACSM y la AHA para la implementación de una rutina de actividad física. En cada una de estas etapas se empleó un periodo de aproximadamente 10 minutos (Tabla 4).

Tabla 4. Tiempo y duración de las sesiones durante las 8 semanas de entrenamiento.

	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6	Sem 7	Sem 8
Calentamiento (min/sesión)	5	5	8	8	8	10	10	10
Aeróbico/resistencia (HIIT) (min/sesión)	25	30	35	35	35	45	45	45
Intervalos de sección HIIT: actividad/descanso activo (seg/seg)	30/30	35/25	40/20	45/15	45/15	50/10	50/10	50/10
Enfriamiento/flexibilidad (min/sesión)	5	5	8	8	8	10	10	10
Duración total de la sesión (min/sesión)	35	40	50	50	50	70	70	70

Sem: semana, HIIT: entrenamiento a intervalos de alta intensidad (por sus siglas en inglés); min: minutos; seg: segundos.

La etapa de entrenamiento estuvo a cargo de una adaptación del entrenamiento a intervalos de alta intensidad (HIIT, por sus siglas en inglés High-Intensity Interval Training), para el cual se utilizaron en un inicio 25 minutos los cuales se fueron incrementando hasta llegar a 50 minutos. Este tipo de

entrenamiento consiste en periodos cortos de actividad física intensa, intercalado con periodos de descanso activo. En esta ocasión se utilizó una adaptación, fueron periodos de actividad física moderada con periodos cortos de descanso activo (marchar en su lugar).

La intensidad de la actividad se midió de acuerdo a la escala de Puntuación de Esfuerzo Percibido (RPE, Ratings of Perceived Exertion), la cual se manejó en una intensidad moderada (entre 5 y 6) (Garber *et al.*, 2011). También a partir de la fórmula de Karvonen ($FCE = \{(FM - FR) * PI\} + FR$) (Diaz-Buschmann *et al.*, 2014) se realizó un despeje y se obtuvo el porcentaje de intensidad (PI) a la que estuvieron trabajando los participantes, que toma en cuenta la frecuencia cardiaca del entrenamiento (FCE), la frecuencia en reposo (FR) y la frecuencia máxima (FM). Para esto, en cada sesión se les tomó la FC antes y después del entrenamiento.

b) Plan de alimentación

Por otro lado, el plan de alimentación para reducción de peso, estuvo basado en la dieta Enfoques Dietéticos para Detener la Hipertensión (DASH, por sus siglas en inglés: Dietary Approaches to Stop Hypertension), que tiene sus propios porcentajes de distribución de macronutrientes (Tabla 5). Este tipo de dieta también toma en cuenta cantidades específicas de sodio, potasio, calcio y magnesio; sin embargo, en el presente trabajo no se tomaron en cuenta de forma cuantitativa, sólo se les sugirió a los participantes preferir alimentos con estas características y se les entregó una lista con estos alimentos.

Lineamientos para la elaboración del plan de alimentación

El cálculo de la energía total tuvo como objetivo una reducción de peso de 500 g por semana, para esto se obtuvo el requerimiento energético total, al cual se le sumaron las kilocalorías que se obtuvieron de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFC), se calculó el promedio y a esta última cifra se le redujeron 500 Kcal (Kathleen y Escott-Stump, 2009).

Tabla 5. Distribución de macronutrientos de acuerdo con la recomendación de la dieta DASH.

Hidratos de carbono	Lípidos	Proteínas
55%	27%	18%

Fuente: Appel et al., 1997; Tyson et al., 2016; Kawamura et al., 2016.

Se realizó un CFC dirigido a población mexicana para conocer el tipo de ingesta, los hábitos y costumbres alimentarios de los pacientes, además de obtener una cantidad de kilocalorías. De esta manera se realizó el plan de alimentación lo más personalizado posible para lograr el mayor apego del paciente. Se realizó seguimiento a través de consultas subsecuentes, las cuales se programaron cada 2 a 3 semanas según el apego de cada paciente.

- Cálculo del requerimiento energético total

Para el cálculo del gasto energético total (GET) se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{GET} = \text{GEB} + \text{ETA (6\%)} + \text{EAF}$$

GEB: gasto energético basal; ETA: Efecto termogénico de los alimentos;

EAF: Energía por actividad física (Tabla 6).

EL GEB se calculó haciendo un promedio de lo obtenido en la ecuación de acuerdo con la FAO/OMS del 2004 (Tabla 7) y la energía proveniente del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, ya que se ha reportado que las fórmulas de predicción subestiman la ingesta calórica de los individuos (Pérez-Lizaur y Marvan-Laborde, 2008; Ruiz De la F y Rodríguez F, 2014), y el cuestionario está diseñado específicamente para los hábitos y consumo de alimentos de la población mexicana (Hernandez-Avila *et al.*, 1998; Levy *et al.*, 2016).

Tabla 6. Rangos de actividad física.

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

GEB: gasto energético basal. Fuente: Pérez-Lizaur y Marvan-Laborde, 2008.

Tabla 7. Ecuaciones de predicción de acuerdo a FAO/OMS.

Sexo	Edad (años)	Energía (Kcal/día)
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

Kcal/día: kilocaloría por día. Fuente: WHO/UNU, 2005.

- Distribución de la energía en los macronutrientes

Una vez que se calculó el GET, se procedió a realizar la distribución de esta energía en los macronutrientes. Además de tomar en cuenta la distribución de los porcentajes de los macronutrientes se puso especial atención en el tipo de alimentos, de acuerdo a la dieta DASH, recomendando consumo de granos enteros, frutas, verduras, pescado, carnes blancas, productos de origen animal bajos en grasa; así como disminuir consumo de grasas (Hill *et al.*, 2015; Baker *et al.*, 2016).

- Distribución de energía en los equivalentes

Para la elaboración del plan de alimentación se decidió trabajar con el Sistema Mexicano de Equivalentes. Los gramos de cada uno de los macronutrientes, se transformaron en raciones de alimentos distribuidos en cada uno de los grupos (Anexo 4). Las raciones de los grupos de alimentos se distribuyeron en tres comidas principales (desayuno, comida y cena) y dos colaciones (matutina y vespertina). Para realizar esta transformación se utilizaron los datos que aparecen en la Tabla 8.

Para lograr lo antes mencionado, los participantes fueron orientados sobre los beneficios de la alimentación saludable (p.e. la incorporación de frutas, verduras, granos enteros, etc.), sobre las porciones de los alimentos y se les proporcionaron guías prácticas que les ayudaron a seleccionar alimentos que fueran apropiados para su dieta. Se les ayudó a elaborar el menú de su plan de alimentación apegándose a sus hábitos alimentarios, pero cumpliendo con los lineamientos de una dieta DASH.

Tabla 8. Distribución de energía y macronutrientes de los grupos de alimentos por ración.

GRUPO DE ALIMENTOS	EQ	ENERGÍA	PROTEÍNAS	LÍPIDOS	H de C
VERDURAS:		25	2	0	4
FRUTAS:		60	0	0	15
CEREALES Y TUBÉRCULOS: Sin grasa		70	2	0	15
LEGUMINOSAS:		150	8	1	020
AOA Muy bajo aporte de grasa		40	7	1	0
AOA Bajo aporte de grasa		55	7	3	0
LECHE: Descremada		95	9	2	12
LECHE: Semidescremada		110	9	4	12
LECHE: Entera		150	9	8	12
ACEITES Y GRASAS: S/P		45	0		0
ACEITES Y GRASAS: C/P		70	3	50	3
AZÚCARES: Sin grasa		40	0	0	10

EQ: equivalente; H de C: hidratos de carbono; AOA: alimentos de origen animal; S/P: sin proteína; C/P: con proteína. Fuente: Modificado de Pérez *et al.*, 2014.

Análisis estadístico

Se analizó la distribución de cada variable utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov de todos los pacientes (n=169). Para las intervenciones, específicamente para las variables del grupo de estudio, se vio la distribución normal con la prueba Shapiro-Wilk. Se realizó transformación logarítmica para aproximarse a la normalidad en aquellas variables que mostraron una distribución no paramétrica. Los resultados se muestran como media \pm el error estándar y la mediana con el intervalo de confianza (IIC).

Para el corte transversal (todas las personas que acudieron a la primera evaluación), la comparación entre 2 grupos se realizó mediante la prueba de t-Student, para analizar más de 3 grupos se realizó mediante ANOVA, con la

prueba de comparación múltiple post hoc de Bonferroni. También se realizaron correlaciones lineales entre componentes de composición corporal y entre subpoblaciones linfocitarias con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal; así como, modelos de regresión lineal. Ambos análisis ajustados por sexo y edad.

En el caso de las intervenciones, para comparar las variables antes y después de cada una de las intervenciones, se utilizó la prueba t para muestras relacionadas. También se realizaron correlaciones parciales de los cambios (Δ) de subpoblaciones linfocitarias con Δ de las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal. Además, se hicieron modelos de regresiones lineales (pasos sucesivos), usando los Δ de subpoblaciones linfocitarias como variables dependientes, para evaluar la asociación de los Δ de las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal. Los análisis de correlaciones y de regresiones se ajustaron por género, sexo e IMC.

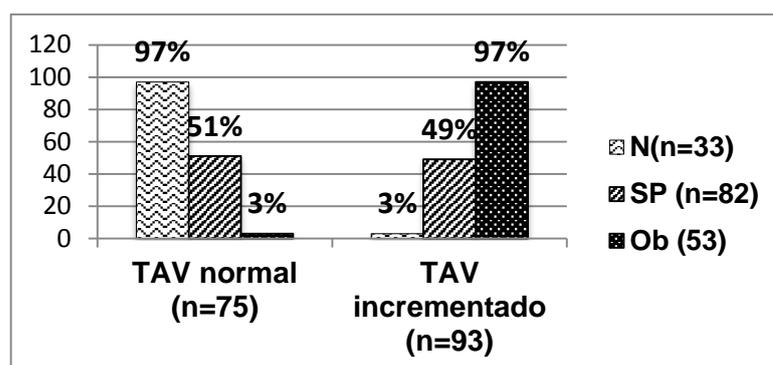
Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$, utilizando el programa estadístico SPSS (por sus siglas en inglés; Statical Product and Service Solutions. International Business Machines Corporation (IBM), Chicago, Illinois, Estados Unidos. Versión 20.). Además, se usó el programa GraphPad Prism 6 (Graph Software INC., La jolla, California) para realizar las gráficas donde se comparan los datos de la primera y segunda evaluación.

RESULTADOS

En esta sección se presentarán los datos divididos en tres partes: 1. Los resultados relacionados con las características generales del grupo de estudio, al cual se le realizaron medidas antropométricas, de composición corporal, de tensión arterial, pruebas bioquímicas y análisis de leucocitos periféricos, para tener sus peculiaridades al inicio del estudio, así como la incorporación de algunos de los participantes de peso normal que sirvieron de referencia para cada una de las 2 intervenciones. 2. Los datos de las diferentes variables del grupo de estudio que participó en la intervención de actividad física, antes y después. 3. Los datos de las diferentes variables antes y después, del grupo de estudio que participó en la intervención de plan de alimentación.

1. PANORAMA GENERAL DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Un total de 169 personas fueron incluidas en la investigación. Los participantes tuvieron una edad promedio de 26.4 ± 6.8 años, 120 fueron mujeres (71%) y 49 hombres (29%). 34 presentaron un IMC normal (20%), 82 sobrepeso (49%) y 53 obesidad (31%). De acuerdo con la relación entre IMC y obesidad visceral, se observó que la presencia de TAV incrementado está presente en la mayoría de las personas con obesidad (97%) y sobrepeso (49%) en comparación con los normopeso (3%) (Figura 7).



N: normopeso, SP: sobrepeso; Ob: obesidad; TAV: tejido adiposo visceral.

Figura 7. Obesidad visceral en relación con el estado nutricional de los participantes.

Cuando se analizaron las medidas antropométricas, de composición corporal, variables bioquímicas y la tensión arterial, en relación al IMC y al TAV, se pudo observar que las personas con obesidad y TAV incrementado presentaron los valores más altos en los parámetros antes mencionados, en comparación con los normopeso y TAV normal. De acuerdo al IMC, en la mayoría de las variables se presentó diferencia significativa, con excepción de los LDL-c; de acuerdo a la obesidad visceral, donde no se presentó diferencia significativa fue en colesterol HDL-c y LDL-c. Una vez que se ajustaron los datos por sexo y edad, ya no se presentaron diferencias estadísticas en TG, Glu y colesterol total de acuerdo al IMC, ni en MME ni Glu de acuerdo a obesidad visceral (Tablas 9 y 10).

Parámetros metabólicos y síndrome metabólico en asociación con el estado nutricional.

La prevalencia de SM fue de 28% (n=45), donde el 71% de esta población (n=32) presentó 3 criterios del ATP III modificados para hispanos, el 24% (n=11) presentó 4 y el 5% (n=2) presentó los 5 factores alterados. La CC fue la que en

mayor proporción se presentó por arriba de los parámetros establecidos en los sujetos de estudio, presentándose en el 87% de los pacientes con SM, seguida del HDL-c bajo (48%) y de los TG altos (36%). Los factores que en menor proporción se vieron alterados fueron la glucosa (14%), la TAS (8%) y la TAD (11%) (Figura 8).

Tabla 9. Distribución de las variables antropométricas, de composición corporal y parámetros bioquímicos del grupo de estudio de acuerdo con el IMC.

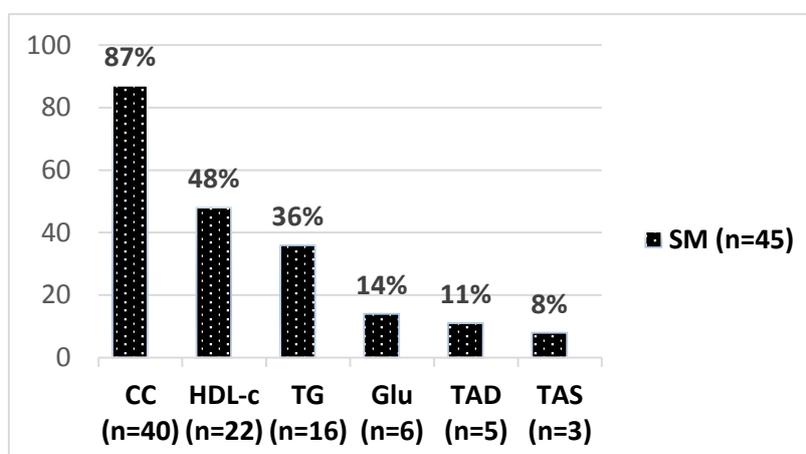
Variable (n=169)	Normal (n=34)	Sobrepeso (n=82)	Obesidad (n=53)	p	p (post hoc)	p [@]
CC (cm)	82.8 ±8.3	92 ±7.2	106.4 ±9.3* ^{&}	.000	.000	.000
TS (%)	31.8 (28.1-34.8)	38.5 (34.5-41.2)*	43.3 (37.1-44.6)* ^{&}	.000	.000	.000
MG (kg)	17.9 ±3.7	25.7 ±4*	35.3±6.5* ^{&}	.000	.000	.000
TAV (cm²)	78.5 (49.7-86.5)	99.3 (85.9-111.2)*	143.8 (125.4-159.9)* ^{&}	.000	.000	.000
MME (kg)	36.3 (29.9-42.4)	37.8 (35.1-42.8)	41.7 (38.8-58.3)* ^{&}	.000	.033	.000
TG (mg/dL)	103 (81-159.4)	119.9 (91.4-156.7)	152.4 (102-197.5)* ^{&}	.018	.029	.093
HDL-c (mg/dL)	49 (42.9-62.2)	39 (30.6-47.9)*	39 (30.4-48.7)*	.001	.003	.002
Glu (mg/dL)	84 (75.5-90.9)	79.5 (71.1-90)	87 (76.8-99.7) ^{&}	.033	.029	.126
LDL-c (mg/dL)	85.4 ±27.3	81.1 ±24.5	92.9 ±32.8	.069		.397
Co. Total (mg/dL)	161.9 ±36.7	151.1 ±30.9	167.8 ±39.8 ^{&}	.026	.026	.640
TAS (mmHg)	110 (100-110)	110 (100-119)	120 (110-120)* ^{&}	.000	.000	.000
TAD (mmHg)	70 (60-80)	70 (70-80)	80 (70-83)* ^{&}	.000	.017	.000

CC: circunferencia de cintura; TS: tejido subcutáneo; MG: masa grasa; TAV: tejido adiposo visceral; MME: masa músculo esquelética; TG: triglicéridos; HDL-c: colesterol de alta densidad; Glu: glucosa LDL-c: colesterol de baja densidad; Co. Total: colesterol total; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica. Los datos son presentados en medias ± DE o mediana e IIC. p (post hoc): valor de p ajustado con Bonferroni. p[@]: valor de p ajustado por sexo y edad. * Diferencia estadísticamente significativa vs normal (p<0.05). [&] Diferencia estadísticamente significativa vs sobrepeso (p<0.05).

Tabla 10. Distribución de las variables antropométricas, de composición corporal y parámetros bioquímicos del grupo de estudio de acuerdo con el TAV.

Variable (n=169)	TAV normal (n=75)	TAV incrementado (n=93)	p	p [@]
CC (cm)	85.6 ±7.4	102 ±9.7*	.000	.000
TS (%)	36.4(31.4-39.1)	40.1 (35.6-43.8)*	.003	.000
MG (kg)	21.9 ±4.9	31 ±7*	.000	.000
TAV (cm ²)	36.5 (32-39.7)	41.3 (37.7-48.8)*	.000	.000
MME (kg)	103.3 (82.3-160.4)	139.7 (100.5-183.2)*	.035	.380
TG (mg/dL)	44.6 (33.3-56.3)	38.3 (30.9-47.1)*	.007	.006
HDL-c (mg/dL)	81.8 (70.1-90.7)	86 (74.3-92.4)	.065	.333
Glu (mg/dL)	79.5 ±24.9	90.6 ±29.9*	.014	.237
LDL-c (mg/dL)	153.3 ±33.7	162.9 ±37.1	.090	.678
Co. Total (mg/dL)	110 (100-110)	111 (110-120)*	.000	.000
TAS (mmHg)	70 (60-80)	80 (70-80)*	.001	.010
TAD (mmHg)	85.6 ±7.4	102 ±9.7*	.000	.000

TAV: tejido adiposo visceral; CC: circunferencia de cintura; TS: tejido subcutáneo; MG: masa grasa; MME: masa músculo esquelética; TG: triglicéridos; HDL-c: colesterol de alta densidad; Glu: glucosa LDL-c: colesterol de baja densidad; Co. Total: colesterol total; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica. Los datos son presentados en medias ± DE o mediana e IIC. *Diferencia estadísticamente significativa p<0.05. p[@]: valor de p ajustado por sexo y edad.

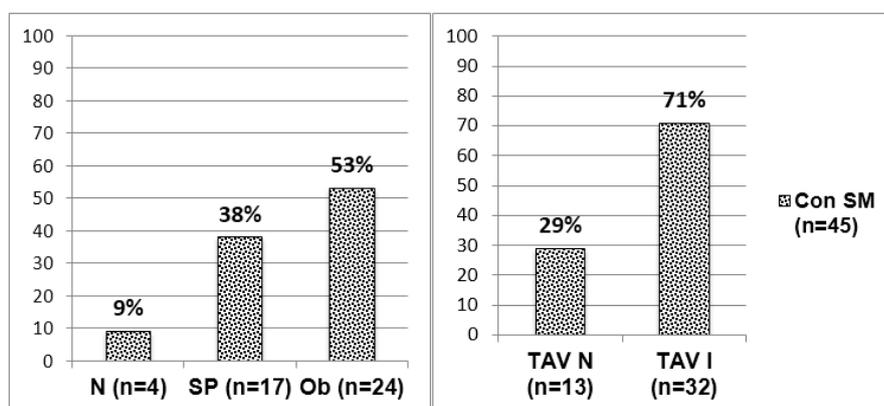


SM: síndrome metabólico; CC: circunferencia de cintura; HDL-c: colesterol de alta densidad; TG: triglicéridos; Glu: glucosa; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica.

Figura 8. Porcentaje de los criterios del ATP III asociados con el SM en el grupo de estudio.

Asimismo, se observó a mayor presencia de SM mayor IMC y TAV incrementado, con una prevalencia de 53% en las personas con obesidad y un 71% en las de TAV incrementado. Sin embargo, también se observó SM en personas con IMC normal (9%) y TAV normal (29%) (Figura 9).

Las personas que no presentaron SM (n=112), sólo el 8% (n=9) de los sujetos de estudio no exhibió ningún factor alterado (tuvieron IMC y TAV normal); el 38% (n=42) presentó 1 criterio y el 54% (n=61) presentó 2 criterios. También dentro de las personas que no presentaron SM, la CC fue el factor que se presentó en la mayoría de los sujetos de estudio (81%), seguida del HDL-c bajo (36%) y de los TG altos (19%). Los factores que en menor proporción se vieron alterados fueron la glucosa (6%), la TAS (3%) y la TAD (2%) (datos no mostrados).

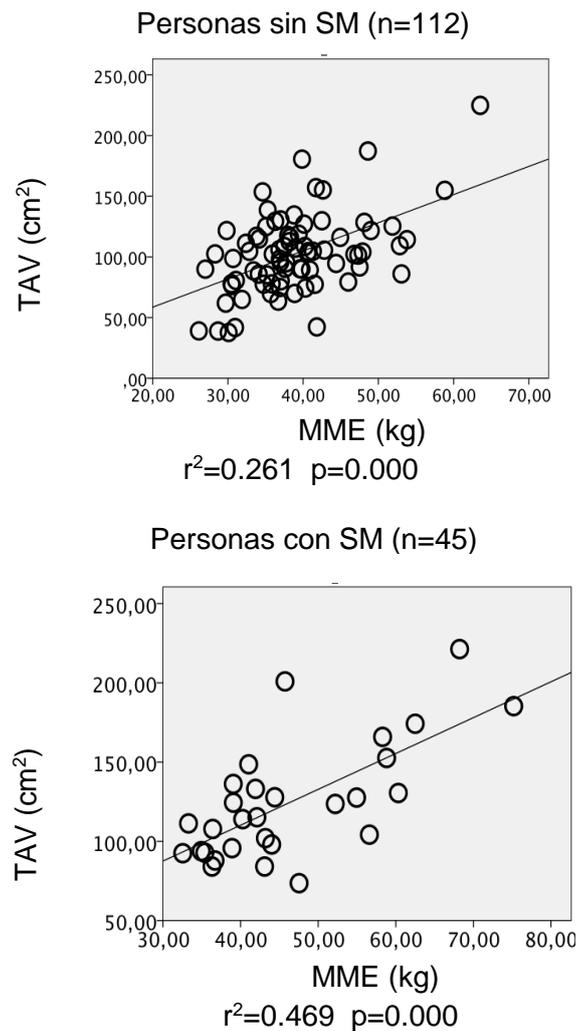


N: Normal; SP: sobrepeso; Ob: obesidad; TAV N: tejido adiposo visceral normal; TAV I: tejido adiposo visceral incrementado; SM: síndrome metabólico.

Figura 9. Presencia de SM en relación con el estado nutricional y a la obesidad visceral.

Por otro lado, se decidió hacer un análisis entre las medidas antropométricas y de composición corporal en relación con el SM, y se pudo encontrar que las personas con SM tuvieron las cifras más altas en todas las variables en relación a los sujetos sin SM, presentando diferencia estadísticamente significativa en CC (91 vs 100.6 cm, $p < 0.000$), TAV (101.9 vs 127.6 cm², $p < 0.000$), kilogramos de MME (37.8 vs 43 kg, $p < 0.000$) y kilogramos de grasa (26.1 vs 29.3 kg, $p < 0.050$), sólo no se presentó diferencia en porcentaje de grasa (33.8 vs 32.1 %, $p < 0.756$) (datos no mostrados).

Para intentar clarificar la asociación entre incremento de MME y aumento en el riesgo de desarrollar SM, se decidió realizar una correlación lineal entre MME y TAV en personas con SM y sin SM, ya que el TAV es el tejido que se ha asociado más directamente con el desarrollo de SM. Se encontró una correlación positiva entre TAV y MME, tanto en personas con SM como sin SM; sin embargo, la correlación fue más fuerte entre personas que presentaron SM (Figura 10). Se acordó también, hacer una correlación entre MME y kilogramos de grasa, tanto en personas con SM y sin SM, donde en ambas poblaciones se observó correlación positiva, pero sin ser estadísticamente significativa (datos no mostrados).



SM: síndrome metabólico; TAV: tejido adiposo visceral; MME: masa músculo esquelética

Figura 10. Correlación entre MME y TAV en el grupo de estudio con y sin SM.

Relación entre subpoblaciones linfocitarias, estado nutricional y obesidad visceral.

En relación a las subpoblaciones linfocitarias de acuerdo al IMC, se observó que los linfocitos totales fueron incrementando conforme lo hacia el IMC; mientras que los granulocitos y los linfocitos NK fueron disminuyendo, siendo

estas diferencias estadísticamente significativas. En el análisis de las células con funciones efectoras, no se encontraron diferencias estadísticas. En las células de memoria (CD45RO+) y vírgenes (CD45RA+), se observó que las células de memoria totales (TCD3+CD45RO+) y las células TCD4+ incrementaron en personas con obesidad en comparación con las personas con normo peso ($p < 0.004$ y $p < 0.014$, respectivamente). Cuando se ajustaron los datos por sexo y edad las diferencias antes mencionadas se mantuvieron. También se observó una tendencia de las células TCD3+CD45RA+ a disminuir en personas con obesidad en comparación con las de normo peso (Tabla 11).

Cuando se analizaron las subpoblaciones linfocitarias de acuerdo con la presencia de TAV, se encontró el mismo comportamiento que con el IMC. Los linfocitos totales incrementaron, los granulocitos y los linfocitos NK disminuyeron en personas con TAV incrementado en comparación con aquellos con un TAV normal, siendo todas estas diferencias estadísticamente significativas. En relación con las células funcionalmente citotóxicas y ayudadoras de acuerdo al TAV incrementado, no se encontraron diferencias estadísticas. En las células de memoria y vírgenes se observó que las células de memoria totales y las células TCD4+ incrementaron significativamente en personas con TAV incrementado en comparación con las personas con TAV normal. Cuando se ajustaron los datos por sexo y edad las diferencias se mantuvieron. También se encontró una tendencia de las TCD3+CD45RA+ a disminuir en personas con TAV incrementado en comparación con los que presentaban un TAV normal (Tabla 12).

Tabla 11. Distribución de leucocitos en el grupo de estudio en relación con el IMC.

Variable (%) (n=160)	Normal (n=33)	Sobrepeso (n=75)	Obesidad (n=52)	p	p (post hoc)	p [@]
Linfocitos totales	32.1±10	34.3 ±9.5	41.2 ±11.5* ^{&}	.000	.001	.000
Monocitos	8.6 ±3.6	7.6 ± 2.5	7.6 ±2.6	.198		.095
Granulocitos	61.1 (51.3-68.3)	57.5 (52.5-64)	53.8 (42.2-59.2)* ^{&}	.000	.000	.000
Linfocitos T	69.5 (59.7-77.9)	73.3 (67.4-79.3)	74.3 (65.7-79.8)	.189		.085
Linfocitos B	8.4 (5.9-11.5)	8.8 (6.4-12.1)	9.9 (7.1-12.7)	.145		.298
Linfocitos NK	19.5 (13.2-31.8)	15.6 (11.5-20.6)*	14.9 (11.3-19.7)*	.009	.011	.000
Linfocitos TCD4+	49.4 (41.6-55.7)	50.8 (46.3-57.3)	50.3 (40.9-61.7)	.879		.620
Linfocitos TCD8+	33.5 ±10	35 ±9.4	32.2 ±10.8	.319		.407
Linfocitos TCD4+CD62-	29.6 ±8.7	34 ±10.3	35.1 ±10.2	.130		.137
Linfocitos TCD8+CD28-	37.8 (27.5-55.4)	36.8 (26.2-51.8)	39.1 (26.2-51.8)	.947		.917
Linfocitos TCD3+	69.1 (59.2-75.3)	65.9 (59.2-73.2)	65.4 (61.2-72.5)	.955		.760
TCD3+CD45RA+	47.1 ±12.7	46.6 ±9.7	43.5 ±12.9	.473		.340
TCD3+CD45RO+	24.7 (19.7-32.7)	28.4 (23.1-38.4)	33.6* (29.4-40.6)	.004	.003	.032
TCD3+CD45RA+ CD45RO+	13.4 (11.4-25)	15.6 (13-18.8)	15.5 (11-19.1)	.752		.226
Linfocitos TCD4+	46 (35.8-62.2)	51.9 (43-60.9)	61.7 (56.6-69.6)* ^{&}	.014	.002	.025
TCD4+CD45RA+	33.8 ±12.9	33.9 ±10.2	33.2 ±13.9	.974		.902
TCD4+CD45RO+	46.3 ±13.1	41.7 ±12.6	43.1 ±12.8	.461		.488
TCD4+CD45RA+ CD45RO+	16.2 (13.5-21.4)	14.8 (11.1-22.3)	13.5 (10.7-19.8)	.810		.771

Los datos son presentados en medias ± DE o mediana e IIC. p (post hoc): valor de p ajustado con Bonferroni. p[@]: valor de p ajustado por sexo y edad. * Diferencia estadísticamente significativa vs normal (p<0.05). & Diferencia estadísticamente significativa vs sobrepeso (p<0.05).

Tabla 12. Distribución de leucocitos en relación con la obesidad visceral en el grupo de estudio.

Variable (%) (n=168)	TAV normal (n=75)	TAV incrementado (n=93)	p	p [@]
Linfocitos totales	33.1 ±10.3	38.6 ±10.8*	.001	.003
Monocitos	7.9 ±2.9	7.6 ±2.5	.492	.316
Granulocitos	60.1 (53.2-67.3)	55.4 (46.9-59.8)*	.000	.000
Linfocitos T	71.1 (63.8-78.1)	74.5 (67-79.7)	.265	.075
Linfocitos B	8.7 (6.7-11.8)	9.8 (6.5-12.6)	.640	.718
Linfocitos NK	18.8 (13-25.5)	14.9 (11.3-19.7)*	.011	.001
Linfocitos TCD4+	49.4 (39.9-55.7)	51.2 (45-60.1)	.084	.217
Linfocitos TCD8+	34.3 ±10.1	33.2 ±9.8	.477	.394
Linfocitos TCD4+CD62-	32.1 ±8.8	34.7 ±10.9	.211	.497
Linfocitos TCD8+CD28-	37.4 (27-54.2)	37.1 (26.4-50.9)	.788	.884
Linfocitos TCD3+	65.4 (59.5-71.9)	66.2 (59.1-75.6)	.638	.833
TCD3+CD45RA+	47.5 ±10.5	44.6 ±11.5	.215	.503
TCD3+CD45RO+	27.7 (21-32.8)	32.3 (24.9-38.8)*	.010	.048
TCD3+CD45RA+CD45RO+	16.1 (12.5-21.6)	15.1 (11.7-17.3)	.129	.131
Linfocitos TCD4+	50.6 (40.9-63.5)	58 (49.2-62.8)*	.009	.025
TCD4+CD45RA+	33.7 ±11	33.7 ±12.3	.978	.786
TCD4+CD45RO+	42.9 ±11.8	43 ±13.5	.988	.640
TCD4+CD45RA+CD45RO+	16.7 (14.1-22.2)	13.7 (10.6-19.1)	.094	.106

TAV: tejido adiposo visceral. Los datos son presentados en medias ± DE o mediana e IIC. *Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). p[@]: valor de p ajustado por sexo y edad.

Asociación entre subpoblaciones linfocitarias y síndrome

metabólico.

Cuando se analizaron todas las subpoblaciones linfocitarias de acuerdo con la presencia o no de SM, no se pudieron encontrar diferencia en ninguna de ella (datos no mostrados); sin embargo, cuando se dividió a la población de estudio en relación al SM y a la obesidad visceral, se pudo encontrar que las personas con SM y TAV incrementado presentaron los niveles más altos de linfocitos totales ($p < 0.005$) y los más bajos de monocitos ($p < 0.017$), granulocitos ($p < 0.029$) y linfocitos NK ($p < 0.007$) en comparación con aquellas con SM, pero

con TAV normal (Tabla 13). Sin encontrar diferencias otra vez en células ayudadoras y citotóxicas.

Tabla 13. Distribución de linfocitos de acuerdo con la presencia de síndrome metabólico y TAV en el grupo de estudio.

Variable (%) (n=157)	Sin SM (n=112)			Con SM (n=45)		p
	TAV N (n=56)	TAV I (n=56)	P	TAV N (n=13)	TAV I (n=32)	
Linfocitos totales	34 ±10.7	38.5 ±11.7*	.037	29.7 ±8.7	38.7 ±9.2*	.005
Monocitos	7.7 ±3	7.7 ±2.8	.981	9.2 ±2	7.5 ±1.9*	.017
Granulocitos	59.9 (53.2-65.8)	55.5* (46.9-60.4)	.001	64.8 (49-68.2)	53.5* (44.8-59.3)	.029
Linfocitos T	71.7 (64.6-78.4)	74.5 (67.4-80)	.645	69.5 (58.3-75.1)	74.3 (65.8-79)	.102
Linfocitos B	8.7 (6.7-12)	9.4 (6.2-12.6)	.839	9.5 (7.2-11.9)	10.3 (7.3-12.7)	.323
Linfocitos NK	16.4 (12.5-23.3)	15.3 (11.4-19.6)	.166	22.7 (15-34.4)	14.6* (10.7-21.5)	.007
Linfocitos TCD4+	49.1 (38.8-56)	51.8 (44.9-58.9)	.109	51.5 (43.8-56.3)	49.9 (45.1-62)	.863
Linfocitos TCD8+	34.4 ±10	34.2 ±10.6	.898	35.2 ±11.3	31.5 ±8.3	.228
Linfocitos TCD4+CD62-	31.2 ±9.1	33.7 ±12.5	.342	35.1 ±5.7	36.2 ±7.4	.749
Linfocitos TCD8+CD28-	38.2 (25-57.4)	36.3 (23.6-51.9)	.808	36.7 (32.3-46.3)	41 (28.1-45.8)	.950
Linfocitos TCD3+	66.7 (59.6-72.1)	67.4 (59.4-75.7)	.904	29.7 ±8.7	38.7 ±9.2	.464
TCD3+CD45RA+	44.6 ±10	44.4 ±11.5	.440	49.8 ±12.9	44.8 ±11.9	.320
TCD3+CD45RO+	28.4 (20.3-33.3)	34.4 (26.1-41.1)*	.006	24.8 (21.5-29.6)	29.6 (24.9-36.4)	.079
TCD3+CD45RA+CD45RO+	17.8 (13.2-21.6)	15.3 (12.5-17.1)	.055	9.5 (7.2-11.9)	10.3 (7.3-12.7)	.619
Linfocitos TCD4+	47.2 (41.9-58)	59.2 (49.2-63.4)*	.011	55.2 (26.7-67.3)	58 (50.1-63.8)	.173
TCD4+CD45RA+	34.6 ±9.7	32.2 ±12.8	.428	33.3 ±14.7	36.1 ±11.3	.598
TCD4+CD45RO+	43.6 ±10.3	45.4 ±14.5	.588	38.1 ±15.9	39 ±10.9	.856
TCD4+CD45RA+CD45RO+	16.2 (14-21.4)	13.7 (10.3-21.3)	.284	35.1 ±5.7	36.2 ±7.4	.463

SM: síndrome metabólico; TAV N: tejidos adiposo visceral normal; TAV I: tejido adiposo visceral incrementado. Los datos son presentados en media ± DE o mediana e IIC. *Diferencia significativa TAV N vs TAV I (p<0.05).

En relación a las células vírgenes y de memoria, se encontró que en personas sin SM y que tuvieron TAV incrementado, presentaban las cifras más

altas de TCD3+CD45RO+ y TCD4+, en comparación con personas sin SM y con TAV normal. También se observó una tendencia de las TCD3+CD45RA+CD45RO+ a disminuir en estos mismos pacientes (Tabla 13).

Para tener un análisis más estricto de lo antes mencionado, se llevó a cabo un análisis de ANOVA, donde se formaron 4 variables a comparar: personas sin SM + TAV normal, sin SM + TAV incrementado, con SM + TAV normal y por último, personas con SM + TAV incrementado. Se encontraron diferencias estadísticas en linfocitos totales, donde las personas sin SM + TAV incrementado tuvieron las cifras más altas; y en granulocitos, los porcentajes más bajos. En linfocitos NK las personas con SM + TAV normal tuvieron las proporciones más altas y los de SM + TAV incrementado las más bajas. Donde ya no observamos diferencia fue en los monocitos (Tabla 14).

Regresión lineal entre estado metabólico y composición corporal.

Se decidió realizar distintos modelos de regresión lineal ajustados por sexo y edad en personas con SM, integrando las subpoblaciones linfocitarias (linfocitos totales, monocitos, granulocitos, linfocitos NK, TCD3+CD45RO+ y TCD4+) y las variables de composición corporal (TAV, grasa subcutánea y MME) que habían mostrado diferencia significativa con SM u obesidad visceral.

Tabla 14. ANOVA de la distribución de linfocitos de acuerdo con el SM y a la obesidad visceral en el grupo de estudio.

Variable (%) (n=157)	Sin SM (n=112)		SM (n=45)		p	p (post hoc)
	Sin SM + TAV N (n=56)	Sin SM + TAV I (n=56)	SM + TAV N (n=13)	SM + TAV I (n=32)		
Linfocitos totales	34 ±10.7	38.5 ±11.7	29.7 ±8.7 [#]	38.7 ±9.2 [*]	.011	.051
Monocitos	7.7 ±3	7.7 ±2.8	9.2 ±2	7.5 ±1.9	.292	
Granulocitos	59.9 (53.2-65.8)	55.5 [*] (46.9-60.4)	64.8 (49-68.2)	53.5 (44.8-59.3)	.001	.003
Linfocitos T	71.7 (64.6-78.4)	74.5 (67.4-80)	69.5 (58.3- 75.1)	74.3 (65.8-79)	.477	
Linfocitos B	8.7 (6.7-12)	9.4 (6.2-12.6)	9.5 (7.2-11.9)	10.3 (7.3-12.7)	.731	
Linfocitos NK	16.4 (12.5-23.3)	15.3 (11.4-19.6)	22.7 [#] (15-34.4)	14.6 ^{&} (10.7-21.5)	.017	.027
Linfocitos TCD4+	49.1 (38.8-56)	51.8 (44.9-58.9)	51.5 (43.8-56.3)	49.9 (45.1-62)	.328	
Linfocitos TCD8+	34.4 ±10	34.2 ±10.6	35.2 ±11.3	31.5 ±8.3	.522	
Linfocitos TCD4+CD62-	31.2 ±9.1	33.7 ±12.5	35.1 ±5.7	36.2 ±7.4	.335	
Linfocitos TCD8+CD28-	38.2 (25-57.4)	36.3 (23.6-51.9)	36.7 (32.3-46.3)	41 (28.1-45.8)	.826	

SM: síndrome metabólico; TAV N: tejidos adiposo visceral normal; TAV I: tejido adiposo visceral incrementado. Los datos son presentados en media ± DE o mediana e IIC. ^{*}Diferencia con: sin SM + TAV N; [#]Diferencia con: sin SM + TAV I; [&]Diferencia con: con SM + TAV N (p<0.05).

En este análisis se encontró que en personas con SM existe una asociación significativamente negativa entre personas con TAV incrementado con los monocitos y los linfocitos NK, donde el incremento de 1 cm² de TAV está asociado con una disminución de 7 (3-11)% de monocitos y 2 (0.5-3)% de linfocitos NK (Modelos 1 y 2, respectivamente). Con relación a los kilogramos de grasa también se encontró una correlación significativamente negativa con monocitos (Modelo 3) y con los linfocitos NK (Modelo 4), donde un incremento de 1 Kg de grasa subcutánea está asociado con una disminución de 2 (0.3-3)% de monocitos y de 0.5 (0.1-1)% de linfocitos NK. Asimismo, se encontró una

asociación significativamente negativa entre MME con monocitos (Modelo 5) y con los linfocitos NK (Modelo 6), donde un incremento de 1 kg de MME está asociado con una disminución de 2 (0.7-3)% de monocitos y 1 (0.3-1)% de linfocitos NK (Tabla 15). Con respecto a las células de memoria no se encontró asociación estadísticamente significativa con ningún componente corporal.

Tabla 15. Regresión lineal entre subpoblaciones linfocitarias y composición corporal en pacientes con SM.

Modelo	Variables	B	I.C. 95%	P
1	TAV vs monocitos	-7.118	-11.5- -2.8	.002*
2	TAV vs linfocitos NK	-1.683	-2.994- -0.373	.013*
3	MG vs monocitos	-1.516	-2.712- -0.312	.015*
4	MG vs linfocitos NK	-0.499	-0.882- -0.116	.013*
5	MME vs monocitos	-1.725	-2.748- -0.701	.002*
6	MME vs linfocitos NK	-0.613	-0.937- -0.324	.000*

TAV: tejido adiposo visceral; MG: masa grasa; MME: masa músculo esquelética. * Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Cuando se seleccionó a los pacientes con SM, que además presentaran TAV incrementado, para realizar modelos de regresión lineal ajustados por sexo y edad, ya no se encontró diferencia entre kilogramos de grasa subcutánea con monocitos ni con linfocitos NK, sólo se encontró diferencia estadística cuando se analizó la MME, observándose una relación negativa con monocitos, donde un incremento de 1 kg de MME está asociado con una disminución de 1.5 (0.3-3)% de monocitos en personas con SM y TAV incrementado ($p < 0.017$) (datos no mostrados).

2. INTERVENCIÓN CON ACTIVIDAD FÍSICA

De las 169 personas que se incluyeron en la presente investigación, se conformaron los dos grupos de intervención: el de actividad física (n=37) y de plan de alimentación (n=59).

El grupo que se incorporó a la intervención de actividad física inicialmente estuvo conformado por 75 participantes con sobrepeso u obesidad; sin embargo, conforme iba avanzando el período escolar, un gran número de individuos de los distintos grupos conformados, fueron abandonando la rutina de ejercicio (n=46), o no se presentaron a la segunda evaluación (n=6), por lo que el grupo de estudio finalmente quedó conformado por 23 individuos (Figura 11).

Al finalizar, la población total de estudio estuvo integrada por 37 personas: 14 que conformaron el grupo control (no realizaron AF, con IMC y TAV normal, sin SM, pareados por sexo y edad con el grupo de estudio), y 23 individuos con sobrepeso u obesidad que se sometieron a la intervención de AF (Figura 11). La edad media de los participantes fue de 26.4 ± 6.5 años. El 73% de las personas fueron del sexo femenino y el 26% masculino.

Características de la población de estudio antes de la intervención

El 38% (n=14) de los participantes tuvieron un IMC normal, 46% (n=17) sobrepeso y el 16% (n=6) obesidad. También se encontró que el 26% (n=6) de las personas con sobrepeso y obesidad tuvieron SM y el 74% (n=17) no lo presentó. Asimismo, se pudo encontrar que las personas con SM en su mayoría fueron personas que tenían TAV incrementado; sin embargo, hubo personas con SM sin presencia de TAV incrementado, así como personas sin SM con TAV incrementado (Tabla 16).

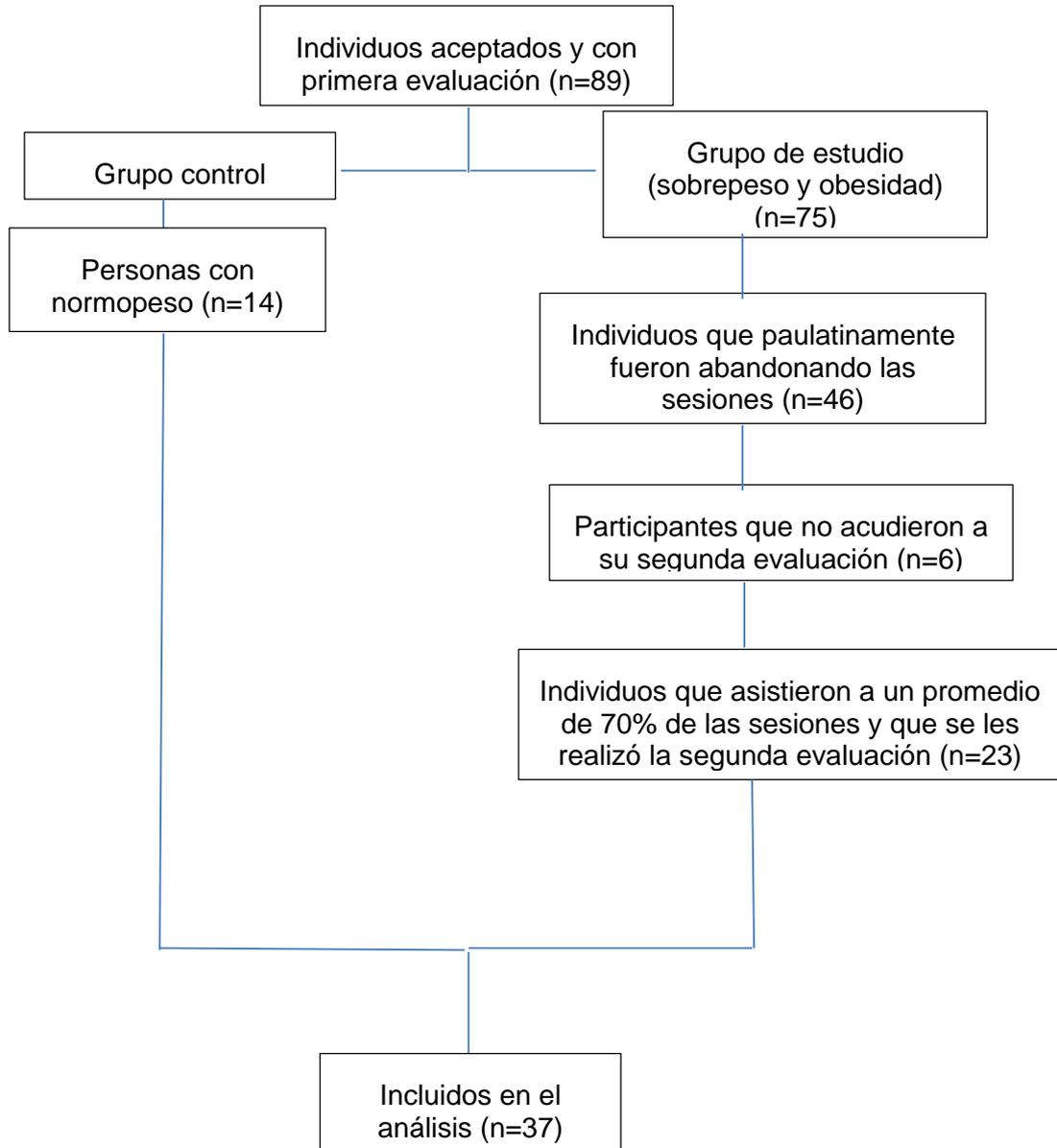


Figura 11. Formación del grupo de estudio que participó en la intervención de AF.

Tabla 16. Prevalencia de TAV en relación con el IMC y al SM en el grupo de estudio.

Condición	Diagnóstico	Total %	TAV normal (n=18)	TAV incrementado (n=16)
IMC (n=37)	Normal (n=14)	38	100%	0%
	Sobrepeso (n=17)	46	41%	59%
	Obesidad (n=6)	16	0%	100%
SM (n=23)	Sin SM (n=17)	74	35% (n=6)	65% (n=11)
	Con SM (n=6)	26	17% (n=1)	83% (n=6)

TAV: tejido adiposo visceral; IMC: índice de masa corporal; SM: síndrome metabólico.

Análisis bioquímico, antropométrico y de composición corporal de los participantes antes de la intervención

Al comparar las diferentes variables de los individuos de acuerdo al IMC, se observó que las personas con obesidad tuvieron los valores más altos de TG en comparación con los normo pesos y los más altos de presión diastólica en comparación con los de sobrepeso, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. También se observó que el HDL-c fue más bajo en personas con sobrepeso en comparación con los normo peso ($p < 0.014$) (Tabla 17).

En cuanto a las medidas antropométricas y de composición corporal se observó que las personas con normo peso tuvieron los valores más pequeños en CC, TS, MG y TAV, en comparación con las personas con sobrepeso y obesidad, excepto en MME. También se destaca que la CC, el porcentaje y los kilos de grasa, así como el TAV fueron incrementando conforme lo hacia el IMC, siendo todas estas diferencias estadísticamente significativas (Tabla 17).

Tabla 17. Indicadores bioquímicos, medidas antropométricas y de composición corporal de acuerdo al IMC, antes y después de dos meses de AF tipo HIIT.

Variable (n=37)	Normal (n=14)	Sobrepeso (n=17)			Obesidad (n=6)			p (ANOVA)	
		A	D	p [#]	A	D	p [#]	p	p (post hoc) ^{*&}
TG (mg/dL)	80 ±26.5	119.8 ±52.6*	150.5 ± 70.8	.088	163.1 ±42.3*	187.3 ±58.9	.188	.001	.001
HDL-c (mg/dL)	51.9 ±13.6	39.2* ±8.1	38.2 ±8.4	.607	43.2 ±13.3	40.5 ±3.9	.477	.014	.012
Glu (mg/dL)	81.1 (77.6- 85.7)	79.4 (70.2- 94.3)	83.8 (57.6- 95.9)	.597	81.2 (72.9- 103.8)	78.7 (72.2- 88.4)	.226	.749	
LDL-c (mg/dL)	80.3 (64.9- 93.6)	91.6 (60.9- 130.3)	63.6 (46.4- 88.7)	.124	80.2 (46.7- 144.1)	83.9 (48.1- 99)	.818	.865	
Co. Total (mg/dL)	146.9 (133.8- 166.8)	161.7 (128.4- 193.9)	140.2 (114- 173.5)	.608	165.3 (115.5- 228.1)	156.9 (130.8- 182.5)	.757	.760	
TAS (mmHg)	105.5 ±8.6	106.2 ±10.8	107 ±6.8	.819	116.3 ±15.6	111.6 ±11.6	.309	.117	
TAD (mmHg)	69.5 ±7	69.5 ±7.8	73.5 ±9.9	.151	79 ±10.3&	76.6 ±5.1	.675	.041	.052
Peso (kg)	60.9 ±9.9	76.3 ±10*	75.9 ±10.4	.328	87.1 ±17.5*	86.7 ±18.2	.436	.000	.000
IMC (kg/m²)	22.5 ±1.7	27.3 ±1.3*	27.2 ±1.6	.304	33.2 ±2.3*&	32.5 ±2.5	.242	.000	.000
CC (cm)	81.2 ±7.4	90.9 ±6.4*	88.7 ±6.5 [#]	.001	102.7 ±10.5*&	99.7 ±11.2	.187	.000	.003
MME (kg)	23.8 (18.5- 26.2)	26.3 (23.1- 30.1)	26.6 (24.4- 29.6)	.949	23 (21.8- 37)	23.6 (22- 37.6)	.131	.121	
TS (%)	27.7 ±6	35.5 ±5.9*	35 ±5.6	.473	43.5 ±6.4*&	42.3 ±6.2	.187	.000	.004
MG (kg)	16.8 ±3.2	27 ±5.3*	27.2 ±6.8	.822	37.1 ±3.8*&	36 ±4.7	.258	.000	.000
TAV (cm²)	67.1 ±19	99.5 ±18*	98.5 ±18.8	.500	139.9 ±28.6*&	138.5 ±33	.722	.000	.001

A: antes; D: después; B; TG: triglicéridos; HDL-c: colesterol de alta densidad, Glu: glucosa LDL-c: colesterol de baja densidad; Co. Total: colesterol total; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; MME: masa músculo esquelética; TS: tejido subcutáneo; MG: masa grasa; TAV: tejido adiposo visceral. Los datos son presentados en medias ± DE o mediana e IIC. [#]Diferencia estadísticamente significativa entre antes y después. *Diferencia estadísticamente significativa vs normal. [&]Diferencia estadísticamente significativa vs sobrepeso. p (post hoc): valor de p ajustado con Bonferroni.

Análisis de las subpoblaciones linfocitarias en relación con el IMC antes de la intervención

Se encontró que los linfocitos totales fueron aumentando conforme lo hacia el IMC, así las personas con normo peso tenían los porcentajes más bajos y las obesas los más altos. Por otro lado, los granulocitos se presentaron más bajos en personas con normo peso cuando se les comparó con personas con SP y Ob, siendo todas estas diferencias estadísticamente significativas. Al analizar las células de memoria (CD45RO+) y vírgenes (CD45RA+) de acuerdo al estado nutricional, no se observaron diferencias significativas (Tabla 18).

Implementación de actividad física

Para establecer el porcentaje promedio de intensidad (PI) del ejercicio a la que estuvieron trabajando los participantes en las 8 semanas, se utilizó la fórmula de Karvonen. En general estuvieron trabajando con un $54\% \pm 10.6$ de su nivel máximo. Se esperaba que el PI fuera incrementando conforme avanzaban las semanas, esto sólo ocurrió entre la semana 1, donde se presentó el valor más bajo, y la semana 6 con el más alto (46 ± 13 vs $61.9 \pm 10\%$, $p < 0.045$) (Tabla 19).

Tabla 18. Distribución de leucocitos en relación con el IMC, antes y después del entrenamiento HIIT.

Variable (n=34) (%)	Normal (n=11)	Sobrepeso (n=17)			Obesidad (n=6)			p (ANOVA)	
		A	D	p [#]	A	D	p [#]	p	p (post hoc) ^{*&}
Linfocitos totales	29.3 ±10.9	40.3 ±9.6*	32.2 ±8.5 [#]	.048	53.5 ±9* ^{&}	33.1 ±7.5 [#]	.029	.000	.010
Monocitos	7.8 ±2.4	7.1 ±3.1	8.4 ±2.2 [#]	.044	5.6 ±2.5	5.9 ±1.3	.893	.345	
Granulocitos	62.6 ±11.1	52.4 ±8.5*	59.1 ±8.2	.064	40.9 ±8.7*	60.7 ±6.6 [#]	.014	.000	.007
Linfocitos B	7.5 (5-12.6)	7.4 (5.4-10.5)	9.2 (6.1-11.7)	.148	11.6 (7.7-18.8)	15.2 (9.9-18.6)	.293	.195	
Linfocitos NK	19.5 (12.8-32.7)	14.3 (10.6-19.9)	16.6 (14.2-24)	.171	13 (9.4-19.8)	20 (16.2-26.7)	.199	.438	
Linfocitos TCD3+	68.4 ±10.6	76.5 ±8.1	68.9 ±10.5 [#]	.043	71.2 ±10.9	62 ±9.3	.244	.585	
Linfocitos TCD4+	56.9 (46-60.7)	52.2 ±7.7	43.5 ±16.5	.139	51.4 ±13.7	38.4 ±19.5	.568	.892	
Linfocitos TCD8+	29.8 ±14.9	38.7 ±7.8	29.6 ±12.1 [#]	.002	34 ±7.4	24.1 ±11.1	.147	.116	
TCD3+ CD45RA+	54.2 ±13	48.5 ±11.6	53.4 ±8.7 [#]	.050	44.5 ±18.7	59 ±15.6	.330	.467	
TCD3+ CD45RO+	32.1 ±9.4	31.6 ±8.7	31.4 ±5.8	.792	39.7 ±14.9	26.1 ±9.5	.230	.379	
TCD3+ CD45RO+CD45RA+	15.7 ±6	16.7 ±5.9	12.7 ±6.6	.454	14.6 ±5.8	11.6 ±6.7	.558	.823	
TCD4+ CD45RA+	36.4 ±14.7	20.3 ±7.2	35 ±17.3	.438	33.9 ±5.1	52.5 ±15.2	.160	.544	
TCD4+ CD45RO+	43.2 ±13.4	48.1 ±8.8	53.1 ±20.6	.712	43 ±20.6	36 ±12.7	.661	.737	
TCD4+ CD45RO+CD45RA+	17.6 ±5.8	16.7 ±6.1	11.5 ±3.8	.250	24.4 ±15.4	11.8 ±5.7	.444	.421	

A: antes; D: después. Los datos son presentados en medias ± DE o mediana e IIC. [#]Diferencia estadísticamente significativa entre antes y después. *Diferencia estadísticamente significativa vs normal. [&]Diferencia estadísticamente significativa vs sobrepeso. p (post hoc): valor de p ajustado con Bonferroni.

Tabla 19. Porcentaje de intensidad del ejercicio que realizó el grupo de estudio por semana.

	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6	Sem 7	Sem 8	P	p (post hoc)
PI (%) (n=23)	46 ±13	54 ±13.8	50.5 ±13.8	53.3 ±11.6	56.6 ±8.3	61.9 ±10 [@]	61.8 ±13.6	55.5 ±10.6	.024	.045

Sem: semana; PI: porcentaje de intensidad. Los datos son presentados en medias ± DE. [@] Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Análisis bioquímico, antropométrico y de composición corporal después de la intervención

Las características de los indicadores bioquímicos de los participantes antes y después de las 8 semanas de entrenamiento se encuentran en la Figura 12, donde se puede observar que aumentaron los triglicéridos estadísticamente ($p < 0.022$). Por el contrario, glucosa, colesterol total, LDL-c y HDL-c, disminuyeron sin ser los cambios estadísticamente significativos. Cuando se analizó a cada uno de los participantes se pudo notar que los TG bajaron en el 39% de los participantes en un $25 \pm 14.7\%$, la glucosa en el 61% en un $22 \pm 10\%$, el colesterol total en el 74% de los individuos en un $24 \pm 10\%$, los LDL-c en el 74% en un $37 \pm 16\%$ y el HDL-c aumentó en el 52% de las personas en un $20 \pm 10\%$ (datos no mostrados), sin verse plasmados estos resultados al analizar estas variables por grupo.

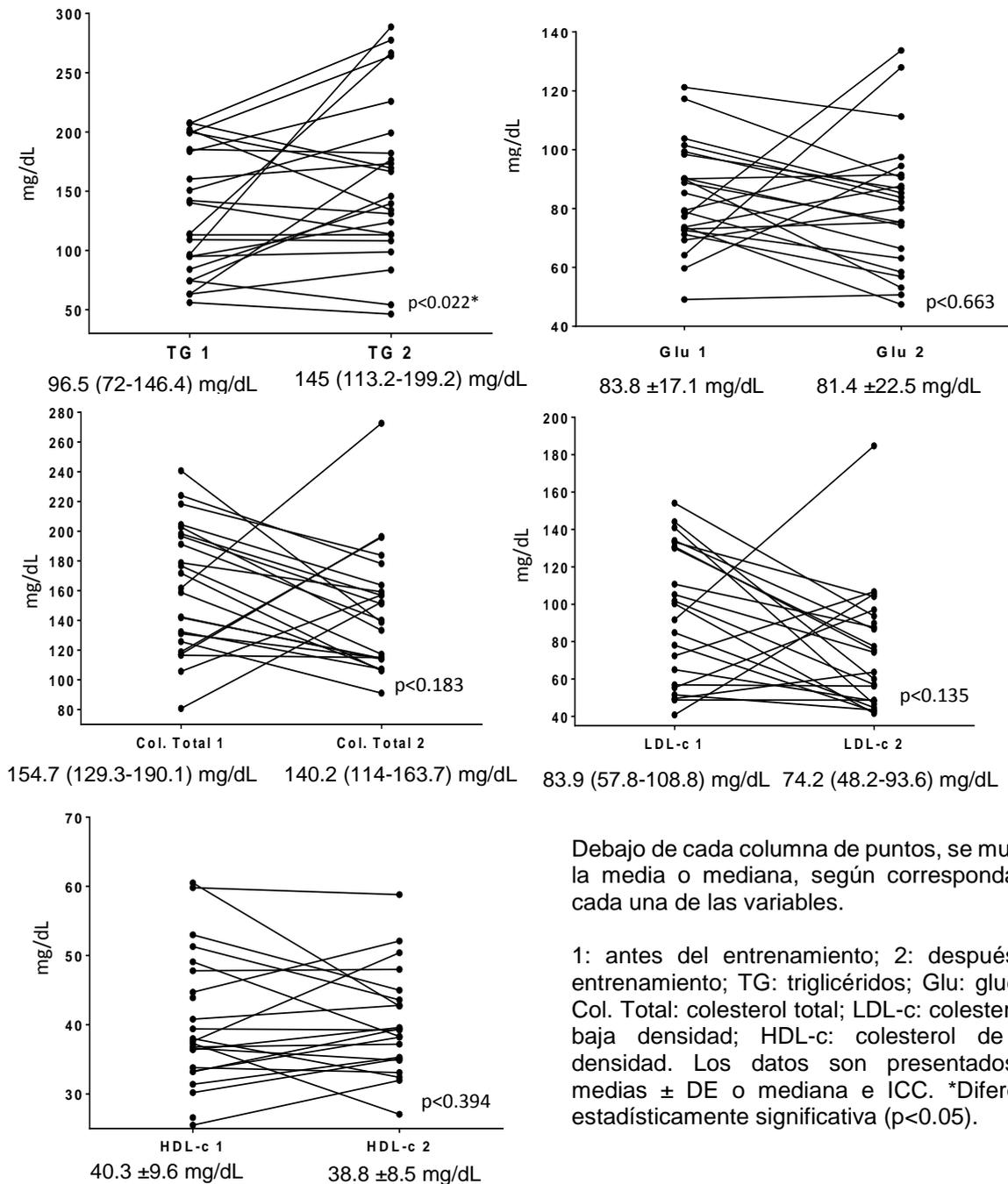


Figura 12. Cambio de las variables bioquímicas después del entrenamiento.

Cuando se analizaron las variables de acuerdo al estado nutricional, se pudo observar que las variables después del entrenamiento cambiaron diferencialmente de acuerdo al IMC de los participantes, así en personas con SP después del entrenamiento hubo un pequeño incremento de TG, glucosa, y disminución de HDL-c, LDL-c y colesterol total, sin ser ninguno de estos cambios estadísticamente significativos. En personas con obesidad hubo ligero incremento de TG, LDL-c, y una disminución en glucosa, colesterol total y HDL-c, tampoco mostrando diferencia significativa (Tabla 17).

En relación con las medidas antropométricas y de composición corporal antes y después del entrenamiento, se pudo encontrar que sólo la CC disminuyó estadísticamente (94 ± 9.1 vs 91.6 ± 9.1 cm; $p < 0.001$). El porcentaje (37.5 ± 6.9 vs 36.9 ± 6.5 %; $p < 0.205$) y los kilogramos de grasa (29.6 ± 6.7 vs 29.1 ± 6.7 kg; $p < 0.195$) disminuyeron y la MME aumentó (25.3 (21.5-27.9) vs 26.2 (23-31.5) Kg; $p < 0.605$) de manera muy mesurada (datos no mostrados). En la Figura 13 se muestra el cambio (Δ) en las variables antes mencionadas de cada uno de los participantes después del entrenamiento.

Cuando se realizó el análisis de acuerdo al IMC, se encontró que en las personas con sobrepeso se presentó la disminución estadísticamente significativa de CC y en las personas con obesidad la disminución del porcentaje y kilos de grasa, sin ser estos últimos datos estadísticamente significativos (Tabla 17). Al ver los cambios por persona, se observó que una persona con obesidad pasó a SP y 2 con SP a peso normal; así como, 2 personas con TAV incrementado pasaron a normalidad (datos no mostrados).

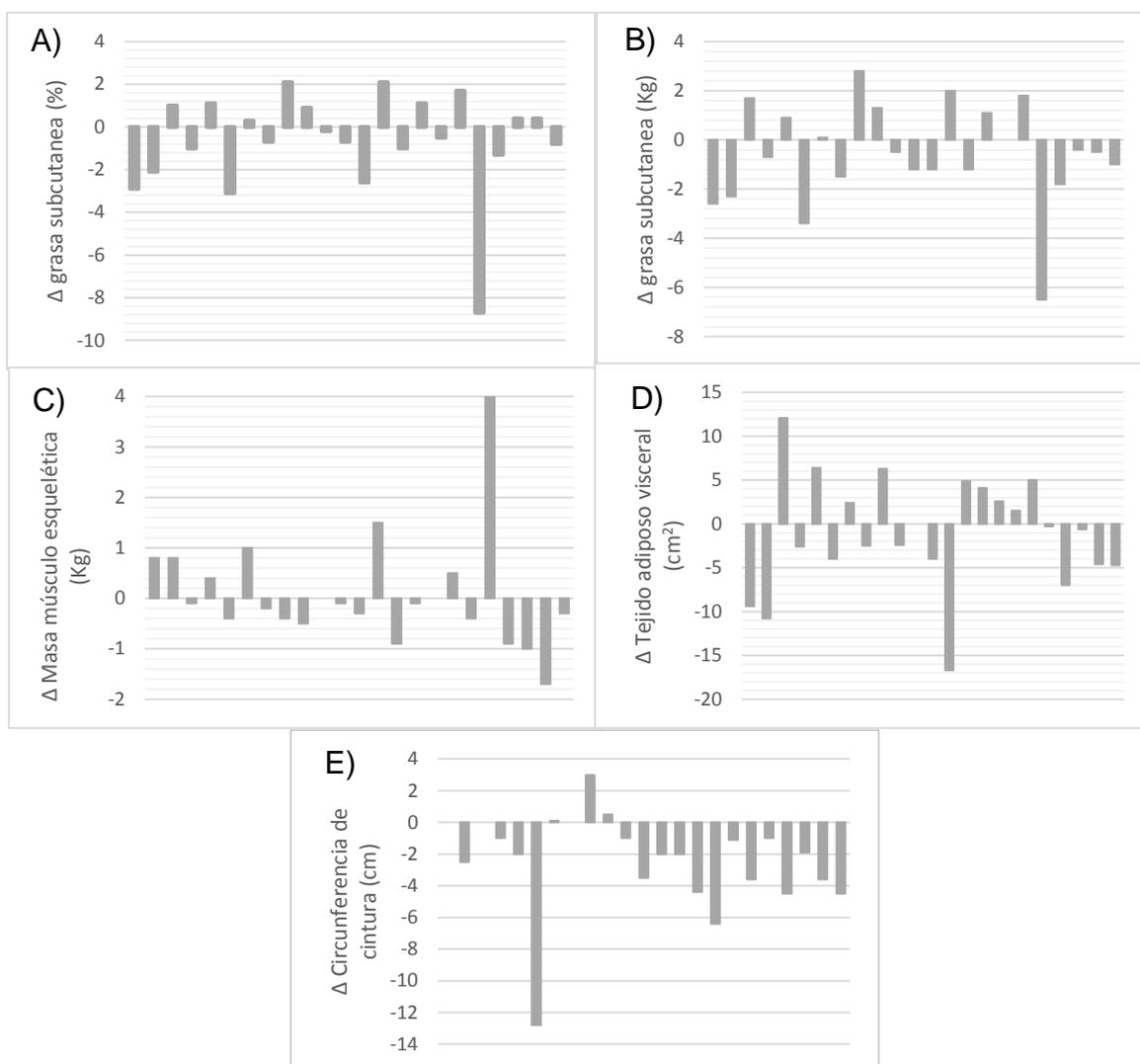


Figura 13. Cambio de las variables antropométricas y de composición corporal después del entrenamiento.

Análisis de las subpoblaciones linfocitarias después de la intervención

Los cambios de las distintas subpoblaciones linfocitarias antes y después del entrenamiento del grupo de estudio se encuentran en la Tabla 20, donde se puede observar que los linfocitos totales, los linfocitos TCD3+, TCD8+, disminuyeron, y granulocitos y células vírgenes (TCD3+CD45RA+) aumentaron, siendo todos estos cambios estadísticamente significativos. Sin embargo, en casi todas las subpoblaciones estudiadas se encontraron cambios, donde monocitos, linfocitos B, linfocitos NK, TCD4+CD45RA+ aumentaron, y linfocitos TCD4+, TCD3+CD45RO+ y TCD4+CD45RO+CD45RA+ disminuyeron, sin ser estadísticamente significativos. En células de memoria tanto de linfocito TCD3+ como de TCD4+, así como en las dobles positivas de TCD3+ se observaron cambios casi imperceptibles.

Al realizar el análisis de acuerdo con el IMC, se encontró en personas con SP que los linfocitos totales, TCD3+ y TCD8+ disminuyeron, acercándose los promedios al de las personas con normopeso, y los monocitos aumentados, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. También se presentó una tendencia de los granulocitos a incrementar en las personas con SP; sin embargo, donde sí aumentaron significativamente fue en personas con obesidad. Estas personas también presentaron una disminución significativa de linfocitos totales (Tabla 18).

Tabla 20. Comportamiento de células leucocitarias antes y después del entrenamiento en el grupo de estudio.

Variable (n=23) (%)	Antes	Después	p
Linfocitos totales	35.3 (29.4-49.1)	33.9 (25.6-37.7)*	.007
Monocitos	6.9 ±3.1	7.9 ±2.3	.099
Granulocitos	48.9 ±10	59.4 ±7.8*	.005
Linfocitos B	8.1 (5.6-11.8)	10.5 (7.7-16.3)	.066
Linfocitos NK	14.3 (9.9-21.2)	17.4 (14.5-26.2)	.065
Linfocitos TCD3+	75.3 ±8.9	67.2 ±10.4*	.015
Linfocitos TCD4+	52 ±8.6	42.4 ±16.5	.103
Linfocitos TCD8+	37.5 ±7.8	28.3 ±11.8*	.000
TCD3+CD45RA+	48.5 ±11.6	54.2 ±13*	.033
TCD3+CD45RO+	31 ±6.8	29.8 ±7	.661
TCD3+CD45RO+CD45RA+	14 ±6.7	14.2 ±6.3	.485
TCD4+CD45RA+	29.8 ±6.2	39.4 ±19.5	.233
TCD4+CD45RO+	46.7 ±11.2	48.9 ±21.9	.778
TCD4+CD45RO+CD45RA+	19 ±9.3	11.3 ±3.5	.121

Los datos son p resentados en medias ± DE o mediana e IIC. *Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Al analizar las células de memoria se observó que los linfocitos TCD3+CD45RA+ (vírgenes) aumentaron significativamente en las personas con sobrepeso después de 2 meses de entrenamiento. Las demás células no presentaron diferencia cuando se les comparó antes y después de acuerdo al IMC (Tabla 18).

Correlaciones parciales y regresiones lineales después de la intervención

Se realizaron correlaciones parciales de los cambios (Δ) observados de las células leucocitarias después de la intervención en relación a los Δ en las distintas variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal, ajustando el análisis por sexo, edad e IMC. Se pudo encontrar que el Δ a nivel periférico de granulocitos y linfocitos TCD8+ correlacionó negativamente con los Δ en la CC; así como, los linfocitos TCD8+ positivamente con glucosa y LDL-c. Los Δ de las células totales vírgenes (TCD3+CD45RA+) correlacionaron positivamente con los de colesterol total y LDL-c; y por último, los de las células vírgenes de linfocitos TCD4+ (TCD4+CD45RA+) correlacionaron negativamente con los Δ del porcentaje y kilogramos de grasa, siendo todas estas diferencia estadísticamente significativas (Tabla 21).

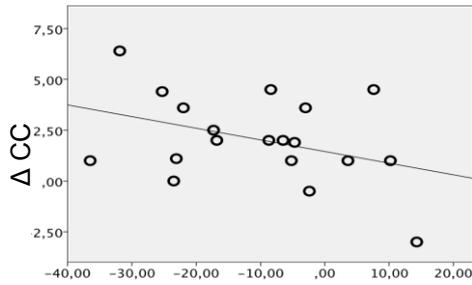
Basado en los resultados anteriores, se decidió realizar una regresión lineal ajustada por sexo, edad e IMC, entre los cambios de las subpoblaciones linfocitarias que correlacionaron estadísticamente con los cambios en las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal, y se encontró correlación positiva entre los Δ de los linfocitos TCD8+ y los linfocitos TCD3+CD45RA+ con los Δ del colesterol LDL, donde una disminución de 1 mg/dL de este colesterol está asociado con una disminución de 3 (0.8-4.5)% de linfocitos TCD8+ y a un incremento de 6 (2.8-9.6)% de linfocitos TCD3+CD45RA+. También los Δ de linfocitos TCD3+CD45RA+ correlacionaron positivamente con los Δ del colesterol total, donde una disminución de 1 mg/dL de este tipo de colesterol está asociado con un aumento de 7 (1-11%) de linfocitos TCD3+CD45RA+ (Figura 14).

En cambio, los Δ de los granulocitos y linfocitos TCD8+ correlacionaron negativamente con los de la CC, donde una disminución de 1 cm de CC está asociado con una disminución de .1 (0.03-0.03) % de linfocitos TCD8+; así como, linfocitos TCD4+CD45RA+ con porcentaje y kilogramos de grasa, siendo todos estos datos estadísticamente significativos. En la Figura 14 se puede observar la regresión lineal, así como su r cuadrada.

Tabla 21. Correlación parcial entre cambios de células leucocitarias y cambios en variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en el grupo de estudio.

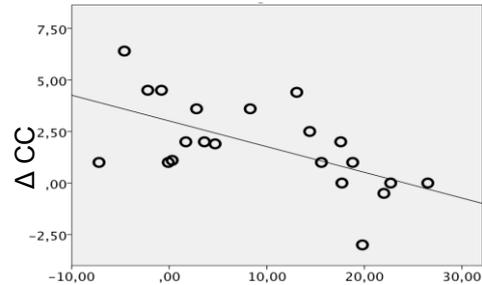
Células leucocitarias (%)	Variables	ρ	P
Δ de linfocitos totales	Δ de CC (cm)	0.491	.053
Δ de granulocitos	Δ de CC (cm)	-0.514	.041*
Δ de linfocitos TCD8+	Δ de CC (cm)	-0.612	.007*
	Δ de Glu (md/dL)	0.474	.047*
	Δ de TAD (mmHg)	0.458	.056
	Δ de LDL-c (md/dL)	0.617	.006*
	Δ de Col. Total (md/dL)	0.460	.055
Δ de TCD3+CD45RA+	Δ de LDL-c (md/dL)	0.959	.010*
	Δ de Col. Total (md/dL)	0.941	.017*
Δ de TCD4+CD45RA+	Δ de TS (%)	-0.950	.050*
	Δ de MG (kg)	-0.974	.026*
	Δ de HDL-c (md/dL)	0.938	.062

CC: circunferencia de cintura; Glu: glucosa; TAD: tensión arterial diastólica; LDL-c: colesterol de baja densidad; Col. Total: colesterol total; TS: tejido subcutáneo; MG: masa grasa; HDL-c: colesterol de alta densidad. p: valor de p ajustado por sexo, edad e IMC.



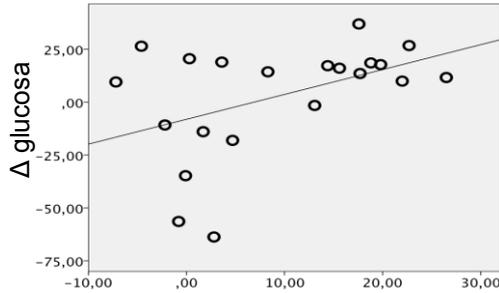
$r^2=0.397$ $p<0.041$

Coefficiente de correlación: -0.072 [95%CI -0.141, -0.003]



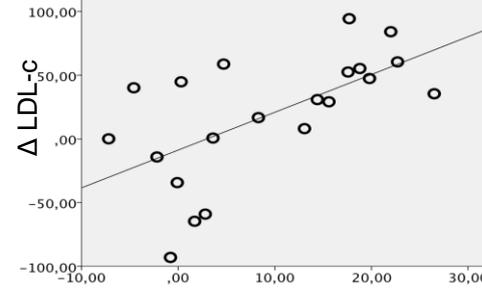
$r^2=0.492$ $p<0.007$

Coefficiente de correlación: -0.118 [95%CI -0.199, -0.037]



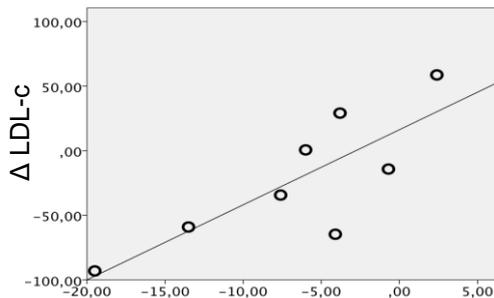
$r^2=0.611$ $p<0.047$

Coefficiente de correlación: 0.907 [95%CI 0.014, 1.8]



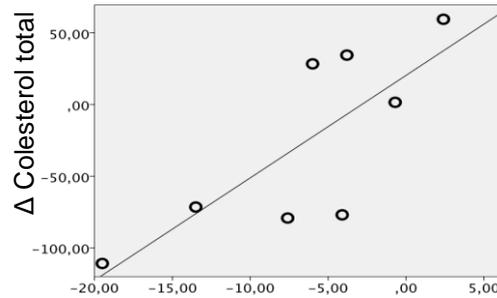
$r^2=0.519$ $p<0.006$

Coefficiente de correlación: 2.7 [95%CI 0.877, 4.523]



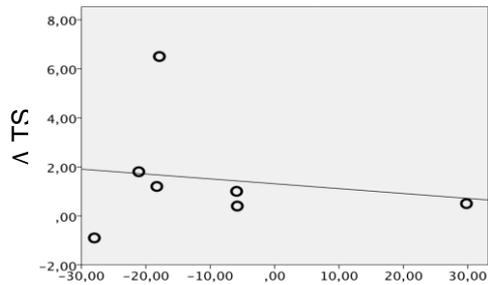
$r^2=0.947$ $p<0.010$

Coefficiente de correlación: 6.273 [95% CI 2.862, 9.684]



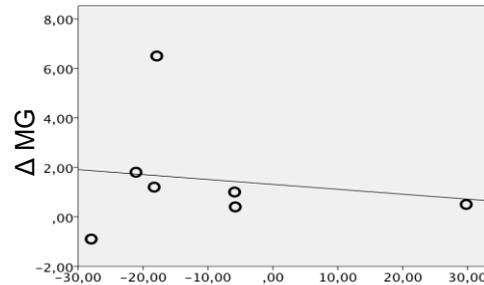
$r^2=0.933$ $p<0.017$

Coefficiente de correlación: 7.423 [95% CI 2.538, 12.307]



$r^2=0.934$ $p<0.050$

Coefficiente de correlación: -0.325 [95% CI -0.651, 0.000]



$r^2=0.961$ $p<0.028$

Coefficiente de correlación: -0.249 [95% CI -0.425, 0.073]

CC: circunferencia de cintura; LDL-c: colesterol de baja densidad; TS: tejido subcutáneo; MG: masa grasa. p: valor de p ajustado por sexo, edad e IMC.

Figura 14.- Regresión lineal entre los cambios de células leucocitarias y las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal.

3. INTERVENCIÓN CON PLAN DE ALIMENTACIÓN PARA REDUCCIÓN DE PESO

En esta segunda fase de la investigación se aceptaron 80 personas con sobrepeso y obesidad para participar; sin embargo, por distintas circunstancias 13 personas abandonaron el estudio, 5 no acudieron a la segunda evaluación y 3 más asistieron enfermos a la segunda evaluación, por lo que no se pudieron hacer las mediciones y las tomas de sangre para el análisis de las distintas variables, y quedaron eliminados (Figura 15).

En el análisis fueron incluidos 59 sujetos, con los cuales se formaron 2 grupos: 1) el grupo control, conformado por 29 participantes con un IMC y TAV normal, sin SM, pareados por sexo y edad con el grupo de estudio, los cuales no llevaron un plan de alimentación; y 2) el grupo de estudio, conformado por 30 personas con SP y Ob que llevaron un plan de alimentación para reducción de peso (Figura 15). La edad media de los participantes fue de 25.9 ± 6.5 años. El 90% de las personas fueron del sexo femenino y sólo el 10% masculino.

Características de la población de estudio antes de la intervención

Del total de sujetos incluidos en el análisis, el 49% (n=29) tuvieron un IMC normal, 24% (n=14) sobrepeso (SP) y el 27% (n=16) obesidad (Ob). Por otro lado, sólo se encontró una prevalencia de 13% (n=4) de SM en personas con sobrepeso y obesidad. Asimismo, se observó que las personas con obesidad y SM en su mayoría presentaron TAV incrementado (Tabla 22).

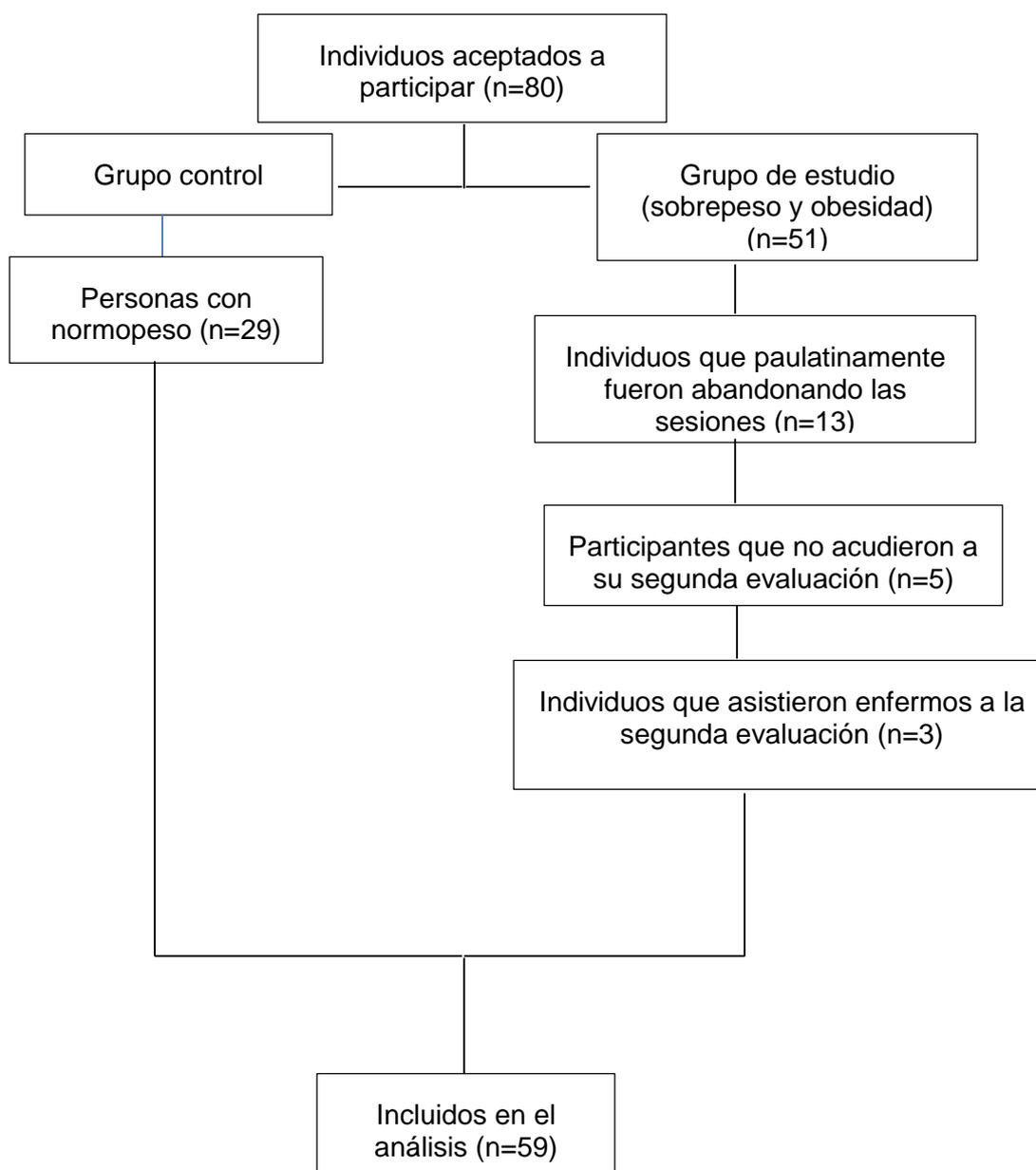


Figura 15. Conformación del grupo de estudio para plan de alimentación.

Tabla 22. Prevalencia de TAV en relación con el IMC y el SM en el grupo de estudio.

Condición	Diagnóstico	Total %	TAV normal (n=18)	TAV incrementado (n=16)
IMC (n=59)	Normal (n=29)	49	100%	0%
	Sobrepeso (n=14)	24	29%	71%
	Obesidad (n=16)	27	0%	100%
SM (n=30)	Sin SM (n=26)	87	12% (n=3)	88% (n=23)
	Con SM (n=4)	13	25% (n=1)	75% (n=3)

SM: síndrome metabólico; TAV: tejido adiposo visceral.

Análisis bioquímico, antropométricos y de composición corporal antes de la intervención

Cuando se analizaron las variables bioquímicas en relación al IMC, se observó que las personas con obesidad presentaron los valores más altos de glucosa en relación a los individuos con SP. También se encontró, que el HDL-c fue más bajo y la presión arterial tanto diastólica como sistólica más alta en personas con sobrepeso y obesidad, en comparación con los normo peso, siendo todas estas diferencias estadísticamente significativas (Tabla 23).

En cuanto a las medidas antropométricas y de composición corporal se percibió que las personas con normo peso tuvieron los valores más pequeños en CC, MME, TS, MG y TAV, en comparación con las personas con sobrepeso y obesidad, siendo todas estas diferencias significativas (Tabla 23).

Tabla 23. Indicadores bioquímicos, medidas antropométricas y de composición corporal de acuerdo al IMC, antes y después del plan de alimentación.

Variable (n=59)	Normal (n=29)	Sobrepeso (n=14)			Obesidad (n=16)			p (ANOVA)	
		A	D	p [#]	A	D	p [#]	p	p (post hoc) ^{*&}
TG (mg/dL)	90.7 ±38.1	101.5 (69.2- 131.5)	112 (89.4- 138.2)	.867	99 (77.7- 126.7)	115.6 (77.1- 145.5)	.280	.200	
HDL-c (mg/dL)	50.1 ±11.6	33.9 ±7.4*	36.9 (34.4- 39.5)	.327	35.9 ±7.5*	35.5 (34- 36.8)	.824	.000	.000
Glu (mg/dL)	78.9 ±8.3	73.3 ±13	82.1 ±10.3	.107	85.5 ±12.3&	82.1 ±7.6	.370	.011	.009
LDL-c (mg/dL)	70.4 ±30	70 ±16.1	72.4 ±41.3	.826	90.1 ±33.8	75.8 ±37.7	.154	.070	
Co. Total (mg/dL)	138.7 ±34.4	134 (104.4- 143.9)	131.4 ±41.3	.439	143 (124- 166.1)	134.7 ±40.3	.111	.274	
TAS (mmHg)	101.7 ±11	105 (100- 112.5)	100 (100- 116.2)	.919	110 (110- 120)*	110 (100- 120)	.070	.003	.002
TAD (mmHg)	69.5 ±7	70 (67.5- 72.5)	70 (70- 76.2)	.328	70 (70- 80)*	80 (70- 80)	.855	.010	.008
Peso (kg)	55.5 ±8.3	66.8 ±7.2*	64.8 ±7.2 [#]	.001	85.2 ±10 ^{*&}	82.4 ±9.4 [#]	.001	.000	.000
IMC (kg/m²)	21.3 ±2.1	26.8 (26.4- 27.3)*	25.7 (25.1- 26.7) [#]	.001	31.9 (30.6- 35.9) *&	31.7 (29.7- 34.7)	.003	.000	.000
CC (cm)	78.4 ±9.3	89.5 ±8*	84.1 ±6.3 [#]	.000	102.4 ±8.7 ^{*&}	96.8 ±10.3 [#]	.001	.000	.000
MME (kg)	31.5 ±6.2	35.4 ±7.8	35.6 ±8.1	.874	41.1 ±7*	40.3 ±6.9	.083	.000	.000
TS (%)	32.3 ±5.2	40.7 ±5.5*	39.6 ±5.4 [#]	.038	46.1 ±5.1 ^{*&}	45.1 ± 5.1 [#]	.021	.000	.000
MG (kg)	16.4 ±3.7	26.3 ±3.6*	25.2 ±4.1 [#]	.025	38.6 ±5.8 ^{*&}	36.3 ±5.7 [#]	.001	.000	.000
TAV (cm²)	61 ±21.4	111.3 ±22.3*	106.3 ±24.6 [#]	.020	174 ±38.6 ^{*&}	161 ±34.6 [#]	.000	.000	.000

A: antes; D: después; B; TG: triglicéridos; HDL-c: colesterol de alta densidad, Glu: glucosa LDL-c: colesterol de baja densidad; Co. Total: colesterol total; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; MME: masa músculo esquelética; TS: tejido subcutáneo; MG: masa grasa; TAV: tejido adiposo visceral. Los datos son presentados en medias ± DE o mediana e IIC. [#]Diferencia estadísticamente significativa entre antes y después. *Diferencia estadísticamente significativa vs normal. [&]Diferencia estadísticamente significativa vs sobrepeso. p (post hoc): valor de p ajustado con Bonferroni.

Subpoblaciones linfocitarias en relación con el IMC antes de la intervención

En relación con las subpoblaciones linfocitarias se encontró que los monocitos, los linfocitos NK y las células vírgenes de TCD3+ (TCD3+CD45RA+) fueron disminuyendo conforme lo hacia el IMC; así, las personas con obesidad tuvieron los valores más bajos y las personas con peso normal los valores más altos. Las personas con Ob tuvieron valores bajos de células TCD8+ y altos de células de memoria TCD4+ (TCD4+CD45RO+) en comparación con las personas con SP; así como porcentajes bajos de células vírgenes tanto de TCD3+ como de TCD4+, en comparación con los normopeso. Las personas con SP también mostraron cifras altas en células de memoria TCD3+ y TCD4+; y bajas de células vírgenes tanto de TCD3+ como de TCD4+, en comparación con los normo peso, siendo todas estas diferencias estadísticamente significativas. No se encontró diferencia en las células efectoras (Tabla 24).

Análisis después de la implementación de plan de alimentación

En la Figura 16 se muestra la media o la mediana (según corresponda a la variable analizada) de los indicadores bioquímicos de los participantes antes y después de la implementación del plan de alimentación. Se puede observar que los triglicéridos aumentaron un poco después de la intervención, las otras variables presentaron cambios ligeros, sin ser estadísticamente significativos.

Tabla 24. Distribución de leucocitos en relación con el IMC antes y después del plan de alimentación en el grupo de estudio.

Variable (n=59) (%)	Normal (n=29)	Sobrepeso (n=14)			Obesidad (n=16)			p (ANOVA)	
		A	D	p [#]	A	D	p [#]	p	p (post hoc) ^{*&}
Linfocitos totales	30.2 ±9.7	29.9 (27.8- 40.9)	26.1 ±8.2 [#]	.019	30.3 (27.4- 32.4)	31.1 ±8.6	.798	.600	
Monocitos	8.3 (6.5- 9.9)	7.7 ±2.3	7.3 (6.6- 8)	.636	6.4 ±2 [*]	7.4 (6.9- 8.3)	.061	.017	.014
Granulocitos	63.9 (56.5- 69.3)	61.5 (53.1- 66.3)	66.6 ±7.6 [#]	.016	62.7 (61- 66.2)	60.9 ±8.5	.530	.560	
Linfocitos B	12.7 (7.1- 23.1)	14.8 (10- 23.4)	15.4 (9.9- 19.1)	.635	13.7 (9.4- 23.2)	9.3 (7.9- 16)	.052	.384	
Linfocitos NK	20.4 ±8.6	14.3 ±5.1 [*]	10.9 (7.5- 17.6)	.253	17.2 ±5.9	13.3 (8.9- 23.9)	.413	.036	.041
Linfocitos TCD3+	63.7 ±12.7	68.2 ±8.7	71.4 ±8.4	.128	65.6 ±10.3	72.1 ±9.3 [#]	.012	.456	
Linfocitos TCD4+	52.4 ±11.5	51.9 ±7.5	53.5 ±6.8	.217	56.2 ±10.6	54.2 ±10.9	.455	.506	
Linfocitos TCD4+CD62-	29.1 ±10	46.4 18.3 [*]	41.2 ±13.5	.538	36 ±24.7	40.1 ±15.5	.644	.053	.058
Linfocitos TCD8+	33.4 ±9	39.4 ±13.7	32.6 ±6.5	.143	23.9 ±6.5 ^{&}	23.5 ±9.3	.871	.035	.031
Linfocitos TCD8+CD28-	31.7 ±12.9	34.8 ±20.5	32 ±12.9	.700	25.8 ±16.2	22.4 ±9.6	.476	.587	
TCD3+CD45RA+	53.8 (43.6- 61)	36.8 12.9 [*]	39.4 ±11.3	.199	35.5 ±12.3 [*]	35.5 ±12.4	.988	.000	.003
TCD3+CD54RO+	32.5 ±9.5	45.6 10.9 [*]	44.2 ±8.2	.380	40.1 ±13	42.7 ±11.3	.327	.006	.008
TCD3+ CD45RO+CD45RA+	13.6 ±4.1	17.7 ±6.8	14.8 (11- 18.1)	.236	18.8 ±7.7 [*]	18.7 (14.4- 25.6)	.494	.054	.080
TCD4+ CD45RA+	41.5 ±10.1	24.8 10.6 [*]	28.1 ±13	.183	26.2 ±8.2 [*]	26.9 ±10.2	.791	.000	.000
TCD4+ CD45RO+	40.7 ±10.6	60.1 11.2 [*]	60.3 ±12.7	.944	51.9 ±12.5 [*]	58.9 ±12.3 [#]	.016	.000	.000
TCD4+ CD45RO+CD45RA+	14.1 ±5.2	14 ±3.9	11.1 (7.8- 14.3)	.092	17.6 ±5.8	11.8 (8.6- 18.5) [#]	.034	.114	

A: antes; D: después. Los datos son presentados en medias ± DE o mediana e IIC. [#]Diferencia estadísticamente significativa entre antes y después. ^{*}Diferencia estadísticamente significativa vs normal. [&]Diferencia estadísticamente significativa vs sobrepeso. p (post hoc): valor de p ajustado con Bonferroni.

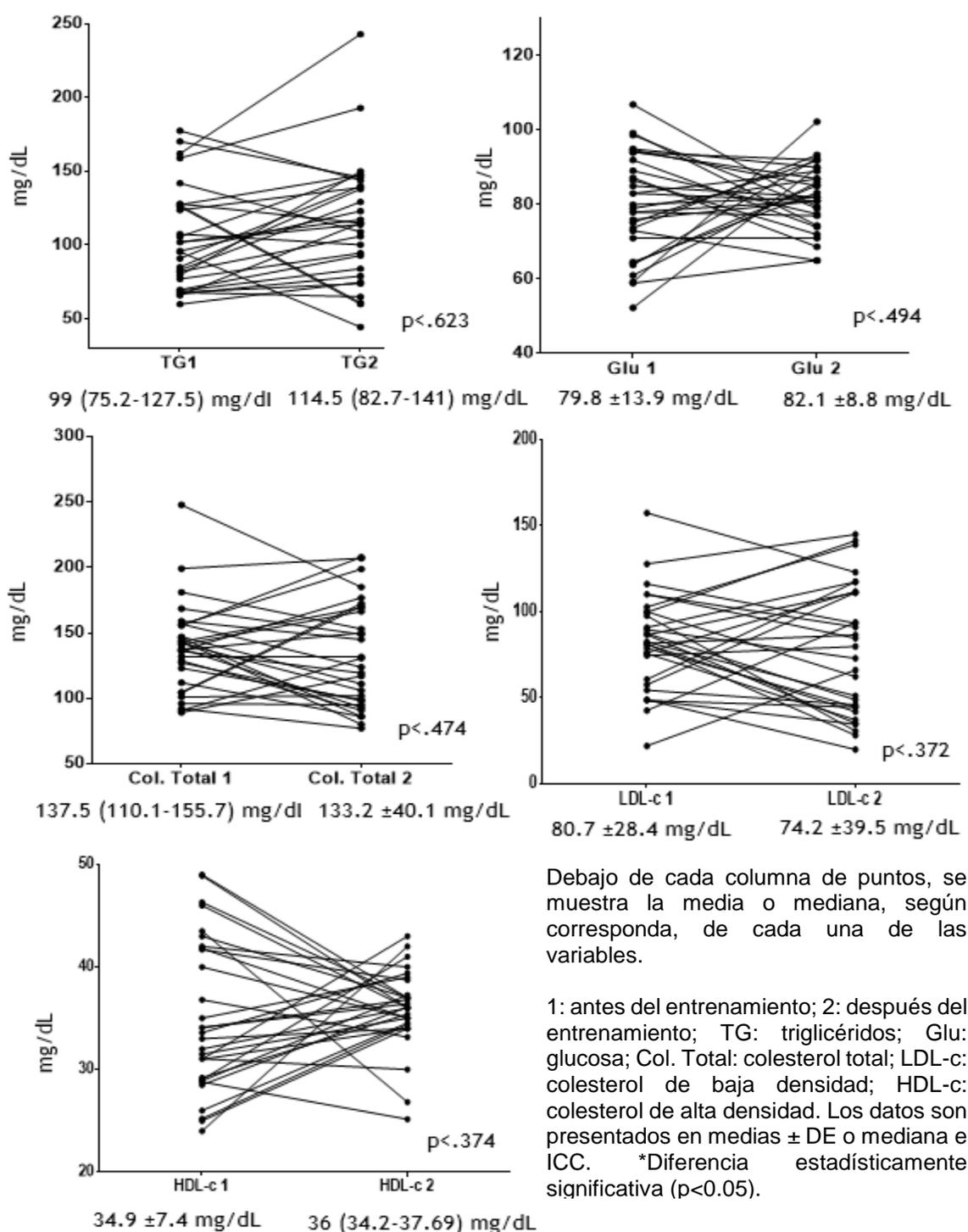


Figura 16. Cambio de las variables bioquímicas después del plan de alimentación.

Sin embargo, cuando se analizaron las variables bioquímicas en cada uno de los participantes se pudo notar que los TG bajaron en el 33% de los participantes, en un $48.6 \pm 15\%$; la glucosa en el 50%, en un $11.5 \pm 8.6\%$; el colesterol total en el 60% de los individuos, en un $30.5 \pm 18.8\%$; el colesterol LDL en el 60%, en un $34.6 \pm 17.3\%$ y el HDL-c aumentó en el 56% de las personas, en un $6.9 \pm 4.4\%$ (datos no mostrados), sin verse plasmados estos resultados al analizar estas variables por grupo.

Cuando se analizaron los indicadores bioquímicos después de la intervención de acuerdo con el IMC, tampoco se encontraron diferencia significativa; sin embargo, se pudieron percibir ligeros cambios, un pequeño incremento de triglicéridos y una fina disminución en Col. Total, tanto en personas con SP como con Ob. También se observó en personas con SP, un vago incremento de colesterol HDL y glucosa. En personas con obesidad, se encontró ligera disminución de glucosa y de colesterol LDL, las demás variables prácticamente no tuvieron cambios (Tabla 23).

En relación con las medidas antropométricas y de composición corporal después de la intervención en la población general, se pudo encontrar que el peso bajó de 76.6 ± 12.7 kg a 74.2 ± 12.2 kg ($p < 0.000$) y el IMC de 30 ($26.8-32.3$) kg/m^2 a 29 ($25.7-31.8$) kg/m^2 ($p < 0.000$). Además, casi todas las variables disminuyeron estadísticamente, sólo los kg de la MME se mantuvieron (38.7 ± 7.7 vs 38.3 ± 7.7 kg; $p < 0.492$); así la CC disminuyó de 96.4 ± 10.5 a 90.9 ± 10.6 cm ($p < 0.000$), el TS de 43.8 ± 5.8 a $42.7 \pm 5.8\%$ ($p < 0.001$), la MG de 33.2 ± 7.8 a 31.5 ± 7.5 Kg ($p < 0.000$) y el TAV de 144.8 ± 44.8 a 135.5 ± 40.7 cm^2 (datos no mostrados). En la Figura 17 se puede observar cuál fue el cambio (Δ) en las variables antes mencionadas de cada uno de los participantes después del plan.

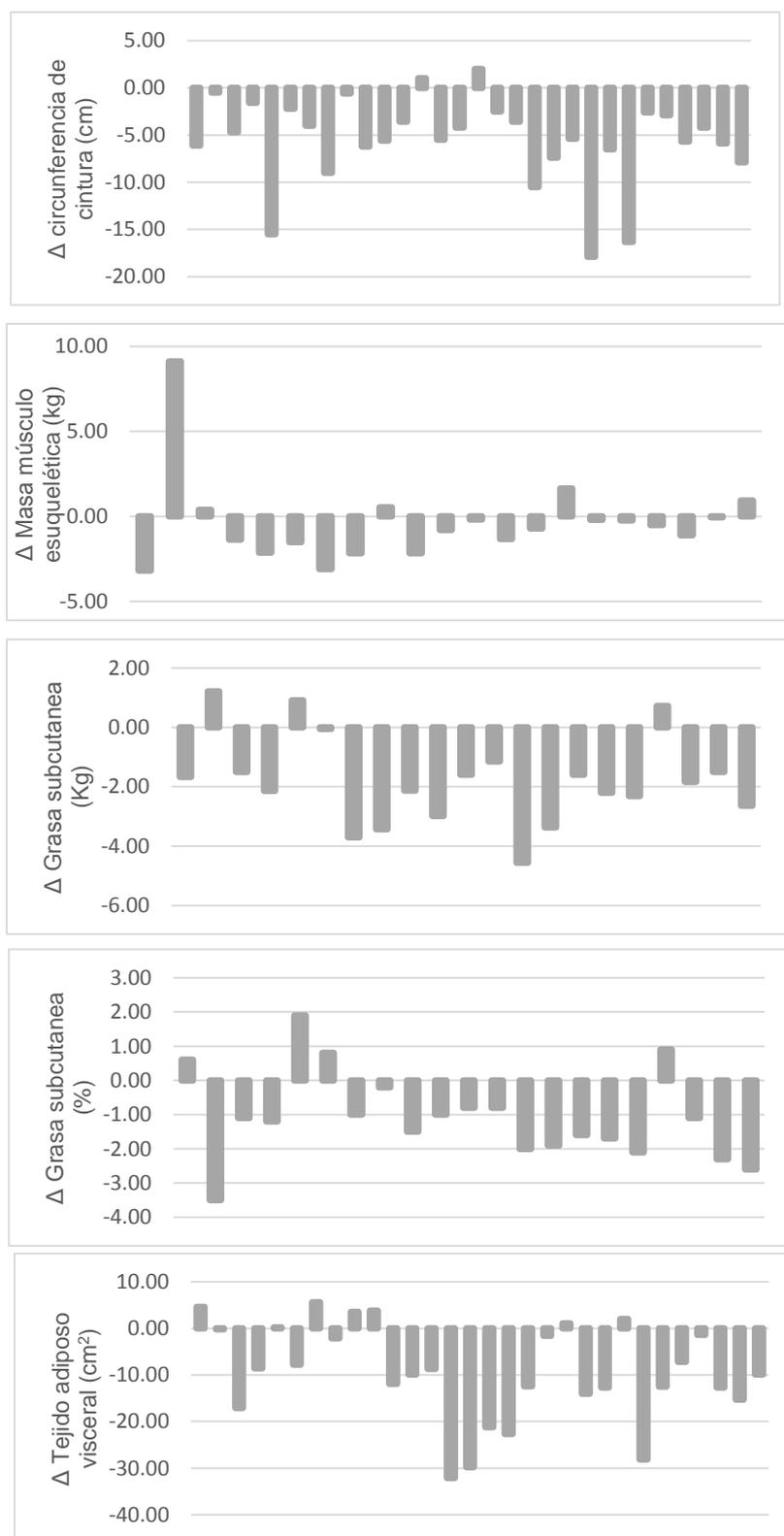


Figura 17. Cambio de las variables antropométricas y de composición corporal después del plan de alimentación.

Cuando se realizó el análisis de acuerdo con el IMC, se encontró que tanto en personas con SP como en personas con Ob todas las variables disminuyeron estadísticamente (peso, CC, TS, MG y TAV), sólo los kg de la MME prácticamente se mantuvieron sin cambio (Tabla 23). Al hacer el análisis por persona, se observó que 4 personas con Ob pasaron a SP y 2 con SP a peso normal; así como, 1 personas con TAV incrementado pasó a normalidad (datos no mostrados).

Subpoblaciones linfocitarias después de la intervención

Los cambios de las distintas subpoblaciones linfocitarias del grupo de estudio antes y después del plan de alimentación se encuentran en la Tabla 25, donde se puede observar que los linfocitos totales y las células TCD4+CD45RO+CD45RA+ disminuyeron; y los linfocitos TCD3+ aumentaron, después de la intervención, siendo todos estos cambios estadísticamente significativos. Sin embargo, en linfocitos TCD8+ y TCD3+CD45RO+CD45RA+ mostraron una pequeña disminución; y linfocitos TCD4+CD45RO+, un ligero incremento; las células efectoras no mostraron cambios.

Al realizar el análisis de acuerdo con el IMC, en personas con SP se encontró que los linfocitos totales disminuyeron y los granulocitos aumentaron después de la intervención, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. También se presentó una tendencia de los linfocitos TCD4+ dobles positivos (TCD4+CD45RO+CD45RA+) a disminuir en las personas con SP; sin embargo, donde sí disminuyeron significativamente fue en personas con obesidad. También en personas con obesidad, se presentó un incremento

significativo de linfocitos TCD3+ y TCD4+CD45RO+ y una tendencia de los linfocitos B a disminuir (Tabla 24).

Tabla 25. Distribución de leucocitos antes y después del plan para reducción de peso en el grupo participante.

Variable (n=30) (%)	Grupo de estudio		
	Antes	Después	P
Linfocitos totales	30.3 (27.8-36.1)	28.7 ±8.6*	.049
Monocitos	7 ±2.2	7.3 (6.8-8.1)	.311
Granulocitos	62.7 (57-66.2)	63.7 ±8.5	.173
Linfocitos B	13.7 (9.9-23.1)	11.6 (8.5-17.2)	.071
Linfocitos NK	15.8 ±5.6	12.2 (7.9-20.9)	.150
Linfocitos TCD3+	66.9 ±9.4	72 ±8.7	.003
Linfocitos TCD4+	54.2 ±9.4	53.8 ±9	.835
Linfocitos TCD4+CD62-	39.85 ±22.6	40.5 ±14.4	.910
Linfocitos TCD8+	34.2 ±13.8	29.6 ±8.4	.137
Linfocitos TCD8+CD28-	31.8 ±19	28.8 ±12.4	.539
TCD3+CD45RA+	36.1 ±12.4	37.3 ±11.9	.406
TCD3+CD45RO+	42.7 ±12.2	43.4 ±9.8	.649
TCD3+CD45RO+CD45RA+	18.3 ±7.2	15.9 (11.4-20.5)	.825
TCD4+CD45RA+	25.6 ±9.2	27.4 ±11.3	.259
TCD4+CD45RO+	55.6 ±12.4	59.5 ±12.2	.059
TCD4+CD45RO+CD45RA+	15.9 ±5.3	11.1 (8.4-15.6)*	.005

Los datos son presentados en media ± DE o mediana e IIC. * Diferencia estadísticamente significativa (p<0.05).

Correlaciones parciales y regresiones lineales después de la intervención

Por último, se realizaron correlaciones parciales de los cambios (Δ) observados de las células leucocitarias después de la intervención en relación a los cambios en las distintas variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal, ajustando el análisis por sexo, edad e IMC. Se pudo encontrar que el Δ a nivel periférico de monocitos correlacionó negativamente con los Δ en la TAD, pero positivamente con los Δ en el TS, así como los Δ de los linfocitos NK con los TG. También se encontró correlación negativa de los Δ de linfocitos TCD4+ ayudadores (TCD4+CD62-) y linfocitos TCD4+ de memoria (TCD4+CD45RO+), con los cambios de CC y glucosa, respectivamente. Por último, se encontró correlación positiva de los Δ de linfocitos TCD8+ citotóxicos (TCD8+CD28-) con Δ de TS, y de los Δ de linfocitos TCD4+ vírgenes (TCD4+CD45RA+) con Col.Total, LDL-c y CC, siendo todas estas correlaciones significativas (Tabla 26).

En relación con los resultados anteriores, se decidió realizar una regresión lineal ajustada por sexo, edad e IMC, entre los cambios de las subpoblaciones linfocitarias que correlacionaron estadísticamente con los cambios en las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal. Se encontró correlación negativa entre los Δ de los monocitos con los Δ de TAD, donde una disminución de 1 mmHg de la tensión está asociado con una disminución de 2 (0.7-3.3)% de monocitos (Figura 18).

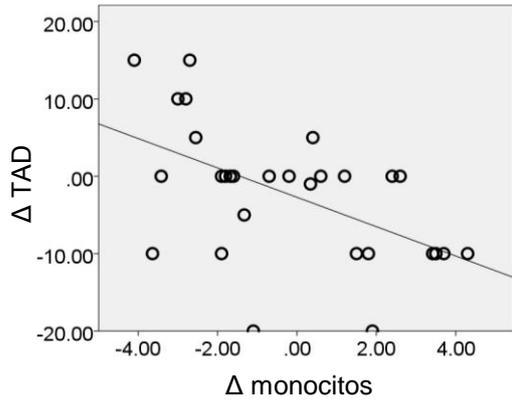
Por otro lado, los Δ de linfocitos NK correlacionaron positivamente con los Δ de TG, donde una disminución de 1 mg/dL de TG está asociado con una disminución de 3.4 (.3-6.5)% de linfocitos NK. En cuanto a las células de

memoria de linfocitos TCD4+ (CD4CD45RA+), correlacionaron también positivamente con los Δ de colesterol total y LDL, donde una disminución de 1 mg/dL de colesterol total está asociado con un aumento de 2 (0.2-4.1)% de linfocitos TCD4CD45RA+ y una disminución de 1 mg/dL de colesterol LDL está asociado con un aumento de 2.2 (0.2-4.2)% de estas mismas células, siendo todos estos datos estadísticamente significativos. En la Figura 18 se pueden observar todas las regresiones lineales, así como su r cuadrada.

Tabla 26. Correlación parcial entre cambios en células leucocitarias y cambios en variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en el grupo de estudio.

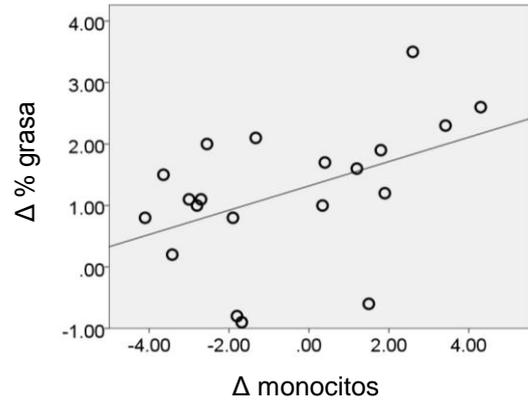
Células leucocitarias (%)	Variables	p	p
Δ de monocitos	Δ de TAD (mmHg)	-.555	.003*
	Δ de TS (%)	.588	.013*
Δ de linfocitos B	Δ de LDL-c (md/dL)	.370	.069
Δ de linfocitos NK	Δ de TG (md/dL)	.431	.032*
Δ de linfocitos TCD4+	Δ de HDL-c (md/dL)	.339	.090
	Δ de TS (%)	-.446	.073
Δ de linfocitos TCD4+CD62-	Δ de CC (cm)	-.553	.026*
	Δ de TG (md/dL)	.365	.056
Δ de linfocitos TCD8+CD28-	Δ de TS (%)	.721	.028*
	Δ de Col. Total (md/dL)	.487	.030*
Δ de TCD4+CD45RA+	Δ de LDL-c (md/dL)	.474	.035*
	Δ de CC (cm)	.575	.008*
	Δ de HDL-c (md/dL)	.395	.085
	Δ de Glu (md/dL)	-.501	.021*
Δ de TCD4+CD45RO+	Δ de HDL-c (md/dL)	-.393	.078
	Δ de TCD4+CD45RO+CD45RA+	Δ de MG (kg)	-.516

TAD: tensión arterial diastólica; TS: tejido subcutáneo; LDL-c: colesterol de baja densidad; TG: triglicéridos; HDL-c: colesterol de alta densidad; CC: circunferencia de cintura; Col. Total: colesterol total; Glu: glucosa; MG: masa grasa. *p: valor ajustado por sexo, edad e IMC (p<0.05)



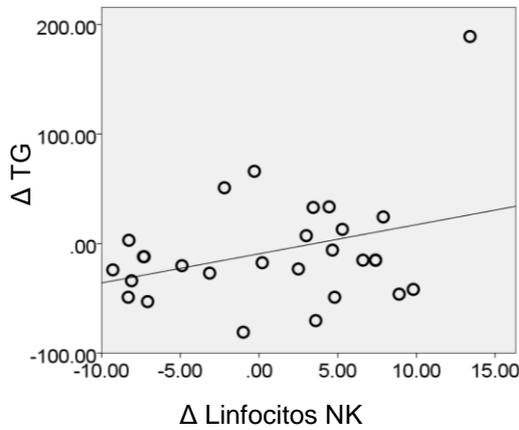
$r^2=0.316$ $p<0.003$

Coefficiente de correlación: -2.039 [95%CI -3.327, -0.751]



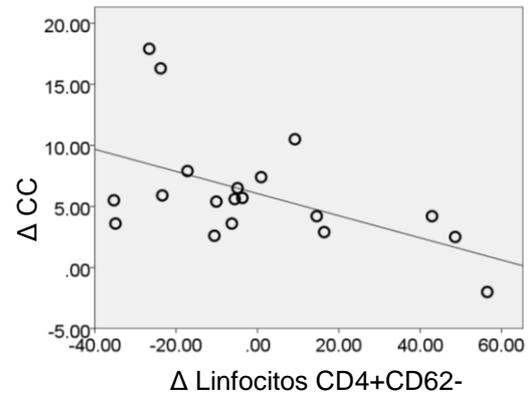
$r^2=0.495$ $p<0.013$

Coefficiente de correlación: 0.228 [95%CI 0.055, 0.401]



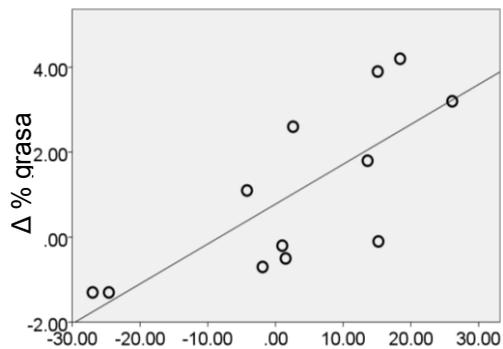
$r^2=0.235$ $p<0.032$

Coefficiente de correlación: 3.450 [95%CI 0.331, 6.568]



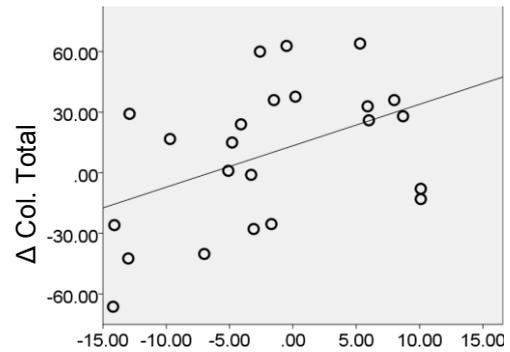
$r^2=0.376$ $p<0.026$

Coefficiente de correlación: -0.092 [95%CI 0.172, -0.013]



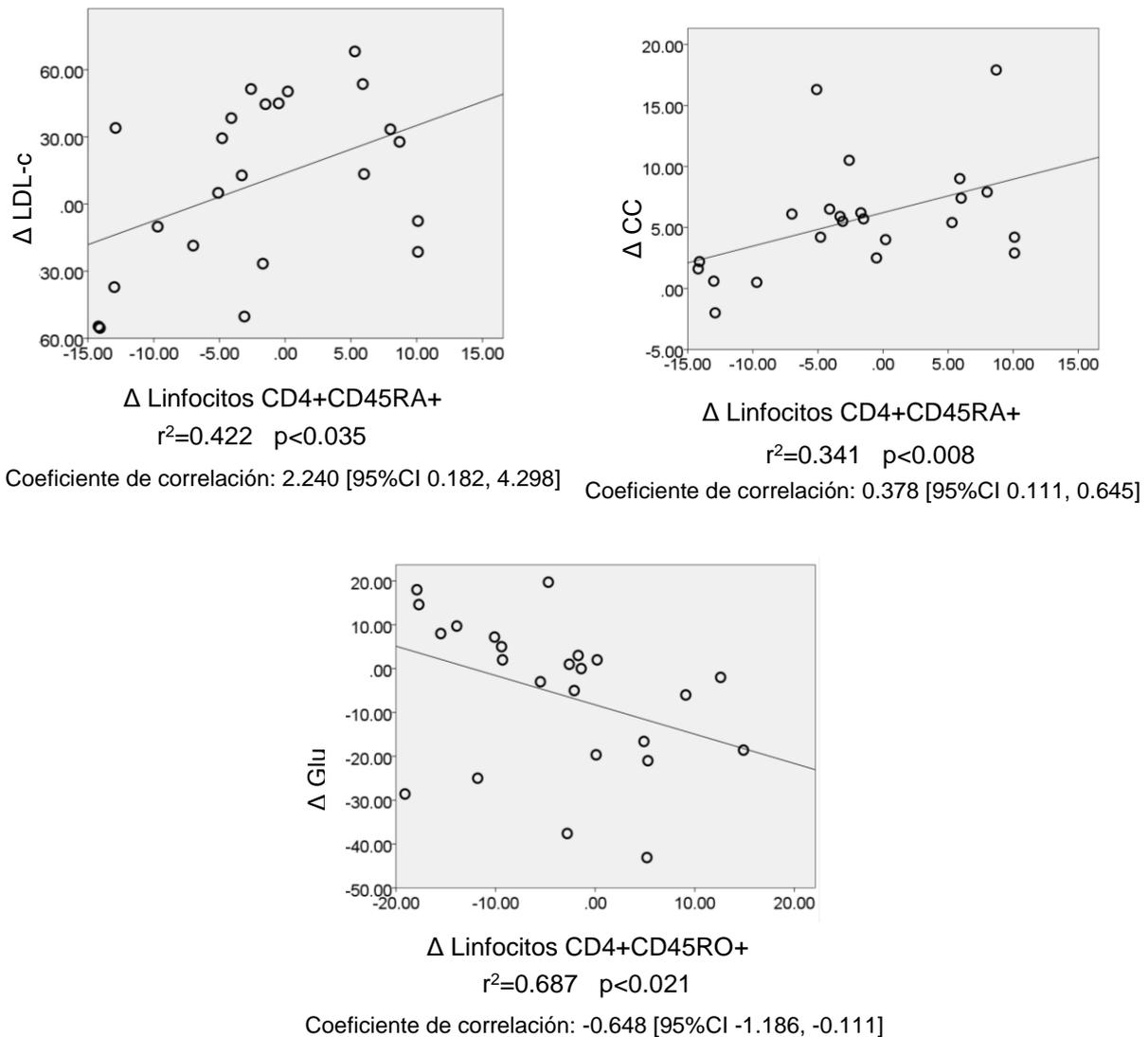
$r^2=0.667$ $p<0.028$

Coefficiente de correlación: 0.080 [95%CI 0.011, 0.148]



$r^2=0.406$ $p<0.030$

Coefficiente de correlación: 2.204 [95%CI 0.245, 4.163]



TAD: tensión arterial diastólica; % grasa: porcentaje de grasa; TG: triglicéridos; NK: natural killer; CC: circunferencia de cintura; Col. Total: colesterol total; LDL-c: colesterol de baja densidad; Glu: glucosa; p: valor de p ajustado por sexo, edad e IMC ($p<0.05$).

Figura 18.- Regresión lineal entre cambios en células leucocitarias y cambios en variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal.

DISCUSIÓN

En la última década se ha mostrado claramente que en la obesidad existen alteraciones inmunofenotípicas a nivel de tejido adiposo y sistémicas, causadas por la excesiva e inapropiada activación del sistema inmune, las cuales juegan un importante papel en la patogénesis y exacerbación de anormalidades metabólicas de la obesidad, más notablemente RI y dislipidemias generalizadas (Al Haj Ahmad y Al-Domi, 2016; Krishna *et al.*, 2016; Wieser *et al.*, 2016; Magrone *et al.*, 2017; Mauro *et al.*, 2017).

Se ha propuesto que la obesidad y sus alteraciones inmunocardiometabólicas pueden ser rectificadas por intervenciones basadas en modificaciones en el estilo de vida, principalmente por incrementar la actividad física y por la restricción calórica. De hecho se proponen estas intervenciones como componentes integrales en el manejo de la obesidad (Greenway, 2015; Gerosa-Neto *et al.*, 2016; Kawamura *et al.*, 2016).

De primera instancia, en la presente investigación se decidió hacer un corte transversal para explorar como se encontraban todas las variables de estudio, y tener un diagnóstico inicial de los participantes, para así conocer el panorama general de salud de la población de estudio. En este sentido, se encontró que las personas con obesidad y TAV incrementado presentaron las cifras más altas de lípidos y glucosa en sangre, así como presencia de SM, observándose conexión entre obesidad, TAV incrementado y alteraciones metabólicas.

Sin embargo, también se encontró que un porcentaje bajo de la población de estudio con obesidad, no presentó alteraciones en las variables estudiadas y algunas personas con normo peso, sí. Estos datos concuerdan con estudios que han sugerido que de 10 a 40% de los individuos obesos son metabólicamente sanos (alta sensibilidad a la insulina, ausencia de hipertensión e inflamación, y favorable concentración de lípidos y hormonas) (Fabbrini E *et al.*, 2013; Patel y Abate, 2013; Pandolfi *et al.*, 2016). Asimismo, también se ha reportado que personas con peso normal presentan anomalías metabólicas, como hiperinsulinemia, RI, incrementando el riesgo de presentar hipertrigliceridemia y aterosclerosis (Fabbrini E *et al.*, 2013; Patel y Abate, 2013; Pandolfi *et al.*, 2016).

De acuerdo con las medidas antropométricas y de composición corporal, nos pudimos dar cuenta que las personas con obesidad y SM, tuvieron incrementadas todas las variables, en comparación con los normopeso y sobrepeso, y sin SM, respectivamente. La variable que también se asoció importantemente con la obesidad, fue el incremento en kilogramos de MME. Además, en las personas con SM, también se encontró una correlación más fuerte entre TAV y MME, que en personas sin SM.

En relación con la composición corporal y la presencia de obesidad, algunos autores mencionan el término “obesidad sarcopénica”, la cual indica una gran cantidad de grasa corporal con poca MME y/o fuerza (Kim *et al.*, 2011), datos que no concuerdan con los reportados en la presente investigación, ya que los individuos presentaron incremento tanto de grasa como de MME. Además, en distintos estudios, se ha estudiado la asociación entre obesidad, composición corporal y SM, donde se ha observado que la prevalencia de SM fue más alta en el grupo de personas obesas no sarcopénicas seguido por el grupo con obesidad

sarcopenica y el grupo normal (Kim *et al.*, 2011). Esto parece indicar, que en personas con obesidad la presencia de masa muscular representa un factor de riesgo para presentar SM y la falta de ella, llamada sarcopenia, parece presentar un factor protector.

Con los resultados encontrados en la presente investigación, parecería estar de acuerdo con lo antes mencionado, ya que en personas con SM, hay más MME, pero además observamos incremento de TAV. Una posible explicación, pudiera ser precisamente la correlación entre MME y TAV, ya que el TAV representa el primer sitio de inflamación, que se relaciona con alteraciones metabólicas; y la MME, ha surgido reciente mente como otro posible sitio de inflamación, que también se asocia con alteraciones metabólicas como SM (Park y Yoon, 2013; Namwongprom *et al.*, 2014) .

Por otro lado, además de los aspectos metabólicos y corporales, se analizaron algunas células inmunes, ya que se ha señalado que células como monocitos, neutrófilos, células T, células B, mastocitos y eosinófilos correlacionan directamente con el grado de disfunción metabólica en pacientes obesos (Hirosumi *et al.*, 2002; Pal *et al.*, 2013; Patel *et al.*, 2016). En el caso de la presente investigación, en el corte transversal, se pudo observar que los linfocitos totales, TCD4+ y células de memoria totales (TCD3+CD45RO+); estuvieron aumentados en personas con obesidad y TAV incrementado, pero los granulocitos y linfocitos NK disminuidos, en comparación con los pacientes que mostraron normopeso y TAV normal. En varios estudios se han reportado disminuidos los linfocitos NK (Lynch *et al.*, 2009) e incrementados los linfocitos totales (Ryder *et al.*, 2014) en personas con obesidad en comparación con

personas con normopeso, resultados similares a los encontrados en la presente investigación.

Sin embargo, en otros estudios, se ha observado que monocitos, células B, NK y células T (CD4+ y CD8+) se encuentran en mayor proporción en personas con obesidad y proveen un vínculo entre inflamación sistémica y RI (Al Haj Ahmad y Al-Domi, 2016; Harmon et al., 2016; Pandolfi et al., 2016; Magrone et al., 2017), datos que no concuerdan del todo con el presente estudio, ya que, sólo se encontró asociación entre incremento de linfocitos totales, TCD4+ y células de memoria (TCD3+CD45RO+), así como, con disminución de granulocitos y linfocitos NK.

También, se ha venido mencionando que los estados de inflamación crónica han sido asociados con presencia de SM (Patel *et al.*, 2016). De acuerdo a esto, en el presente estudio se relacionó la presencia de SM con las distintas subpoblaciones linfocitarias sin encontrar relación alguna; sin embargo, cuando se unieron las variables de SM y TAV, se encontró que los linfocitos totales aumentaron y los granulocitos disminuyeron en personas con TAV incrementado en comparación con uno normal, tanto en población sin SM como con SM. Estos datos, de alguna manera demuestran que, para los linfocitos totales y granulocitos, la presencia del TAV pareciera ser el factor primordial que influye en sus cambios a nivel de sangre periférica.

Algunos autores han mencionado que, durante estados tempranos de obesidad, los linfocitos totales juegan un papel importante en el desarrollo de SM, incluso cuando sus comorbilidades aún no están presentes. En este sentido, se ha sugerido que los linfocitos podrían ser células claves para la iniciación de morbilidades asociadas con la obesidad (Ryder *et al.*, 2014). Posiblemente los

resultados reportados en el presente estudio apoyen esta noción, ya que los linfocitos totales incrementaron en pacientes que aún no presentan SM, pero que presentan ya un TAV incrementado.

Basado en estos resultados, se podría pensar que los linfocitos totales están aumentados en sangre periférica para ampliar la respuesta inflamatoria en pacientes con obesidad, ya que la respuesta inflamatoria es una reacción normal del organismo hacia patógenos “extraños”, que en el caso de la obesidad se habla de distintos “antígenos”, como los ácidos grasos y la liberación de moléculas por muerte de adipocitos, entre otros; que llaman a la activación del proceso natural de protección del organismo, incluso a este fenómeno, algunos autores lo han llamado “presentación de antígeno alterado” (Mauro *et al.*, 2017).

Por otra parte, los granulocitos están conformados en mayor proporción por neutrófilos, que son células efectoras de la respuesta inflamatoria aguda. Estas células se reclutan de manera inmediata de la sangre a los sitios de daño, estado que se mantiene durante el proceso inflamatorio de la obesidad, donde son las primeras células en infiltrar el TAV cerca de los 3 días después de consumir una dieta alta en grasa y que puede mantenerse hasta por 90 días (Talukdar *et al.*, 2012; Huh *et al.*, 2014; Kredel y Siegmund, 2014). Podría ser que por esta razón se encontraron disminuidos a nivel periférico y asociados con el TAV incrementado, ya que es el primer sitio donde se presenta el proceso inflamatorio.

En cambio, en el presente trabajo los monocitos y los linfocitos NK se encontraron disminuidos en personas con TAV incrementado y con SM. En este sentido, también distintos estudios han observado que personas con obesidad presentan los linfocitos NK disminuidos en sangre periférica (Duffaut *et al.*, 2009;

Lynch *et al.*, 2009). En cambio, los monocitos se han presentado tanto incrementados (Ryder *et al.*, 2014) como disminuidos (Simar *et al.*, 2014) en personas con obesidad y SM. Aportando con el presente estudio el comportamiento de la asociación de estas dos subpoblaciones leucocitarias a nivel periférico con la presencia de TAV y SM.

Se ha observado, que estas dos subpoblaciones actúan en conjunto a nivel del TAV en el desarrollo de RI en personas con obesidad, donde las células NK regulan células inmunes por secreción de citocinas. Con la secreción de INF- γ y TNF- α , inducen la polarización de macrófagos hacia un fenotipo activado (Jahn *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2016), de esta manera las células NK juegan un papel importante en controlar macrófagos locales y con ellos, la inflamación en el TA, regulando RI local y sistémico. Incluso se les ha llegado a atribuir a ambas células, un papel predominante en alteraciones metabólicas asociadas con la obesidad, como lo es el SM (Lee *et al.*, 2016).

En distintos estudios metabólicos, se ha observado, que las alteraciones en un tejido pueden afectar a otros. De hecho, se ha encontrado que, aunque los efectos inflamatorios de las células NK se observaron principalmente en el TAV, su ausencia en este tejido también mejora la RI en el hígado y el músculo (Lee *et al.*, 2016), dejándose ver su efecto a nivel sistémico. Los resultados de la presente investigación sugieren que los monocitos y células NK podrían estar disminuidas en sangre periféricas en pacientes con TAV incrementado y SM, ya que se encontrarían en el TA apoyando el proceso inflamatorio, teniendo efectos quizás en otros órganos, desencadenando con esto la presencia del SM.

En relación con el comportamiento diferencial en la movilización de leucocitos entre TAV y sangre periférica, se ha observado que las células T

reguladoras en pacientes con obesidad estuvieron en mayor proporción en el TAV que en la sangre periférica (Donninelli *et al.*, 2017), sugiriendo con estos resultados, que nuestras células pudieran estar teniendo este comportamiento, incrementadas en TAV y disminuidas en sangre periférica.

En cambio, las células de memoria totales (TCD3+CD45RO+) y TCD4+ se encontraron aumentadas en el presente estudio en personas sin SM y con TAV incrementado. Este fenómeno, de alguna manera podría reflejar lo que algunos autores han señalado sobre la capacidad de proliferación y activación de las células de memoria, dejándose ver el alto grado de activación inmune adaptativa crónica en estos pacientes (Olson *et al.*, 2015; Mauro *et al.*, 2017). También, se ha establecido que células de memoria migran a sitios inflamados, independientemente del estado metabólico del hospedero (Mauro *et al.*, 2017), datos que concuerdan con los aquí reportados, ya que hubo asociación en pacientes que presentaron TAV incrementado pero sin SM.

Además de haber encontrado un incremento de las células de memoria, se encontró que las células vírgenes TCD3+ presentaron una tendencia a disminuir conforme aumentaba el IMC o estaba presente el TAV incrementado, estos resultados de alguna manera se puede comparar con lo que ocurre con los adultos mayores, quienes presentan una reducción progresiva en el número y proporción de células vírgenes y un concomitante incremento en células de memoria y senescente, lo que se ha relacionado con progresivo decline en la función del sistema inmune e incremento en la prevalencia de enfermedades infecciosas (Spielmann *et al.*, 2011). Aunque en el presente trabajo no se analizaron células senescentes, hay estudios que han mencionado altos porcentajes de grasa corporal relacionados con linfocitos T senescentes

(Tchkonja *et al.*, 2010; Brown *et al.*, 2014), y en distintas investigaciones han reportado una alta incidencia de enfermedades infecciosas en personas obesas (Carrico *et al.*, 2017; Tempia *et al.*, 2017). Éste podría ser un tópico importante para futuras investigaciones.

Por otra parte, a pesar de que mucho se ha estudiado sobre la asociación entre el exceso del TAV y las alteraciones inflamatorias y metabólicas, recientemente se ha visto que otros tejidos se encuentran inflamados, tal es el caso del músculo esquelético, que también participa en los cambios inmunometabólicos de las personas con obesidad y que repercute en la presencia de variaciones metabólicas (Tam *et al.*, 2012; Esser *et al.*, 2014; Marette *et al.*, 2014; Khan *et al.*, 2015). Se ha mencionado que la MME tiene un fenotipo alterado similar al que se presenta en el TAV, a lo que se le ha denominado “adiposopatía” (Khan *et al.*, 2015); es por tal, que se decidió observar la correlación de las subpoblaciones linfocitarias con distintos componentes corporales en personas con SM, donde se pudo observar que monocitos y linfocitos NK presentaron una correlación negativa con TAV y kilogramos tanto de grasa como de MME; sin embargo, cuando se analizaron las personas que presentaban SM y TAV incrementado, se estableció correlación negativa sólo entre MME y monocitos.

En otros estudios se ha encontrado, que en la MME el contenido de macrófagos está fuertemente asociado con el IMC (teniendo más cantidad los individuos obesos que los normo pesos). Esto ha llevado a pensar que estas células podrían secretar mediadores pro-inflamatorios que contribuyen al estado de inflamación crónica de bajo grado a nivel sistémico (Tam *et al.*, 2012; Khan *et al.*, 2015). En el presente estudio se encontraron disminuidos los monocitos, lo

que podría indicar que a mayor cantidad de MME en estas personas, mayor posibilidad para infiltración de monocitos y probablemente menor cantidad a nivel periférico, lo que se relacionaría con incremento del proceso inflamatorio y presencia de alteraciones metabólicas como el SM. Rescatando la participación de este tejido en el proceso inflamatorio desencadenado por la obesidad visceral y reafirmando lo que otros autores han mencionado sobre la participación de tejidos no linfoides en la inflamación sistémica crónica en obesidad.

Todos estos datos de alguna manera reafirman lo que han venido mencionando otros autores, en cuanto a la asociación entre infiltración celular a tejidos (TAV y MME), activación e inflamación del TAV durante su expansión y presencia de comorbilidades como SM (Olson *et al.*, 2015), expresada en esta ocasión a nivel de sangre periférica.

Como se pudo notar con los datos antes mencionado, el paciente con sobrepeso y obesidad efectivamente presenta alteraciones metabólicas, de composición corporal e inmunológicas a nivel periférico; a pesar de esto, y como se ha venido mencionando a lo largo del documento, la obesidad y sus alteraciones inmuno-cardiometabólicas pueden ser rectificadas, principalmente por intervenciones basadas en incrementar la actividad física y/o mediante restricción calórica. Es por tal que, en la presente investigación se decidió implementar 2 intervenciones en el estilo de vida en pacientes con sobrepeso y obesidad, específicamente una rutina de actividad física bajo una adaptación del entrenamiento a intervalos de alta intensidad (HIIT) y un plan de alimentación para reducción de peso, tomando en cuenta la distribución de macronutrientes y la preferencia de ciertos alimentos de la dieta DASH.

En el caso de la actividad física, el HIIT se ha propuesto como una actividad superior al ejercicio continuo tradicional (Durrer *et al.*, 2017), proporcionando mejoras en la salud de las personas que lo practican. Así, en un estudio realizado en mujeres con sobrepeso y obesidad con RI, las cuales llevaron a cabo un entrenamiento HIIT por 12 semanas, se pudo observar una reducción en glucosa en ayunas, insulina, TAD y TAS, así como mejoras en la sensibilidad a la insulina (Alvarez *et al.*, 2017); sin embargo, en el presente estudio, después de 8 semanas de la implementación de la una adaptación de HIIT, sólo se encontró en menor proporción la glucosa y el colesterol total en personas obesas, sin ser estas diferencias significativas, y sin encontrar diferencia en las otras variables. Situación como la encontrada en la presente investigación, también ha sido reportada en otros estudios, donde no se han presentado cambios positivos sobre indicadores bioquímicos después de 16, 14, 12 o 2 semanas con entrenamiento HIIT (Arad *et al.*, 2015; Robinson *et al.*, 2015; Gerosa-Neto *et al.*, 2016; Lopes *et al.*, 2016).

Por otra parte, en relación con la composición corporal, en la presente investigación sólo se observó diferencia estadística sobre la reducción de CC en personas con SP, así como una ligera disminución del porcentaje y kilogramos de grasa en personas con obesidad; sin embargo, en distintos estudios llevados a cabo en personas con sobrepeso y obesidad, donde se ha aplicado el entrenamiento HIIT por 2 y 12 semanas, si se pudo observar reducción de peso, CC, masa grasa e IMC (Robinson *et al.*, 2015; Alvarez *et al.*, 2017).

Como se señaló, no se pudieron encontrar cambios positivos significativos en el grupo de estudio cuando las variables se analizaron en su conjunto; sin embargo, al realizar el análisis por separado a cada uno de los participantes, se

encontró que los TG, glucosa, colesterol total y LDL-c disminuyeron y los HDL-c aumentaron sus niveles sanguíneos, alrededor de un 27% después de las 8 semanas del entrenamiento (aproximadamente en el 74% de los participantes). Asimismo, una persona con obesidad pasó a SP, 2 con SP a normalidad, y 2 personas con TAV incrementado a normalidad.

Se ha propuesto, que las diferencias en los resultados reportados en los distintos estudios, podrían deberse a diferencias en la intensidad y volumen del entrenamiento, así como, en el tiempo dedicado a la actividad. También se ha señalado que a pesar de todos los beneficios obtenidos después del ejercicio en “promedio”, existe una amplia variabilidad interindividual. Esto indica que seguido del mismo estímulo, muchos sujetos pueden manifestar beneficios y otros podrían experimentar empeoramiento o ningún cambio ante el entrenamiento. Se han descrito factores genéticos y ambientales como las principales razones para este fenómeno; pero aún, no todos los factores ambientales han sido investigados (Alvarez *et al.*, 2017).

Además, se ha venido estudiando un fenómeno denominado “el no respondedor”, el cual señala a las personas que no muestran los efectos positivos desencadenados por el ejercicio. Se ha observado este fenómeno en distintas poblaciones de personas (obesas y sanas), en intervenciones de ejercicio cortas o largas, donde se ha reportado que desde 20% hasta 61% de los participantes no presentan cambios positivos para distintas variables como: TAS, TAD, curva de tolerancia a la glucosa, masa corporal, entre otras (Alvarez *et al.*, 2017). En este sentido, en el presente estudio hubo personas que tuvieron cambios positivos, que no presentaron ningún cambio o que incluso algunas variables se vieron afectadas negativamente como los TG.

Por otro lado, se observó que los participantes estuvieron trabajando la mayoría del tiempo a un esfuerzo por debajo del 60% de su máxima intensidad, sólo las semanas 6 y 7 trabajaron con una intensidad moderada. Esto podría estar afectando el no observar cambios positivos en variables bioquímicas y de composición corporal, ya que se menciona que para poder tener beneficio a la salud y bajar de peso es necesario realizar de 150 a 200 min/semana a una intensidad moderada (Garber *et al.*, 2011), y en el presente estudio se cumplió con el tiempo, pero no con la intensidad, debido a las características particulares de los individuos.

Sin embargo, el ejercicio en su generalidad presenta cambios positivos para la mayoría de las personas y es bien sabido que controla muchas funciones en el cuerpo humano, donde se ve estimulado, el flujo sanguíneo que puede aumentar hasta 20 veces, lo que favorece la disponibilidad de glucosa y su captación por la célula. También, se incrementan la permeabilidad y transporte de la glucosa al interior de la sarcómera con la fuerza de la contracción y la intensidad del ejercicio que se está realizando. Así como, estimular el RNAm de GLUT-4 y su traducción; además, de incrementar la translocación de los GLUT-4 a la membrana celular (entre 9 y 20 veces), mediante el incremento de las proteínas que participan en la formación, transporte y fusión de la membrana de las vesículas que transportan GLUT-4 (Ramos-Jiménez *et al.*, 2009).

En el presente estudio, también se indagó sobre el impacto que podría tener la modificación del entrenamiento HIIT sobre subpoblaciones linfocitarias a nivel periférico, ya que como se ha venido mencionando, y se demostró en los resultados del corte transversal, las personas con SP y Ob presentan alteraciones inmunológicas a nivel periférico. En este sentido, después de las 8

semanas con el entrenamiento se encontró que, los linfocitos totales, los linfocitos TCD3+ y TCD8+ disminuyeron, y los granulocitos y las células vírgenes de TCD3+ (TCD3+CD45RA+) aumentaron. En un estudio llevado a cabo en adultos jóvenes con entrenamiento HIIT durante 3 días, se pudo observar que los porcentajes de los linfocitos TCD4+, TCD8+ y CD19+, incrementaron significativamente después del entrenamiento (Navalta *et al.*, 2014). Datos que se contraponen con los reportados en el presente estudio, ya que TCD8+ y TCD4+ se encontraron disminuidos. En otro estudio llevado a cabo por 2 semanas, el entrenamiento no tuvo efecto sobre la concentración sanguínea de linfocitos totales, monocitos ni neutrófilos (Robinson *et al.*, 2015). Datos que tampoco coinciden con los reportados en la presente investigación, ya que linfocitos totales y granulocitos se encontraron aumentados y los monocitos disminuidos.

Cuando se analizaron los leucocitos de acuerdo al IMC después del ejercicio, se encontró que en personas con SP, los linfocitos totales, TCD3+, TCD8+ disminuyeron (acercándose sus promedios a las personas con normo peso), los monocitos aumentaron y los granulocitos presentaron una tendencia a incrementar. En las personas con obesidad de igual manera los linfocitos totales disminuyeron y los granulocitos se incrementaron estadísticamente, acercándose a los valores de las personas con normo peso. Con estos resultados se puede observar que las subpoblaciones mostraron diferencia en su comportamiento después de la actividad física en relación al estado nutricional, sugiriendo que existen diferencias en la movilización de los leucocitos a nivel de sangre periférica de acuerdo al IMC después de la rutina.

Por otra parte, se ha reportado que el ejercicio intenso desencadena la apoptosis de los linfocitos (Mars *et al.*, 1998), y que el incremento en la intensidad y las sesiones de ejercicio, correlaciona positivamente con en el porcentaje de linfocitos apoptóticos (Navalta *et al.*, 2014; Navalta y Prestes, 2015), teniendo como posible explicación la disminución del potencial de membrana mitocondrial de los linfocitos (Tuan *et al.*, 2008). En este sentido, en la presente investigación, a pesar de que no se midieron linfocitos apoptóticos, si se encontró disminución en el porcentaje de linfocitos totales, TCD4+ y de TCD8+ después del periodo de entrenamiento. Sería interesante estudiar este tipo de linfocitos (apoptóticos) en futuras investigaciones.

También se ha reportado que linfocitos T y TCD8+ incrementan con la obesidad (Johnson *et al.*, 2012; Gustafson *et al.*, 2017), y se ha demostrado que infiltran el tejido adiposo y promueven la actividad clásica proinflamatoria de los macrófagos M1; así como, la producción de citocinas proinflamatorias. Estos fenómenos llegan a desencadenar un desbalance metabólico como incremento de glucosa, colesterol total, LDL-c, TG, disminución de HDL-c, entre otros (Olivares y Arellano, 2008; Kalupahana *et al.*, 2012; Priceman *et al.*, 2013; Ip *et al.*, 2015). El encontrar disminuidos en el presente estudio los linfocitos totales, TCD3+ y TCD8+ nos podría indicar una disminución del proceso inflamatorio a nivel de sangre periférica, mejorando el perfil metabólico. Lo dicho anteriormente, se podría reafirmar con los resultados arrojados por las correlaciones y las regresiones lineales que se realizaron, donde se encontró correlación positiva entre linfocitos TCD8+ con glucosa y colesterol LDL, donde los 3 disminuyeron después del entrenamiento.

En el caso de los monocitos, en distintos estudios se ha reportado un incremento en la concentración sanguínea de los monocitos después de realizar AF a partir del número de monocitos antiinflamatorios (Euteneuer *et al.*, 2014; Moreno-Eutimio y Acosta-Altamirano, 2014). Datos que coinciden con los reportados en el presente estudio, ya que se encontraron incrementados; sin embargo, en este caso no se indagó el fenotipo de los monocitos (M1 o M2).

En relación a los granulocitos, en el presente estudio, después de la AF se encontraron incrementados estadísticamente en personas con Ob y con una tendencia en las personas con SP. Se ha relacionado el incremento de granulocitos con la coordinada actividad de catecolaminas, citocinas (p.e., IL-6, G-CSF y GM-CSF), quimiocinas, cortisol y daño muscular resultando en una acumulación de células que puede persistir por varios días (Morgado *et al.*, 2016; Gustafson *et al.*, 2017).

De acuerdo a las células vírgenes (CD45RA+), en distintos estudios se ha observado que las células vírgenes tanto TCD4 como TCD8 incrementan post ejercicio (Spielmann *et al.*, 2011; Brown *et al.*, 2014; Teixeira *et al.*, 2014; van der Geest *et al.*, 2017), datos que coinciden parcialmente con los encontrados en la presente investigación, ya que nosotros encontramos incrementadas las células vírgenes de TCD3+ y TCD4+ (estas últimas sin diferencia significativa). En este sentido, se ha hipotetizado que el ejercicio agudo y regular propicia expansión del repertorio de células vírgenes como consecuencia de la apoptosis de linfocitos T senescentes (Spielmann *et al.*, 2011; Brown *et al.*, 2014; Morgado *et al.*, 2016; Cao Dinh *et al.*, 2017). Sería interesante indagar la presencia de células T senescentes y ver si correlaciona su disminución con el aumento de células vírgenes post ejercicio.

También se ha encontrado en las personas con obesidad un comportamiento inmunoscenecente parecido al del adulto mayor, incluso se le llega a denominar “inmunoscenecencia prematura”, donde se presenta un desbalance entre células senescentes, vírgenes y de memoria; lo que vuelve a la persona obesa más susceptible a la enfermedad (Migliorini *et al.*, 2017; Rodríguez *et al.*, 2018). En el presente estudio, además de encontrar incremento de células vírgenes después del entrenamiento, encontramos correlación entre éste incremento y la reducción de colesterol total y LDL. Sugiriendo estos resultados que este tipo de entrenamiento podría representar una mejora inmunometabólica para estos pacientes.

Los mecanismos que controlan la distribución de leucocitos son complejos y no completamente entendidos, esto haría que los resultados varíen tanto de un estudio a otro. Datos indican que estos mecanismos involucran la coordinación de fuerzas hemodinámicas, estimulación adrenérgica, cambios en moléculas de adhesión y homeostasis de leucocitos en sangre periférica, así como la intervención de muchos factores confusores, como la intensidad y duración del ejercicio, métodos estandarizados para medir la carga de trabajo en respuesta al ejercicio, así como el fenotipo y función de las células inmunes analizadas, y el tiempo de la colección, análisis y proceso de las muestras (Gustafson *et al.*, 2017), sin dejar de mencionar aspectos de raza, sexo y probablemente también ambientales.

Se ha señalado que el ejercicio crónico tiene efectos anti-inflamatorios, que probablemente son atribuidos a la reducción del TA o que podría deberse a su impacto sobre fenotipos de células inmunes y alteración de mediadores inflamatorios sistémicos aún sin pérdida de peso (Durrer *et al.*, 2017), evitando

de esta manera las alteraciones metabólicas relacionadas con estos mediadores. Aseveraciones que coinciden con el presente estudio, pues aunque no hubo cambios en el peso ni en la composición corporal, sí se presentaron cambios en las subpoblaciones linfocitarias.

Por otro lado, se ha documentado que una pobre calidad de la dieta contribuye a adversidades de salud, dentro de ellas el sobrepeso y la obesidad, así como las comorbilidades que los acompañan. En los últimos años, la población ha consumido “dietas no sanas”, caracterizadas por baja ingesta de frutas, vegetales, semillas, pescados, y un alto consumo de carnes roja y procesadas, grasas saturadas y azúcares en todas sus presentaciones, lo que se ha asociado con el incremento en las prevalencias de Sp y Ob, así como muertes por enfermedades del corazón, infarto y DM2 (Phillips *et al.*, 2018). Es por tal que en la presente investigación nos enfocamos en observar el impacto que tiene un plan de alimentación con una restricción calórica individualizada, bajo la distribución de macronutrientes y la recomendación de alimentos específicos que hace la dieta DASH (corresponde a las siglas en inglés de Enfoques Alimentarios para Detener la Hipertensión, Dietary Approaches to Stop Hypertension).

La dieta DASH, enfatiza el consumo de frutas, verduras, granos enteros, leguminosas y limita la ingesta de grasas totales y saturadas, de carnes rojas, azúcar y bebidas azucaradas (Phillips *et al.*, 2018), y propone, como ya se había señalado, una distribución de macronutrientes de 55% hidratos de carbono, 27% lípidos y 18% proteínas (Appel *et al.*, 1997; Kawamura *et al.*, 2016; Campbell, 2017).

Después de las 8 semanas bajo este plan de alimentación, las variables bioquímicas no mostraron cambio significativo en la población general, tampoco cuando se analizaron las variables de acuerdo al estado nutricional. Estos datos son contradictorios a los reportados en un estudio donde participaron adultos con sobrepeso y obesidad, quienes llevaron una dieta DASH por 3 semanas, y experimentaron disminución de colesterol total y colesterol LDL, así como aumento de HDL-c (Sutherland *et al.*, 2016). Asimismo, en un estudio longitudinal llevado a cabo por 24 años en mujeres de mediana edad, se observó que una adherencia a la dieta DASH, es asociado con un bajo riesgo de enfermedad cardiovascular e infarto (Fung *et al.*, 2008).

A pesar de estos primeros hallazgos, cuando se realizó el análisis a cada uno de los participantes, se pudo encontrar que los TG, la glucosa, el colesterol total y el colesterol LDL bajaron sus niveles sanguíneos un $30\pm 15\%$ y el HDL-c aumentó en un $6.9\pm 4.4\%$ (aproximadamente en el 52% de los participantes).

En relación con las medidas antropométricas y de composición corporal, sí se encontraron cambios significativos en casi todas las variables (peso, CC, TS, MG y TAV), sólo los Kg de MME se mantuvieron prácticamente iguales. Además, como se había señalado, una persona con obesidad pasó a SP, 2 con SP a normalidad, y 2 personas con TAV incrementado a normalidad. Datos que coinciden con un estudio llevado a cabo en 131 adultos con Sp y Ob (61.34 ± 7.9 años) que tenían hipertensión arterial primaria, donde se observó una disminución en el peso, IMC, CC y porcentaje y kilogramos de tejido adiposo subcutáneo, después de una intervención de 3 meses con dieta DASH (Kucharska *et al.*, 2018).

La intervención nutricional que se llevó a cabo en el presente estudio, con un déficit de energía (500 kcal), fue llevado a cabo sin actividad física adicional, lo que nos lleva a pensar en el papel que tiene una dieta bien balanceada, en personas con sobrepeso y obesidad para la pérdida de peso, principalmente a partir de grasa, y lo que fue importante la pérdida de la grasa visceral. Afirmando, la importancia que tiene una dieta personalizada sobre el cambio en la composición corporal y la pérdida de peso.

También se decidió observar el impacto del plan de alimentación sobre poblaciones leucocitarias periféricas, ya que como se ha venido mencionando, la obesidad es un problema de salud importante porque está asociado con numerosos trastornos inmunitarios (Misumi et al., 2019). En la población en general de la presente investigación, se encontró que los linfocitos totales y las células dobles positivas de linfocitos TCD4+ (TCD4+CD45RA+CD45RO+) disminuyeron, y los linfocitos TCD3+ aumentaron estadísticamente, después de 2 meses de intervención.

Cuando se analizaron los leucocitos de acuerdo al IMC, se encontró que sólo las personas con sobrepeso disminuyeron linfocitos totales e incrementaron granulocitos; y las personas con obesidad, incrementaron linfocitos TCD3+ y células de memoria de TCD4+ (TCD4+CD45RO+) y disminuyeron células doble positivas de linfocitos TCD4+ (TCD4+CD45RA+CD45RO+), presentándose al igual que después de la AF, también una movilización leucocitaria diferencial de acuerdo al IMC.

Desafortunadamente hay muy pocos estudios que hayan analizado el efecto del estado inflamatorio crónico de la obesidad tras la reducción de peso a partir de una disminución energética, y menos aún si se aborda la inflamación

desde el estudio de las células inmunitarias a nivel periférico; sin embargo, hay algunos estudios llevados a cabo en animales de experimentación, pero existen resultados controversiales. En algunos trabajos se ha demostrado una mejora en la inflamación sistémica con la pérdida de peso (Griffin et al., 2019), pero hay otros en los que no ha sido así, tal es el caso de una investigación que midió el impacto de la pérdida de peso en un modelo murino y concluyeron que hay una inflamación mieloide en el TA que permanece durante al menos 8 semanas, pues no se resuelve completamente la activación de macrófagos inducidos por la obesidad (Zamarrón et al., 2017; Griffin et al., 2019).

En relación a trabajos experimentales llevados a cabo en humanos y que hayan medido células leucocitarias a nivel periférico, sólo fue posible encontrar dos estudios. Uno fue realizado en aproximadamente 1500 adultos (50-69 años) con SP y Ob, donde se observó la asociación entre la calidad dietaria (dada a partir de la puntuación de la dieta DASH) y marcadores de salud cardiometabólica, entre ellos conteo de leucocitos. Se encontró una asociación inversa entre la calidad de la dieta DASH y el conteo de leucocitos; esto es, entre mayor puntuación hacia la dieta DASH menor conteo leucocitario (Phillips *et al.*, 2018). Otro estudio reportó que una dieta con predominio en comida alta en colesterol y grasa saturada, y relativamente pobre en frutas y vegetales, incrementó el proceso inflamatorio en los participantes del estudio, evidenciado por el incremento en los niveles sanguíneos de IL-6, homocisteína y conteo de leucocitos (Shivappa *et al.*, 2015).

La inflamación crónica de bajo grado, particularmente común en individuos con sobrepeso y obesidad, es asociado con el incremento de riesgo a padecer enfermedades crónicas tales como enfermedades cardiovasculares y

algunos cánceres (Steck *et al.*, 2014). Los principales marcadores inflamatorios que están implicados en esas inflamaciones crónicas son IL-6, fibrinógenos, alta sensibilidad a proteína C reactiva y conteo de leucocitos (Shivappa *et al.*, 2015). Quizás, el encontrar una disminución en el porcentaje de linfocitos totales después de haber llevado el plan por 8 semanas, se podría asociar con una disminución de ese proceso inflamatorio.

Además, consistentemente se ha visto que, factores dietarios muestran efectos de inflamación a través de mecanismos tanto anti como proinflamatorios. Se plantea que el mayor contenido de ingesta de azúcar, granos refinados, grasas saturadas y ácidos grasos trans; así como, los bajos niveles de fibra, vitaminas y flavonoides de la dieta sean los principales contribuyentes de altos niveles de biomarcadores inflamatorios tales como proteína C reactiva e IL-6; por lo tanto, con altos puntajes proinflamatorios, alimentación que generalmente llevan personas con SP y Ob. En contraste, la incorporación de más verduras, frutas, pescado, ácidos grasos poli-insaturados omega 3, fibra y granos integrales en la alimentación (por ejemplo, mediterránea, macrobiótica, etc.) impulsa el potencial antiinflamatorio (Steck *et al.*, 2014). Estas últimas características comparte la dieta DASH, quizás esta sea otra explicación de la disminución del porcentaje total de leucocitos en el presente estudio, y por consiguiente del proceso proinflamatorio presente en este tipo de personas.

En la presente investigación se encontró incremento a nivel periférico de linfocitos TCD3+. En un estudio llevado a cabo en ratones se encontró que tras la pérdida de peso las células TCD4+ y TCD8+ incrementaron y continuaron con su activación en el TA, lo cual se relacionó con una posible atenuación del proceso inflamatorio local (Zamarron *et al.*, 2017). Quizás el encontrar

incrementado a nivel periférico los linfocitos TCD3+ en la presente investigación, tenga relación con este incremento de linfocitos TCD4+ y TCD8+ en TA, reportado por Zamarrón y colaboradores, y se intente dar abastecimiento a la demanda local por la vía periférica.

Por otro lado, en la presente investigación se encontró incremento de las células TCD4+ de memoria en personas con obesidad. Se ha mencionado que el aumento en el número de células T de memoria durante la obesidad puede estar relacionado con aumentos en la producción de leptina. La leptina puede actuar sobre las células T activadas que aumentan la expresión del receptor de leptina. Se ha observado que la señalización de leptina mejora la proliferación de células T y la supervivencia en el cultivo (Misumi et al., 2019).

En este sentido, se han reportado dos características en individuos obesos y con sobrepeso tras la pérdida de peso con restricción calórica, una disminución en la leptina y la insulina en ayunas. Distintos estudios han revelado que leptina e insulina, reflejan la cantidad de TA y el tamaño del adipocito. Adipocitos pequeños secretan menos leptina y son más sensibles a la insulina, ellos requieren niveles bajos de insulina circulante para tener el mismo control metabólico (McLean et al., 2011). Sin embargo, se han reportado estudios llevados a cabo en modelo murinos, donde después de 8 semanas tras la pérdida de peso persisten las anormalidades de tolerancia a la insulina en TA y sistémicas (Zamarron et al., 2017).

En la presente investigación se encontró disminución del TA y del TAV después de los dos meses de intervención con plan de alimentación para reducción de peso. Desafortunadamente en la presente investigación no se

hicieron determinaciones de leptina para poderlas relacionar con la presencia de linfocitos T de memoria y su relación con esta pérdida de TA y TAV.

Siguiendo con las células de memoria, un estudio reveló que en ratones obesos se presenta un mayor número de células T de memoria en el TA. Encontraron en el bazo sólo del 10% al 20% del número total de células T de memoria. Por lo tanto, concluyeron que las células T en el TA representan una importante población de células que se han descuidado y son sensibles a los cambios fisiológicos causados por la obesidad (Misumi et al., 2019). Resultados que podrían ser contradictorios con los reportados en la presente investigación, pues a pesar de que los participantes perdieron TS y TAV, se encontró un incremento de células de memoria a nivel periférico después de la intervención. Una posible explicación sería, que justo por la disminución de estas masas adiposas el reservorio de células de memoria almacenadas en ellas se reclutarían hacia la periferia.

En un modelo murino, se observó aumento de los ácidos grasos libres circulantes en ratones que perdieron peso (Harrison 2019), y se ha observado que los ácidos grasos libres pueden actuar como “antígenos” y activar al sistema inmune, probablemente, en los pacientes de la presente investigación la pérdida de peso resultó en liberación de este tipo de ácidos grasos, y al ser las células de memoria provenientes de células T vírgenes que reconocen un antígeno (en este caso los ácidos grasos libres) y que con ayuda de las señales coestimuladoras y las citocinas apropiadas experimentan proliferación y diferenciación, que da lugar a un conjunto de células T efectoras que pueden ayudar en la eliminación del patógeno y por consiguiente, a una población de

células T de memoria de larga vida (Costa et al., 2019), pudiera ser que por esto encontramos un incremento de células de memoria en la población de estudio.

Como se ha señalado, hay evidencia que indica que la dieta juega un papel central en la regulación de la inflamación crónica (Shivappa *et al.*, 2014; Steck *et al.*, 2014), sin embargo, son trabajos relativamente nuevos y es poco lo que se ha estudiado sobre el efecto inflamatorio que tienen distintas intervenciones en personas con sobrepeso u obesidad; como de las células inmunes que participan. Además, se sabe que los componentes dietéticos tienen un margen de seguridad mucho más amplio, que la ingesta habitual de fármacos anti-inflamatorios (Steck *et al.*, 2014).

Por lo tanto, es importante seguir trabajando sobre hábitos de actividad física y dietarios en personas con Sp y Ob, ya que como se ha venido mencionando a lo largo del trabajo, existe evidencia dada por otras investigaciones y en parte corroboradas con la presente investigación, de que este tipo de intervenciones tiene efectos positivos en variables bioquímicas, antropométricas, de composición corporal (en nuestro caso sobre todo con el plan de alimentación) y de inflamación (en este caso representadas con porcentajes de subpoblaciones linfocitarias), que incluso son más económicos y seguros que la ingesta de fármacos para su tratamiento.

Además, es muy poco lo que se ha reportado sobre el efecto que tiene en la reducción de peso a partir de una disminución energética, sobre el estado inflamatorio crónico de la obesidad, y menos aún si se aborda la inflamación desde el estudio de las células inmunitarias a nivel periférico, y quedan aún muchas interrogantes por contestar.

CONCLUSIÓN

En el presente estudio en adultos jóvenes, se observó que el aumento del TAV y la MME en pacientes con sobrepeso u obesidad, son factores importantes que influyen en la presencia de SM; así como, causantes de cambios inmunológicos a nivel periférico que podrían tener compatibilidad con la presencia de un proceso inflamatorio crónico. Esto por haber encontrado cambios principalmente en células vírgenes y de memoria, y no en células de reacción aguda como linfocitos ayudadores y citotóxicos. Lo anterior, podría reflejar la inflamación adiposa, que contribuye con la presencia de alteraciones metabólicas. Además, se encontró una movilización diferencial de las poblaciones leucocitarias de acuerdo al IMC, reflejando que de acuerdo al exceso de peso, se van desplazando ciertas células a nivel periférico.

Por otro lado, se encontró que tanto la implementación de la modificación del HIIT como del plan de alimentación provocaron cambios positivos en las variables estudiadas, sobre todo en relación a la células inmunes. En el caso de la actividad física, a pesar de que no se vieron plasmadas las mejoras metabólicas en la población en general, sí logramos ver mejoras a nivel individual en un porcentaje de la población de estudio. En las variables antropométricas y de composición corporal no logramos ver ningún cambio significativo. En relación con las células inmunes periféricas, se encontró disminución en linfocitos totales, en TCD3+ y en TCD8+; así como, aumento de células vírgenes, que en general se relacionaron con mejoras en glucosa, colesterol total, LDL-c y masa grasa;

así como, movilización diferencial de las subpoblaciones linfocitarias de acuerdo al IMC.

En el caso de la dieta DASH, al igual que con la actividad física, a pesar de que no se lograron detectar cambios significativos en las variables bioquímicas en la población en general, si logramos encontrar mejoras en un porción de la población de estudio, cuando se realizó el análisis individualmente. Donde sí se detectaron mejoras en la población en general, fue en las variables antropométricas y de composición corporal, donde se pudo encontrar disminución de peso corporal, TS, MG y TAV.

En el caso de las células inmunes periféricas se pudo observar que los linfocitos totales y las células doble positivas de TCD4+ (TCD4+CD45RO+CD45RA+), disminuyeron; y los linfocitos TCD3+, aumentaron después de la intervención, pero en este caso, específicamente con estas subpoblaciones no se encontró relación con cambios positivos con las variables antropométricas, de composición corporal ni bioquímicas; sin embargo, se encontró relación entre cambios de subpoblaciones que no mostraron diferencia significativa después de la intervención (monocitos, linfocitos NK, ayudadores, citotóxicos y vírgenes de TCD4+), con mejoras en glucosa, colesterol total, LDL-c, TG, CC y TS, situación que también se observó con la intervención de AF. También, se encontró movilización diferencial de las subpoblaciones linfocitarias de acuerdo al IMC después de la intervención.

Todos estos hallazgos sugieren, que ambas intervenciones tienen un impacto sobre la recuperación del proceso inflamatorio presente en personas con sobrepeso y obesidad, reflejándose estos cambios en un mejor estado de salud de los participantes.

Por lo tanto, es importante continuar estos estudios para entender los efectos de los cambios de las células inmunes periféricas sobre el metabolismo sistémico en personas con sobrepeso u obesidad aparentemente sanas. Además de observar la participación del cambio de hábitos (tanto de AF como dietarios) en estos procesos, para entender el proceso inflamatorio crónico por el que pasan estos individuos y crear terapias que ayuden a tener una mejor calidad de vida.

BILIOGRAFÍA.

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2017). Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/

Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA). (2010). Dieta DASH. Disponible en: <http://www.saha.org.ar/dieta-dash.php>

Acosta E. (2012). Obesidad, tejido adiposo y resistencia a la insulina. *Acta Bioquímica Clín Latinoam* **46** (2), pp. 183-194.

Ahluwalia N., Andreeva V. A., Kesse-Guyot E., Hercberg S. (2013). Dietary patterns, inflammation and the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* **39** (2), pp. 99-110.

Al Haj Ahmad R. M., Al-Domi H. A. (2016). Complement 3 serum levels as a pro-inflammatory biomarker for insulin resistance in obesity. *Diabetes Metab Syndr*, pp.

Alvarez C., Ramirez-Campillo R., Ramirez-Velez R., Izquierdo M. (2017). Effects and Prevalence of Non-Responders after 12 weeks of High-Intensity Interval or Resistant Training in Adult Woman with Insulin Resistance: A Randomized Trial. *J Appl Physiol* (1985), pp. jap 01037 02016.

Alves P., Zapatero E., Poletto F., Pierin F., Rosa-Neto J., Duarte G., Santos F. (2016). Modulation of inflammatory response arising from high-intensity intermittent and concurrent strength training in physically active males. *Cytokine* **91**, pp. 104–109.

Anderson E. K., Gutierrez D. A., Kennedy A., Hasty A. H. (2013). Weight cycling increases T-cell accumulation in adipose tissue and impairs systemic glucose tolerance. *Diabetes* **62** (9), pp. 3180-3188.

Appel L. J., Moore T. J., Obarzanek E., Vollmer W. M., Svetkey L. P., Sacks F. M., Bray G. A., Vogt T. M., Cutler J. A., Windhauser M. M., Lin P. H., Karanja N. (1997). A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* **336** (16), pp. 1117-1124.

Arad A. D., DiMenna F. J., Thomas N., Tamis-Holland J., Weil R., Geliebter A., Albu J. B. (2015). High-intensity interval training without weight loss improves exercise but not basal or insulin-induced metabolism in overweight/obese African American women. *J Appl Physiol* (1985) **119** (4), pp. 352-362.

Aubertin-Leheudre M., Lord C., Goulet E., Khalil A., Dionne I. (2006). Effect of sarcopenia on cardiovascular disease risk factors in obese postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)* **14** (12), pp. 2277.

Azadbakht L., Mirmiran P., Esmailzadeh A., Azizi T., Azizi F. (2005). Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* **28** (12), pp. 2823-2831.

Azadbakht L., Surkan P. J., Esmailzadeh A., Willett W. C. (2011). The Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan affects C-reactive protein, coagulation abnormalities, and hepatic function tests among type 2 diabetic patients. *J Nutr* **141** (6), pp. 1083-1088.

- 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.
- Balducci S., Zanuso S., Nicolucci A., Fernando F., Cavallo S., Cardelli P., Fallucca S., Alessi E., Letizia C., Jimenez A., Fallucca F., Pugliese G. (2010). Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **20** (8), pp. 608-617.
- Balistreri C. R., Caruso C., Candore G. (2010). The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators Inflamm* **2010**, pp. 802078.
- Beavers K., Ambrosius W., Nicklas B., Rejeski W. (2013). Independent and combined effects of physical activity and weight loss on inflammatory biomarkers in overweight and obese older adults. *J Am Geriatr Soc* **61** (7), pp. 1089-1094.
- Beavers K., Brinkley T., Nicklas B. (2010). Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin Chim Acta* **411** (11-12), pp. 785-793.
- Bender N., Portmann M., Heg Z., Hofmann K., Zwahlen M., Egger M. (2014). Fish or n3-PUFA intake and body composition: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* **15** (8), pp. 657-665.
- Biospace Co. L. (1996-2005). InBody720. The precision body composition analyzer. User's Manual. Seoul 135-784 Korea.
- Bocca G., Corpeleijn E., Stolk R. P., Wolffenbuttel B. H., Sauer P. J. (2014). Effect of obesity intervention programs on adipokines, insulin resistance, lipid profile, and low-grade inflammation in 3- to 5-y-old children. *Pediatr Res* **75** (2), pp. 352-357.
- Bonfanti N., Fernández J., Gomez-Delgado F., Pérez-Jiménez F. (2014). Effect of two hypocaloric diets and their combination with physical exercise on basal metabolic rate and body composition. *Nutrición Hospitalaria* **29** (3), pp. 635-643.
- Brown F. F., Bigley A. B., Sherry C., Neal C. M., Witard O. C., Simpson R. J., Galloway S. D. (2014). Training status and sex influence on senescent T-lymphocyte redistribution in response to acute maximal exercise. *Brain Behav Immun* **39**, pp. 152-159.
- Caimi G., Hopps E., Noto D., Canino B., Montana M., Lucido D., Lo Presti R., Aversa M. R. (2013). Protein oxidation in a group of subjects with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr* **7** (1), pp. 38-41.
- Campbell A. (2017). DASH Eating Plan: An Eating Pattern for Diabetes Management. *Diabetes Spectr* **30** (2), pp. 76-81.
- Cancello R., Henegar C., Viguier N., Taleb S., Poitou C., Rouault C., Coupaye M., Pelloux V., Hugol D., Bouillot J. L., Bouloumie A., Barbatelli G., Cinti S., Svensson P. A., Barsh G. S., Zucker J. D., Basdevant A., Langin D., Clement K. (2005). Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* **54** (8), pp. 2277-2286.
- Cao Dinh H., Beyer I., Mets T., Onyema O. O., Njemini R., Renmans W., De Waele M., Jochmans K., Vander Meeren S., Bautmans I. (2017). Effects of Physical Exercise on Markers of Cellular Immunosenescence: A Systematic Review. *Calcif Tissue Int* **100** (2), pp. 193-215.

Carrascosa J. M., Rocamora V., Fernandez-Torres R. M., Jimenez-Puya R., Moreno J. C., Coll-Puigserver N., Fonseca E. (2014). Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermosifiliogr* **105** (1), pp. 31-44.

Carrico R. M., Goss L., Wiemken T. L., Bosson R. S., Peyrani P., Mattingly W. A., Pauly A., Ford R. A., Kotey S., Ramirez J. A. (2017). Infection prevention and control and the refugee population: Experiences from the University of Louisville Global Health Center. *Am J Infect Control* **45** (6), pp. 673-676.

Casanueva E., Kaufer M., Pérez A., Arroyo P., *Nutriología Médica. Evaluación del estado nutricional*, Tercera ed. (2008).

Catalan V., Gomez-Ambrosi J., Rodriguez A., Ramirez B., Valenti V., Moncada R., Landecho M. F., Silva C., Salvador J., Fruhbeck G. (2016). Increased Interleukin-32 Levels in Obesity Promote Adipose Tissue Inflammation and Extracellular Matrix Remodeling: Effect of Weight Loss. *Diabetes* **65** (12), pp. 3636-3648.

Cavallari J. F., Denou E., Foley K. P., Khan W. I., Schertzer J. D. (2016). Different Th17 immunity in gut, liver, and adipose tissues during obesity: the role of diet, genetics, and microbes. *Gut Microbes* **7** (1), pp. 82-89.

Chatzigeorgiou A., Karalis K. P., Bornstein S. R., Chavakis T. (2012). Lymphocytes in obesity-related adipose tissue inflammation. *Diabetologia* **55** (10), pp. 2583-2592.

Chawla A., Nguyen K. D., Goh Y. P. (2011). Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nat Rev Immunol* **11** (11), pp. 738-749.

Cheema B. S., Davies T. B., Stewart M., Papalia S., Atlantis E. (2015). The feasibility and effectiveness of high-intensity boxing training versus moderate-intensity brisk walking in adults with abdominal obesity: a pilot study. *BMC Sports Sci Med Rehabil* **7**, pp. 3.

Cheung L., Chan R., Ko G., Lau E., Chow F., Kong A. (2018). Diet quality is inversely associated with obesity in Chinese adults with type 2 diabetes. *Nutrition Journal* **17** (63), pp. 1-12.

Christiansen T., Paulsen S. K., Bruun J. M., Pedersen S. B., Richelsen B. (2010). Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: a 12-week randomized intervention study. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **298** (4), pp. E824-831.

Coelho M., Oliveira T., Fernandes R. (2013). Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci* **9** (2), pp. 191-200.

Colberg S. R., Albright A. L., Blissmer B. J., Braun B., Chasan-Taber L., Fernhall B., Regensteiner J. G., Rubin R. R., Sigal R. J., American College of Sports M., American Diabetes A. (2010). Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* **42** (12), pp. 2282-2303.

Costa B., Cabré J., Martín F. (2003). Metabolic syndrome, resistance to insulin and diabetes. What is hidden beneath the tip of the iceberg?. *Aten Primaria* **31** (7), pp. 436-445.

Deiuliis J., Shah Z., Shah N., Needleman B., Mikami D., Narula V., Perry K., Hazey J., Kampfrath T., Kollengode M., Sun Q., Satoskar A. R., Lumeng C., Moffatt-Bruce S., Rajagopalan S. (2011). Visceral adipose inflammation in

obesity is associated with critical alterations in regulatory cell numbers. *PLoS One* **6** (1), pp. e16376.

Dennis R. A., Ponnappan U., Kodell R. L., Garner K. K., Parkes C. M., Bopp M. M., Padala K. P., Peterson C. A., Padala P. R., Sullivan D. H. (2015). Immune function and muscle adaptations to resistance exercise in older adults: study protocol for a randomized controlled trial of a nutritional supplement. *Trials* **16** (1), pp. 121.

Derosa G., Fogari E., D'Angelo A., Bianchi L., Bonaventura A., Romano D., Maffioli P. (2013). Adipocytokine levels in obese and non-obese subjects: an observational study. *Inflammation* **36** (4), pp. 914-920.

Deshmukh A. S., Cox J., Jensen L. J., Meissner F., Mann M. (2015). Secretome Analysis of Lipid-Induced Insulin Resistance in Skeletal Muscle Cells by a Combined Experimental and Bioinformatics Workflow. *J Proteome Res* **14** (11), pp. 4885-4895.

Diaz-Buschmann I., Jaureguizar K. V., Calero M. J., Aquino R. S. (2014). Programming exercise intensity in patients on beta-blocker treatment: the importance of choosing an appropriate method. *Eur J Prev Cardiol* **21** (12), pp. 1474-1480.

Donninelli G., Del Cornó M., Pierdominici M., Scazzocchio B., Vari R., Varano B., Pacella L., Piconese S., Barnaba V., D'Archivio M., Masella R., Conti L., Gessani S. (2017). Distinct blood and visceral adipose tissue regulatory T cell and innate lymphocyte profiles characterize obesity and colorectal cancer. *Front Immunol* **8** (643), pp. 1-11.

Doyle-Baker P. K., Venner A. A., Lyon M. E., Fung T. (2011). Impact of a combined diet and progressive exercise intervention for overweight and obese children: the B.E. H.I.P. study. *Appl Physiol Nutr Metab* **36** (4), pp. 515-525.

Duffaut C., Zakaroff-Girard A., Bourlier V., Decaunes P., Maumus M., Chiotasso P., Sengenès C., Lafontan M., Galitzky J., Bouloumie A. (2009). Interplay between human adipocytes and T lymphocytes in obesity: CCL20 as an adipochemokine and T lymphocytes as lipogenic modulators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **29** (10), pp. 1608-1614.

Durrer C., Francois M. E., Neudorf H., Little J. P. (2017). Acute high-intensity interval exercise reduces human monocyte toll-like receptor 2 expression in type 2 diabetes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **312** (4), pp. R529-R538.

Eljaafari A., Robert M., Chehimi M., Chanon S., Durand C., Vial G., Bendridi N., Madec A., Disse E., Laville M., Rieusset J., Lefai E., Vidal H., Pirola L. (2015). Adipose tissue-derived stem cells from obese subjects contribute to inflammation and reduced insulin response in adipocytes through differential regulation of the Th1/Th17 balance and monocyte activation. *Diabetes* **64** (7), pp. 2477-2488.

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 Res Clin Pract* **105** (2), pp. 141-150.

Euteneuer F., Schwarz M. J., Schmidmaier R., Hennings A., Riemer S., Stapf T. M., Selberdinger V. B., Sussenbach P., Dannehl K., Rief W. (2014). Blunted exercise-induced mobilization of monocytes in somatization syndromes and major depression. *J Affect Disord* **166**, pp. 156-164.

Fabbrini E., Cella M, McCartney SA, Fuchs A, Abumrad NA, Pietka TA, Chen Z, Finck BN, Han DH, Magkos F, Conte C, Bradley D, Fraterrigo G, Eagon JC, Patterson BW, Colonna M, S. K. (2013). Association between specific adipose

tissue CD4+ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals. *Gastroenterology* **145** (2), pp. 366-374.

Falatic J. A., Plato P. A., Holder C., Finch D., Han K., Cisar C. J. (2015). Effects of Kettlebell Training on Aerobic Capacity. *J Strength Cond Res* **29** (7), pp. 1943-1947.

Fitzgerald K. C., Chiuve S. E., Buring J. E., Ridker P. M., Glynn R. J. (2012). Comparison of associations of adherence to a Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet with risks of cardiovascular disease and venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* **10** (2), pp. 189-198.

Fucho R., Casals N., Serra D., Herrero L. (2016). Ceramides and mitochondrial fatty acid oxidation in obesity. *FASEB J* **31** (4), pp. 1263-1272.

Fung T., Chiuve S., McCullough M., Rexrode K., Logroscino G., Hu F. (2008). Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* **168** (7), pp. 713-720.

Garber C. E., Blissmer B., Deschenes M. R., Franklin B. A., Lamonte M. J., Lee I. M., Nieman D. C., Swain D. P., American College of Sports M. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* **43** (7), pp. 1334-1359.

García-López S., Villanueva Arriaga R., Nájera-Medina O., Rodríguez López C. P., Figueroa-Valverde L., García Cervera E., Muñozcano-Skimore O., Rosas-Nexticapa M. (2016). One month of omega-3 fatty acid supplementation improve lipid profiles, glucose levels and blood pressure in overweight schoolchildren with metabolic syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* **29** (10), pp. 1143-1150.

Gerosa-Neto J., Antunes B. M., Campos E. Z., Rodrigues J., Ferrari G. D., Rosa Neto J. C., Bueno C. R. J., Lira F. S. (2016). Impact of long-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training on subclinical inflammation in overweight/obese adults. *J Exerc Rehabil* **12** (6), pp. 575-580.

Gibala M. J., McGee S. L., Garnham A. P., Howlett K. F., Snow R. J., Hargreaves M. (2009). Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1alpha in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985) **106** (3), pp. 929-934.

Glass C. K., Olefsky J. M. (2012). Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab* **15** (5), pp. 635-645.

González R., Llapur R., Díaz M., Illas M., Yee E., Pérez D. (2015). Lifestyles, blood hypertension and obesity in adolescents. *Revista Cubana de Pediatría* **87** (3), pp. 273-284.

Gotthelf S. (2013). Prevalencia de síndrome metabólico según definición de la International Diabetes Federation (IDF) en adolescentes escolarizados de la provincia de Salta, Argentina. *Rev Fed Arg Cardiol* **42** (2), pp. 119-126.

Greenway F. L. (2015). Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes (Lond)* **39** (8), pp. 1188-1196.

Gregor M. F., Hotamisligil G. S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* **29**, pp. 415-445.

Gustafson M. P., DiCostanzo A. C., Wheatley C. M., Kim C. H., Bornschlegl S., Gastineau D. A., Johnson B. D., Dietz A. B. (2017). A systems biology approach

to investigating the influence of exercise and fitness on the composition of leukocytes in peripheral blood. *J Immunother Cancer* **5**, pp. 30.

Hadji L., Berger E., Soula H., Vidal H., Geloën A. (2014). White adipose tissue resilience to insulin deprivation and replacement. *PLoS One* **9** (8), pp. e106214.

Harmon D. B., Srikakulapu P., Kaplan J. L., Oldham S. N., McSkimming C., Garmey J. C., Perry H. M., Kirby J. L., Prohaska T. A., Gonen A., Hallowell P., Schirmer B., Tsimikas S., Taylor A. M., Witztum J. L., McNamara C. A. (2016). Protective Role for B-1b B Cells and IgM in Obesity-Associated Inflammation, Glucose Intolerance, and Insulin Resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **36** (4), pp. 682-691.

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.

Herzig K. H., Ahola R., Leppaluoto J., Jokelainen J., Jamsa T., Keinänen-Kiukaanniemi S. (2014). Light physical activity determined by a motion sensor decreases insulin resistance, improves lipid homeostasis and reduces visceral fat in high-risk subjects: PreDiabEx study RCT. *Int J Obes (Lond)* **38** (8), pp. 1089-1096.

Hill A. M., Harris Jackson K. A., Roussel 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.

Hirosumi J., Tuncman G., Chang L., Gorgun C. Z., Uysal K. T., Maeda K., Karin M., Hotamisligil G. S. (2002). A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* **420** (6913), pp. 333-336.

Hong E. G., Ko H. J., Cho Y. R., Kim H. J., Ma Z., Yu T. Y., Friedline R. H., Kurt-Jones E., Finberg R., Fischer M. A., Granger E. L., Norbury C. C., Hauschka S. D., Philbrick W. M., Lee C. G., Elias J. A., Kim J. K. (2009). Interleukin-10 prevents diet-induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response in skeletal muscle. *Diabetes* **58** (11), pp. 2525-2535.

Hotamisligil G. S., Arner P., Caro J. F., Atkinson R. L., Spiegelman B. M. (1995). Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* **95** (5), pp. 2409-2415.

Huh J., Park Y., Ham M., Kim J. (2014). Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Molecules and cells*. **37** (5), pp. 365-371.

Ip B., Hogan A., Nikolajczyk B. S. (2015). Lymphocyte roles in metabolic dysfunction: of men and mice. *Trends in Endocrinology & Metabolism* **26** (2), pp. 91-100.

Jagannathan-Bogdan M., McDonnell M. E., Shin H., Rehman Q., Hasturk H., Apovian C. M., Nikolajczyk B. S. (2011). Elevated proinflammatory cytokine production by a skewed T cell compartment requires monocytes and promotes inflammation in type 2 diabetes. *J Immunol* **186** (2), pp. 1162-1172.

Jahn J., Spielau M., Brandsch C., Stangl G. I., Delank K. S., Bahr I., Berreis T., Wrann C. D., Kielstein H. (2015). Decreased NK cell functions in obesity can be reactivated by fat mass reduction. *Obesity (Silver Spring)* **23** (11), pp. 2233-2241.

- Johnson A. R., Milner J. J., Makowski L. (2012). The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunol Rev* **249** (1), pp. 218-238.
- Kalupahana N. S., Moustaid-Moussa N., Claycombe K. J. (2012). Immunity as a link between obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* **33** (1), pp. 26-34.
- Kammoun H. L., Kraakman M. J., Febbraio M. A. (2014). Adipose tissue inflammation in glucose metabolism. *Rev Endocr Metab Disord* **15** (1), pp. 31-44.
- Kathleen L., Escott-Stump S., *Krause Dietoterapia*, 12 ed. (Barcelona, España, 2009).
- Kawamura A., Kajiya K., Kishi H., Inagaki J., Mitarai M., Oda H., Umemoto S., Kobayashi S. (2016). Effects of the DASH-JUMP dietary intervention in Japanese participants with high-normal blood pressure and stage 1 hypertension: an open-label single-arm trial. *Hypertens Res* **39** (11), pp. 777-785.
- Khan I. M., Perrard X. Y., Brunner G., Lui H., Sparks L. M., Smith S. R., Wang X., Shi Z. Z., Lewis D. E., Wu H., Ballantyne C. M. (2015). Intermuscular and perimuscular fat expansion in obesity correlates with skeletal muscle T cell and macrophage infiltration and insulin resistance. *Int J Obes (Lond)* **39** (11), pp. 1607-1618.
- Kim S., Valdez R. (2015). Metabolic risk factors in U.S. youth with low relative muscle mass. *Obes Res Clin Pract* **9** (2), pp. 125-132.
- Kim T. N., Park M. S., Lim K. I., Yang S. J., Yoo H. J., Kang H. J., Song W., Seo J. A., Kim S. G., Kim N. H., Baik S. H., Choi D. S., Choi K. M. (2011). Skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is associated with metabolic syndrome and arterial stiffness: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Res Clin Pract* **93** (2), pp. 285-291.
- Koster A., Stenholm S., Alley D. E., Kim L. J., Simonsick E. M., Kanaya A. M., Visser M., Houston D. K., Nicklas B. J., Tylavsky F. A., Satterfield S., Goodpaster B. H., Ferrucci L., Harris T. B., Health A. B. C. S. (2010). Body fat distribution and inflammation among obese older adults with and without metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* **18** (12), pp. 2354-2361.
- Kredel L. I., Siegmund B. (2014). Adipose-tissue and intestinal inflammation - visceral obesity and creeping fat. *Front Immunol* **5**, pp. 462.
- Krishna K. B., Stefanovic-Racic M., Dedousis N., Sipula I., O'Doherty R. M. (2016). Similar degrees of obesity induced by diet or aging cause strikingly different immunologic and metabolic outcomes. *Physiol Rep* **4** (6), pp.
- Kucharska A., Gajewska D., Kiedrowski M., Sińska B., Juszczak G., Czerw A., Augustynowicz A., Bobiński K., Deptała A., Niegowska J. (2018). The impact of individualised nutritional therapy according to DASH diet on blood pressure, body mass, and selected biochemical parameters in overweight/obese patients with primary arterial hypertension: a prospective randomised study. *Kardiologia Polska* **76** (1), pp. 158-165.
- Lakhdar N., Denguezli M., Zaouali M., Zbidi A., Tabka Z., Bouassida A. (2013). Diet and diet combined with chronic aerobic exercise decreases body fat mass and alters plasma and adipose tissue inflammatory markers in obese women. *Inflammation* **36** (6), pp. 1239-1247.
- Lee B. C., Kim M. S., Pae M., Yamamoto Y., Eberle D., Shimada T., Kamei N., Park H. S., Sasorith S., Woo J. R., You J., Mosher W., Brady H. J., Shoelson S. E., Lee J. (2016). Adipose Natural Killer Cells Regulate Adipose Tissue

Macrophages to Promote Insulin Resistance in Obesity. *Cell Metab* **23** (4), pp. 685-698.

Lee H., Lee I. S., Choue R. (2013). Obesity, Inflammation and Diet. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* **16** (3), pp. 143-152.

Lee M. J., Wu Y., Fried S. K. (2013). Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med* **34** (1), pp. 1-11.

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).

Lopes W., Leite N., da Silva L., Brunelli D., Gaspari A., Radominski R., Chacon-Mikahil M., Cavaglieri C. (2016). Effects of 12 weeks of combined training without caloric restriction on inflammatory markers in overweight girls. *J Sports Sci* **6**, pp. 1-11.

López A., Pérez R. (2012). Nutrición y síndrome metabólico. *Nutrición Clínica* **32** (3), pp. 92-97.

López-López J., López-Jaramillo P., Camacho P., Gómez-Arbelaes D., Cohen D. (2015). The link between fetal programming, inflammation, muscular strength and blood pressure. *Mediators Inflammation* **2015**, pp. 1-8.

Lucas S., Verwaerde C., Wolowczuk I. (2009). Is the adipose tissue the key road to inflammation? *Immunology and Immunogenetics Insights* **1**, pp. 4-14.

Lynch L. A., O'Connell J. M., Kwasnik A. K., Cawood T. J., O'Farrelly C., O'Shea D. B. (2009). Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patient? *Obesity (Silver Spring)* **17** (3), pp. 601-605.

MacLean P. S., Higgins J. A., Giles E. D., Sherk V. D., Jackman M. R. (2015). The role for adipose tissue in weight regain after weight loss. *Obes Rev* **16 Suppl 1**, pp. 45-54.

Madsen S. M., Thorup A. C., Overgaard K., Jeppesen P. B. (2015). High Intensity Interval Training Improves Glycaemic Control and Pancreatic beta Cell Function of Type 2 Diabetes Patients. *PLoS One* **10** (8), pp. e0133286.

Magrone T., Jirillo E., Spagnoletta A., Magrone M., Russo M. A., Fontana S., Laforgia F., Donvito I., Campanella A., Silvestris F., De Pergola G. (2017). Immune Profile of Obese People and In Vitro Effects of Red Grape Polyphenols on Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Oxid Med Cell Longev* **2017**, pp. 1-11.

Maioli T. U., Goncalves J. L., Miranda M. C., Martins V. D., Horta L. S., Moreira T. G., Godard A. L., Santiago A. F., Faria A. M. (2016). High sugar and butter (HSB) diet induces obesity and metabolic syndrome with decrease in regulatory T cells in adipose tissue of mice. *Inflamm Res* **65** (2), pp. 169-178.

Manzur F., Alvear C., Alayón A. (2010). Adipocytes, visceral obesity, inflammation and cardiovascular disease. *Revista Colombiana de Cardiología*. **17** (5), pp. 207-213.

Marette A., Liu Y., Sweeney G. (2014). Skeletal muscle glucose metabolism and inflammation in the development of the metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* **15** (4), pp. 299-305.

Marfell-Jones M., International Society for the Advancement of Kyneanthropometry I., in *International standards for Anthropometric Assessment* (International Society for the Advancement of Kyneanthropometry, Australia, 2006), pp. 73-88.

- Mars M., Govender S., Weston A., Naicker V. (1998). High Intensity Exercise: A Cause of Lymphocyte Apoptosis? Article in *Biochemical and Biophysical Research Communications* **249** (2), pp. 366-370.
- Matsuda M., Shimomura I. (2014). Roles of adiponectin and oxidative stress in obesity-associated metabolic and cardiovascular diseases. *Rev Endocr Metab Disord* **15** (1), pp. 1-10.
- Matsudo S. (2012). Physical activity: a health passport. *Revista Médica Clínica Las Condes* **23** (03), pp. 209-217.
- Matsuo T., So R., Shimojo N., Tanaka K. (2015). Effect of aerobic exercise training followed by a low-calorie diet on metabolic syndrome risk factors in men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **25** (9), pp. 832-838.
- Mauro C., Smith J., Cucchi D., Coe D., Fu H., Bonacina F., Baragetti A., Cermenati G., Caruso D., Mitro N., Catapano A. L., Ammirati E., Longhi M. P., Okkenhaug K., Norata G. D., Marelli-Berg F. M. (2017). Obesity-Induced Metabolic Stress Leads to Biased Effector Memory CD4+ T Cell Differentiation via PI3K p110delta-Akt-Mediated Signals. *Cell Metab* **25** (3), pp. 593-609.
- Maurya S. K., Periasamy M. (2015). Sarcolipin is a novel regulator of muscle metabolism and obesity. *Pharmacol Res* **102**, pp. 270-275.
- Medina-RemOn A., Kirwan R., Lamuela-Raventos R. M., Estruch R. (2016). Dietary patterns and the risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, asthma, and neurodegenerative diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr*, **58** (2) pp. 262-296.
- Migliorini M., Kich L., Lavandoski P., Biscaino L., Bristot I., Mattiello R., Corá C., F. K., Herbert M., Vontobel. M., Rodriguez F., Barbé-Tuana F. (2017). Immunosenescence induced by plasma from individuals with obesity caused cell signaling dysfunction and inflammation. *Obesity (Silver Spring)* **25** (9), pp. 1523-1531.
- Moreno-Eutimio M. A., Acosta-Altamirano G. (2014). [Immunometabolism of exercise and sedentary lifestyle]. *Cir Cir* **82** (3), pp. 344-351.
- Morgado J. P., Monteiro C. P., Teles J., Reis J. F., Matias C., Seixas M. T., Alvim M. G., Bourbon M., Laires M. J., Alves F. (2016). Immune cell changes in response to a swimming training session during a 24-h recovery period. *Appl Physiol Nutr Metab* **41** (5), pp. 476-483.
- Muhammad H. F. L., Vink R. G., Roumans N. J. T., Arkenbosch L. A. J., Mariman E. C., Van Baak M. A. (2017). Dietary Intake after Weight Loss and the Risk of Weight Regain: Macronutrient Composition and Inflammatory Properties of the Diet. *Nutrients* **9** (11), pp. 1205.
- Nájera-Medina O., Valencia-Chavarria F., Cortés-Bejar C., Palacios-Martínez M., Rodríguez-López C. P., González-Torres M. C. (2017). Infected malnourished children displayed changes in early activation and lymphocyte subpopulations. *Acta Paediatrica* **106** (9), pp. 1499-1506.
- Namwongprom S., Rerkasem K., Wongthanee A., Pruenglampoo S., Mangklabruks A. (2014). Relationship between body composition parameters and metabolic syndrome in young thai adults. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* **6** (4), pp. 227-232.
- Nava H., Zamudio P., García A., Noyola M., Pizaña A., Hernández C., Reynoso R. (2011). Papel del adipocito en la expresión del factor inducible por hipoxia (HIF) asociado a la obesidad. *Neumol Cir Torax* **70** (4), pp. 261-266.

- Navalta J., Prestes J. (2015). The current state of exercise-induced lymphocyte apoptosis. *Single Cell Biol* **4** (2), pp. 1-2.
- Navalta J. W., Tibana R. A., Fedor E. A., Vieira A., Prestes J. (2014). Three consecutive days of interval runs to exhaustion affects lymphocyte subset apoptosis and migration. *Biomed Res Int* **2014**, pp. 1-5.
- NCBI. (2014). Metabolic Syndrome X. Sitio del Instituto Nacional de Información Biotecnológica (NCBI). USA
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=syndrome+metabolic+x>
- Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M., Eto K., Yamashita H., Ohsugi M., Otsu M., Hara K., Ueki K., Sugiura S., Yoshimura K., Kadowaki T., Nagai R. (2009). CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* **15** (8), pp. 914-920.
- O'Rourke R. W., White A. E., Metcalf M. D., Olivas A. S., Mitra P., Larison W. G., Cheang E. C., Varlamov O., Corless C. L., Roberts C. T., Jr., Marks D. L. (2011). Hypoxia-induced inflammatory cytokine secretion in human adipose tissue stromovascular cells. *Diabetologia* **54** (6), pp. 1480-1490.
- Olivares J., Arellano A. (2008). Bases moleculares de las acciones de la insulina. *Revista de educación bioquímica* **27** (1), pp. 9-18.
- Oliveira-Child M., Leggate M., Gleeson M. (2013). The effects of a 2 week modified high intensity interval training program on the homeostatic model of insulin resistance (HOMA-IR) in adults with type 2 diabetes. *International Journal of Exercise Science* **6** (1), pp. 81-90.
- Olson N. C., Doyle M. F., de Boer I. H., Huber S. A., Jenny N. S., Kronmal R. A., Psaty B. M., Tracy R. P. (2015). Associations of Circulating Lymphocyte Subpopulations with Type 2 Diabetes: Cross-Sectional Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *PLoS One* **10** (10), pp. e0139962.
- Orellana R., Alonzo O., Wyss F. (2012). Caracterización de la función diastólica y sistólica en pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico. *Rev Guatem Cardiol* **22** (1), pp. 32-36.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2015). 10 datos sobre la obesidad. www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/
- Pal M., Wunderlich C. M., Spohn G., Bronneke H. S., Schmidt-Supprian M., Wunderlich F. T. (2013). Alteration of JNK-1 signaling in skeletal muscle fails to affect glucose homeostasis and obesity-associated insulin resistance in mice. *PLoS One* **8** (1), pp. e54247.
- Pandolfi J. B., Ferraro A. A., Sananez I., Gancedo M. C., Baz P., Billordo L. A., Fainboim L., Arruvito L. (2016). ATP-Induced Inflammation Drives Tissue-Resident Th17 Cells in Metabolically Unhealthy Obesity. *J Immunol* **196** (8), pp. 3287-3296.
- Park B. S., Yoon J. S. (2013). Relative skeletal muscle mass is associated with development of metabolic syndrome. *Diabetes Metab J* **37** (6), pp. 458-464.
- Patel M. S., Miranda-Nieves D., Chen J., Haller C. A., Chaikof E. L. (2016). Targeting P-selectin glycoprotein ligand-1/P-selectin interactions as a novel therapy for metabolic syndrome. *Transl Res* **183**, pp. 1-13.
- Patel P., Abate N. (2013). Body fat distribution and insulin resistance. *Nutrients* **5** (6), pp. 2019-2027.
- Pedersen B. K., Fischer C. P. (2007). Beneficial health effects of exercise--the role of IL-6 as a myokine. *Trends Pharmacol Sci* **28** (4), pp. 152-156.

Pérez B., Palacios B., Castro L., Flores I., *Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes*, IV ed. (Ogali, 2014).

Perez-Idarraga A., Valencia Gomez K., Gallo Villegas J., Arenas Sosa M., Quintero Velasquez M. A. (2015). Intervention with rumba and nutrition education to modify cardiovascular risk factors in adults with metabolic syndrome. *Rev Panam Salud Publica* **37** (1), pp. 29-37.

Pérez-Lizaur A., Marvan-Laborde L., *Manual de dietas normales y terapéuticas. Los alimentos en la salud y la enfermedad*. (Ediciones científicas. La Prensa Médica Mexicana, S.A. de C.V., México, D.F., 2008), p.277.

Phillips C., Harrington J., Perry I. (2018). Relationship between dietary quality, determined by DASH score, and cardiometabolic health biomarkers: A cross-sectional analysis in adults. *Clin Nutr* **S0261-5614** (18), pp. 32422-32431.

Priceman S. J., Kujawski M., Shen S., Cherryholmes G. A., Lee H., Zhang C., Kruper L., Mortimer J., Jove R., Riggs A. D., Yu H. (2013). Regulation of adipose tissue T cell subsets by Stat3 is crucial for diet-induced obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* **110** (32), pp. 13079-13084.

Pugh J. K., Faulkner S. H., Jackson A. P., King J. A., Nimmo M. A. (2015). Acute molecular responses to concurrent resistance and high-intensity interval exercise in untrained skeletal muscle. *Physiol Rep* **3** (4), pp. 1-14

Purcell K., Sumithran P., Prendergast L. A., Bouniu C. J., Delbridge E., Proietto J. (2014). The effect of rate of weight loss on long-term weight management: a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* **2** (12), pp. 954-962.

Ramos-Jiménez A., Hernández-Torres R., Wall-Medrano A., Torres-Durán P., Juárez-Oropeza M. (2009). Efectos del ejercicio sobre los mecanimso celulares para la captación de glucosa en el músculo esquelético. *REB* **28** (4), pp. 130-139.

Ripka W., Rotta C., Ulbricht L., Neves E. (2014). Body composition evaluated by skinfolds, bioimpedance and body mass index in adults. *Rev. int. med. cienc. act. fís. deporte* **14** (54), pp. 279-289.

Robinson E., Durrer C., Simtchouk S., Jung M. E., Bourne J. E., Voth E., Little J. P. (2015). Short-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training reduce leukocyte TLR4 in inactive adults at elevated risk of type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985) **119** (5), pp. 508-516.

Rodríguez C., González M., Aguilar-Salinas C., Nájera-Medina O. (2018). Peripheral Lymphocytes, Obesity, and Metabolic Syndrome in Young Adults: An Immunometabolism Study. *Metab Syndr Relat Disord* **16** (7), pp. 342-349.

Rodríguez C., MC. G., Aguilar C., Nájera O. (2017). Mecanismos inmunológicos involucrados en la obesidad. *Investigación Clínica* **58** (2), pp. 175-196

Rodríguez López C. P. (2015). Relación de adipocitocinas y subpoblaciones linfocitarias en pacientes con síndrome metabólico con y sin obesidad visceral. [Tesis de Maestría]. Universidad Autónoma Metropolitana unidad Xochimilco.

Rosen E., Spiegelman B. (2014). What we talk about when we talk about fat. *Cell* **156**, pp. 20-44.

Ruiz De la F M., Rodríguez F A. (2014). Comparación de tasa metabólica en reposo medida por calorimetría indirecta versus ecuaciones predictivas, en mujeres adultas jóvenes y adultas mayores de peso corporal normal. *Revista chilena de nutrición* **41** (1), pp. 17-22.

- Ryder E., Diez-Ewald M., Mosquera J., Fernandez E., Pedreanez A., Vargas R., Pena C., Fernandez N. (2014). Association of obesity with leukocyte count in obese individuals without metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr* **8** (14), pp. 197-204.
- Rynders C. A., Weltman A. (2014). High-intensity exercise training for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Phys Sportsmed* **42** (1), pp. 7-14.
- Sarvottam K., Yadav R. K. (2014). Obesity-related inflammation & cardiovascular disease: Efficacy of a yoga-based lifestyle intervention. *Indian J Med Res* **139** (6), pp. 822-834.
- Shaban N., Kenno K. A., Milne K. J. (2014). The effects of a 2 week modified high intensity interval training program on the homeostatic model of insulin resistance (HOMA-IR) in adults with type 2 diabetes. *J Sports Med Phys Fitness* **54** (2), pp. 203-209.
- Shama T., Cuevas L., Rivera J., Hernández M. (2016). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. México: Secretaría de Salud/Intituto Nacional de Salud Pública.
- Sheykhlouvand M., Khalili E., Agha-Alinejad H., Gharaat M. (2015). Hormonal and Physiological Adaptations to High-Intensity Interval Training in Professional Male Canoe Polo athletes. *J Strength Cond Res* **30** (3), pp. 859-866.
- Shivappa N., Hébert J., Rietzschel E., De Buyzere M., Langlois M., Debruyne E., Marcos A., Huybrechts I. (2015). Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. *B J Nutr.* **113** (4), pp. 665-671.
- Shivappa N., Steck S. E., Hurley T. G., Hussey J. R., Hebert J. R. (2014). Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr* **17** (8), pp. 1689-1696.
- Siejka A., Jankiewicz-Wika J., Kolomecki K., Cywinski J., Piestrzeniewicz K., Swietoslowski J., Stepien H., Komorowski J. (2013). Long-term impact of vertical banded gastroplasty (VBG) on plasma concentration of leptin, soluble leptin receptor, ghrelin, omentin-1, obestatin, and retinol binding protein 4 (RBP4) in patients with severe obesity. *Cytokine* **64** (2), pp. 490-493.
- Simar D., Versteyhe S., Donkin I., Liu J., Hesson L., Nylander V., Fossum A., Barres R. (2014). DNA methylation is altered in B and NK lymphocytes in obese and type 2 diabetic human. *Metabolism* **63** (9), pp. 1188-1197.
- Sjogren P., Sierra-Johnson J., Kallings L. V., Cederholm T., Kolak M., Halldin M., Brismar K., de Faire U., Hellenius M. L., Fisher R. M. (2012). Functional changes in adipose tissue in a randomised controlled trial of physical activity. *Lipids Health Dis* **11** (80), pp. 1-10.
- Soares N. P., Campos K. K., Pena K. B., Bandeira A. C., Talvani A., Silva M. E., Bezerra F. S. (2016). The Effects of the Combination of a Refined Carbohydrate Diet and Exposure to Hyperoxia in Mice. *Oxid Med Cell Longev* **2016**, pp. 1-11.
- Soltani S., Shirani F., Chitsazi M. J., Salehi-Abargouei A. (2016). The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet on weight and body composition in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Obes Rev* **17** (5), pp. 442-454.
- Spielmann G., McFarlin B. K., O'Connor D. P., Smith P. J., Pircher H., Simpson R. J. (2011). Aerobic fitness is associated with lower proportions of senescent blood T-cells in man. *Brain Behav Immun* **25** (8), pp. 1521-1529.

Secretaría de Salud del Distrito Federal (SSDF). (2014). Sobrepeso y obesidad. Sitio de la Secretaría de Salud del Distrito Federal, (SSDF). México, D.F. http://www.salud.df.gob.mx/ssdf/index.php?option=com_content&task=view&id=4034

Steck S., Shivappa n., Tabung F., Harmon B., wirth M., Hurley T., Heberts J. (2014). The Dietary Inflammatory Index: A New Tool for Assessing Diet Quality Based on Inflammatory Potential. *The digest* **49** (3), pp. 1-9.

Suganami T., Yuan X., Shimoda Y., Uchio-Yamada K., Nakagawa N., Shirakawa I., Usami T., Tsukahara T., Nakayama K., Miyamoto Y., Yasuda K., Matsuda J., Kamei Y., Kitajima S., Ogawa Y. (2009). Activating transcription factor 3 constitutes a negative feedback mechanism that attenuates saturated Fatty acid/toll-like receptor 4 signaling and macrophage activation in obese adipose tissue. *Circ Res* **105** (1), pp. 25-32.

Sutherland B., Bray G. A., Williams P. T., Chiu S., Krauss R. M., Bergeron N. (2016). 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. *The American Journal of Clinical Nutrition* **103** (2), pp. 341-347.

Talukdar S., Oh da Y., Bandyopadhyay G., Li D., Xu J., McNelis J., Lu M., Li P., Yan Q., Zhu Y., Ofrecio J., Lin M., Brenner M. B., Olefsky J. M. (2012). Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nat Med* **18** (9), pp. 1407-1412.

Tam C. S., Sparks L. M., Johannsen D. L., Covington J. D., Church T. S., Ravussin E. (2012). Low macrophage accumulation in skeletal muscle of obese type 2 diabetics and elderly subjects. *Obesity (Silver Spring)* **20** (7), pp. 1530-1533.

Tchernof A., Despres J. P. (2013). Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* **93** (1), pp. 359-404.

Tchkonia T., Morbeck D. E., Von Zglinicki T., Van Deursen J., Lustgarten J., Scrable H., Khosla S., Jensen M. D., Kirkland J. L. (2010). Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell* **9** (5), pp. 667-684.

Teixeira A. M., Rama L., Carvalho H. M., Borges G., Carvalheiro T., Gleeson M., Alves F., Trindade H., Paiva A. (2014). Changes in naive and memory T-cells in elite swimmers during a winter training season. *Brain Behav Immun* **39**, pp. 186-193.

Tempia S., Walaza S., Moyes J., Cohen A. L., von Mollendorf C., Treurnicht F. K., Venter M., Pretorius M., Hellferscee O., Mtshali S., Seleka M., Tshangela A., Nguweneza A., McAnerney J. M., Wolter N., von Gottberg A., Dawood H., Variava E., Madhi S. A., Cohen C. (2017). Risk Factors for Influenza-Associated Severe Acute Respiratory Illness Hospitalization in South Africa, 2012-2015. *Open Forum Infect Dis* **4** (1), pp. ofw262.

Thompson W. (2013). Now trending: worldwide survey of fitness trends for 2014. *ACSM Health Fitness J* **17** (6), pp. 10-20.

Thompson W. (2014). Now trending: worldwide survey of fitness trends for 2013. *ACSM Health Fitness J* **18** (6), pp. 8-17.

Tilg H., Moschen A. R. (2006). Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* **6** (10), pp. 772-783.

Torrado Y., García-Villaraco A., Hernández A., Goñi I. (2015). A strategy for weight loss based on healthy dietary habits and control of emotional response to food. *Nutrición Hospitalaria* **31** (6), pp. 2392-2399.

Trachta P., Drapalova J., Kavalkova P., Touskova V., Cinkajzlova A., Lacinova Z., Matoulek M., Zelinka T., Widimsky J., Jr., Mraz M., Haluzik M. (2014). Three months of regular aerobic exercise in patients with obesity improve systemic subclinical inflammation without major influence on blood pressure and endocrine production of subcutaneous fat. *Physiol Res* **63 Suppl 2**, pp. S299-308.

Tuan T., Hsu T., Fong M., Hsu C., Tsai K., Lee C., Kong C. (2008). Deleterious effects of short-term, high-intensity exercise on immune function: evidence from leucocyte mitochondrial alterations and apoptosis. *British journal of sports medicine* **42** (1), pp. 11-15.

Valentino G., Tagle R., Acevedo M. (2014). DASH diet and menopause: beyond the benefits on control of blood pressure. *Revista chilena de cardiología* **33** (3), pp. 215-222.

van der Geest K. S. M., Wang Q., Eijvogels T. M. H., Koenen H. J. P., Joosten I., Brouwer E., Hopman M. T. E., Jacobs J. F. M., Boots A. M. H. (2017). Changes in peripheral immune cell numbers and functions in octogenarian walkers - an acute exercise study. *Immun Ageing* **14** (5), pp. 1-13.

van der Weerd K., Dik W. A., Schrijver B., Schweitzer D. H., Langerak A. W., Drexhage H. A., Kiewiet R. M., van Aken M. O., van Huisstede A., van Dongen J. J., van der Lelij A. J., Staal F. J., van Hagen P. M. (2012). Morbidly obese human subjects have increased peripheral blood CD4+ T cells with skewing toward a Treg- and Th2-dominated phenotype. *Diabetes* **61** (2), pp. 401-408.

van Praag H., Fleshner M., Schwartz M. W., Mattson M. P. (2014). Exercise, energy intake, glucose homeostasis, and the brain. *J Neurosci* **34** (46), pp. 15139-15149.

Vásquez F., Diaz E., Lera L., Vásquez L., Anziani A., Leyton B., Burrows R. (2013). Evaluación longitudinal de la composición corporal por diferentes métodos como producto de una intervención integral para tratar la obesidad en escolares chilenos. *Nutr Hosp* **28** (1), pp. 148-154.

Vázquez L. (2012). Alteraciones de linfocitos NK, B, T, CD3, CD4 y CD8 posteriores a una temporada de entrenamiento-competencia en mujeres jóvenes futbolistas. Departamento de deportes e informática. Universidad Pablo de olavide.

Westermeier F., Saez P. J., Villalobos-Labra R., Sobrevia L., Farias-Jofre M. (2014). Programming of fetal insulin resistance in pregnancies with maternal obesity by ER stress and inflammation. *Biomed Res Int* **2014**, pp. 1-13.

WHO/UNU F. (2005). Human energy requirements: report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. *Food Nutr Bull* **26** (1), pp. 166.

Wieser V., Adolph T. E., Grander C., Grabherr F., Enrich B., Moser P., Moschen A. R., Kaser S., Tilg H. (2016). Adipose type I interferon signalling protects against metabolic dysfunction. *Gut* **67** (1), pp. 157-165.

Williams B. M., Kraemer R. R. (2015). Comparison of cardiorespiratory and metabolic responses in kettlebell high-intensity interval training versus sprint interval cycling. *J Strength Cond Res* **29** (12), pp. 3317-3325.

Winer D. A., Winer S., Chng M. H., Shen L., Engleman E. G. (2014). B Lymphocytes in obesity-related adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Cell Mol Life Sci* **71** (6), pp. 1033-1043.

Wirth M. D., Hebert J. R., Shivappa N., Hand G. A., Hurley T. G., Drenowatz C., McMahon D., Shook R. P., Blair S. N. (2016). Anti-inflammatory Dietary Inflammatory Index scores are associated with healthier scores on other dietary indices. *Nutr Res* **36** (3), pp. 214-219.

Zhang Z., Wang X., Zheng G., Shan Q., Lu J., Fan S., Sun C., Wu D., Zhang C., Su W., Sui J., Zheng Y. (2016). Troxerutin Attenuates Enhancement of Hepatic Gluconeogenesis by Inhibiting NOD Activation-Mediated Inflammation in High-Fat Diet-Treated Mice. *Int J Mol Sci* **18** (1), pp. 1-16.

ANEXO 1



UNIVERSIDAD ATÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

Ficha de datos clínicos.

Fecha: _____

1. Identificación personal:

Nombre: _____ Sexo: (M) (F)

Edad: _____ Tel: _____ Fecha de nacimiento: _____

Dirección: _____

2. Datos antropométricos:

Talla (m) _____ Peso _____ Circunferencia de Cintura _____

IMC _____ TA _____

3. Antecedentes heredo familiares:

Obesidad	
Hipertensión	
Hipertrigliceridemia	
Hipercolesterolemia	
Diabetes	
Enf. Cardiovascular	
Otra (s).	
Diabetes gestacional (SI) (NO) Preeclampsia (SI) (NO) Obesidad (SI) (NO)	

4. Datos gineco-obstétricos (mujeres).

Menarca _____ Fecha de la última menstruación: ____/____/____

Gestas _____

5. Antecedentes patológicos personales:

(___) Diabetes I

(___) Bulimia nerviosa

(___) Colitis

(___) Diabetes II

(___) Anorexia nerviosa

(___) Ulceras

(___) Hipertrigliceridemia

(___) S. intestino corto

Peso al nacer:

(___) Hiperuricemia (gota)

(___) Gastritis

(___) Hipercolesterolemia

Otras: _____

6. Datos Bioquímicos:

HDL _____

Triglicéridos _____

Glucosa _____

7.-Antecedentes alimentarios:

¿Cuántas veces al día consume alimentos? _____

D:___ C1:___ C:___ C2:___ C:___ Otro:_____

¿Le agregas sal a los platillos cuando están en la mesa antes de probarlos? ___

8.-Hábitos:

¿Realiza algún tipo de actividad física? (SI) (NO)

¿Qué tipo? _____

¿Con que frecuencia? _____

¿Hace cuánto iniciaste? _____

¿Cuál fue el motivo de iniciar actividad física? _____

¿Acostumbra fumar? (SI) (NO)

¿Cuántos cigarrillos toma al día? _____

¿Consume bebidas alcohólicas? (SI) (NO)

¿Con que frecuencia? _____

ANEXO 2

UNIVERSIDAD ATÓNOMA

METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D.F., a _____

A quien corresponda.

Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio. “Impacto de una intervención sobre algunos parámetros de inflamación en pacientes con sobrepeso u obesidad con y sin síndrome metabólico”, que se realiza en esta institución y cuyos objetivos consisten en: Obtener información sobre los cambios en mecanismos inmunológicos desencadenados por el sobrepeso u obesidad, parámetros bioquímicos y de composición corporal después de realizar actividad física o llevar un plan de alimentación.

Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas y tratamientos para lograr los objetivos mencionados consisten en asistir en ayunas de 12 hrs para obtener sangre periférica, así como asistir a mi cita para la valoración de la composición corporal y que los riesgos para mi persona son: el piquete que se requiere para obtener la muestra de sangre (periférica). También sé que tendré que realizar éste procedimiento 2 veces, uno al inicio de mi intervención y otra al finalizar.

Estoy enterado que tendré que acudir a mi cita nutricional periódicamente a la UAM Xochimilco o acudir a mi clase de acondicionamiento físico (3 veces por semana 1 hora), durante un periodo de 2 meses.

Entiendo que del presente estudio se derivarán los siguientes beneficios: información sobre los mecanismos inmunológicos desencadenados por el sobrepeso u obesidad, formación de personal de la salud y publicación de los resultados del estudio.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio.

Nombre.	Teléfono
Domicilio.	Firma

Nombre y firma del Investigador responsable.	Teléfono
Domicilio.	Firma

c. c. p. Paciente

c. c. p. Investigado

ANEXO 3

Tabla 1. Rutina de actividad física.

Calentamiento/flexibilidad		
Parte del cuerpo	Ejercicio	Repeticiones
Cuello	Afirmaciones	Sostener / 10
	Negaciones	Sostener / 10
	Cabeza a hombro	Sostener / 10
Hombros	Encogimientos	20 repeticiones
	Hombros hacia delante y atrás	20 repeticiones/10 de cada uno
	Círculos amplios 1. Adelante 2. Atrás	10 repeticiones 10 repeticiones
Brazos	Jalar brazo hacia el frente y hacia atrás	10 seg
	Abrir y cerrar las manos 1. Lado 2. Adelante 3. Arriba	10 repeticiones 10 repeticiones 10 repeticiones
Espalda	Mover pecho (delante, atrás y círculos)	10 seg
	Ula-ula	10 a cada lado
	Inclinarse hacia delante con los brazos estirados	Sostener 10 seg (3 veces)
Piernas	Sostener piernas hacia atrás	10 seg por lado
	Abrazar piernas hacia adelante	10 seg por lado
	Estirar pierna de la punta	10 seg por lado
Tobillos	Círculos pie	10 por cada pie
	Talón-punta	10 por cada pie

Entrenamiento/ejercicios de resistencia HIIT

Parte del cuerpo	Ejercicio	Repeticiones
Piernas	Subir pierna a altura de la cadera	30 seg
	Pies a glúteos	30 seg
	Pies hacia atrás con brazos estirando espalda	30 seg
	Igual + brazos hacia arriba	30 seg
	Rodilla toca codo	30 seg cada pierna
	“Machete”	30 seg

Abdomen	Brazo pasa por arriba de la cabeza	30 seg
	Tronco a un lado y otro	30 seg
	Golpear de lado a lado	30 seg
Piernas	Sentadillas	30 seg
	Desplantes sencillos	30 seg
	Rodilla toca codo	30 seg cada pierna
Abdomen	Brazo pasa por arriba de la cabeza	30 seg
	Tronco a un lado y otro	30 seg
	Golpear de lado a lado	30 seg
Piernas	Subir pierna a altura de la cadera	30 seg
	Pies a glúteos	30 seg
	Pies hacia atrás con brazos estirando espalda	30 seg
	Igual + brazos hacia arriba	30 seg
	Rodilla toca codo	30 seg cada pierna
	“Machete”	30 seg

Enfriamiento/flexibilidad

Parte del cuerpo	Ejercicio	Tiempos/repeticiones
Abdomen	Levantar tronco sin despegar cadera	5-10 seg (repetir 3 veces)
Espalda	Gato	5-20 seg (repetir 3 veces)
Pierna y espalda	Una pierna estirada y otra flexionada, jalar con mano (frente y lado)	20-30 seg por lado
	Estirar ingles	5-10 seg por lado
Brazo	Brazo doblado atrás de cabeza	5-10 seg por lado
	Brazo estirado hacia el frente	5-10 seg por lado
Espalda y piernas	Manos a los pies con piernas estiradas y dobladas	20-30 seg
Cuello	Repetir calentamiento	3 por lado

30 segundos de descanso activo entre cada ejercicio.

Ula-ula: con las manos en la cintura hacer círculos con la cadera.

Machete: parado de frente, mover una pierna hacia el frente quedando de lado, moviendo el brazo hacia arriba, luego bajar a cuclillas y mover el brazo hacia abajo. Alternar derecha e izquierda.

Gato: apoyada en manos y rodillas estirar espalda hacia abajo y hacia arriba.

ANEXO 4

FRUTAS		VERDURAS	CEREALES	ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL (AOA)	LÁCTEOS (semidescremada o descremada)
Chabacano	4 pzas	Media taza	SIN GRASA	CARNE MUY BAJA EN GRASA	Leche semidescremada (240ml)
Chicoozapote	¼ pza	Berenjena, betabel, col de brucas,	Amaranto	Aguayón	Leche descremada
Ciruela fresca	3 pzas	calabaza, cebolla, chayote, chile po-	Arroz cocido	Atún en agua	Leche en polvo
Ciruela Pasa	7 pzas	blanco, chicharo fresco, espárragos,	Arroz inflado	Atún fresco	Leche evaporada
Dátil	3 pzas	poro, flor de yuca, geminado de soya,	Bolillo con migajón	Bacalao fresco	Yogurt natural
Durazno	2 pzas	guaje verde, haba verde, hoja de cha-	Bolillo sin migajón	Bistec	Yogurt comercial
Fresa	1 taza	ya, hoja de yuca, hojas de nabo, hua-	Bollo para hamburguesa	Camarón cocido	
Guayaba	3 pzas	zontle, jícama, quelites, jitomate y	Com Flakes	Came molida	
Higo	2 pzas	zanahoria,	Galleta María	Clara de huevo	
Mandarina	2 pzas		Galletas de animalitos	Cuete	GRASAS
Mango	1 pza	Consumo Libre	Galleta salada	Falda	Aceites vegetales
Manzana	1 pza	Apio, berro, cebollitas de cambray, col,	Galleta para sopa	Filete de pescado	Aguacate
Melón	1 taza	flor de calabaza, hongos, huitlacoche,	Harina de arroz	Filete de res	
Naranja	2 pzas	lechuga, nabo, rábano, verdolaga,	Harina de maíz	Jamón	
Papaya	1 taza	alcachofa, colinabo, chilacayote, to-	Harina de trigo	Pechuga de pavo	GRASAS CON PROTEÍNA
Pasas	10 pzas	mate, papaloquelite, acelgas, ejote,	Medias noches	Pechuga de pollo	Ajonjolí
Capulín	3 tazas	espinacas, pepino, brócoli, calabacita	Pan tostado	Queso cottage	Almendra
Pera	1/2 pza	criolla, coliflor, nopales.	Papa		Cacahuete
Plátano	¼ pza	romeritos, xoconostle.	Pasta para sopa		Nuez
Piña	3/4 taza		Tostada homeada		Nuez de la india
Sandía	1 taza	LEGUMINOSAS			Avellana
Toronja	1 pza	Frijol	INTEGRALES SIN GRASA		Pepita limpia
Tuna	2 pzas	Haba seca	Arroz integral coddó		Piñón
Uvas	18 pzas	Garbanzo	Avena cocida		Pistache
Zarzamora	¼ taza	Lenteja	Avena cruda		Sem de calabaza
Zapote	1/4 pza	Alubia	Elote desgranado		Sem girasol
Mamey	1/3 pza	Alverjón	Galleta habanera	CARNE BAJA EN GRASA	
		Frijol soya	Galletas integrales	Arrachera de res	
		Soya	Pan de caja integral	Atún en aceite	
			Palomitas de maíz	Came de cerdo	
		AZÚCARES	Pasta para sopa integral	Gallina	
		Usar endulzantes no calóricos, ejem-	Tortilla de maíz	Piema de pollo sin piel	
		plos canchale, splenda.		Queso fresco	
		1 cdita de azúcar de mesa, memela-	CON GRASA	Queso panela	
		da, miel, cajeta, chocolate en polvo.	Evite o modere	Salmón	
		1/4 de taza de jugo	Barrita de granola		
			Frituras de maíz	MODERADA EN GRASA	
			Galletas con chocolate	Came deshebrada	
			Galletas de avena	Huevo	
			Galletas de malvavisco	Queso parmesano	
			Galleta sándwich rellena	Salchicha de pavo	
			Hot cakes	Sardinas en aceite	
			Pan de dulce		
			Papas fritas		
			Pay		

Mecanismos inmunológicos involucrados en la obesidad.

Carmen Paulina Rodríguez López¹, María Cristina González Torres¹, Carlos A. Aguilar Salinas² y Oralia Nájera Medina³.

¹Departamento de Ciencias de la Salud, CBS. UAM-Iztapalapa. Ciudad de México, México.

²Departamento de Endocrinología y Metabolismo, INCMNSZ. Ciudad de México, México.

³Departamento de Atención a la Salud, CBS. UAM- Xochimilco. Ciudad de México, México.

Palabras clave: obesidad; inflamación; tejido adiposo visceral; resistencia a la insulina.

Resumen. La obesidad es un problema de salud pública creciente a nivel mundial. Se ha clasificado como una enfermedad ocasionada por acumulación excesiva de triglicéridos en el tejido adiposo (TA). El TA visceral (TAV), se considera un factor importante en el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles. Esto principalmente porque el adipocito aumenta en tamaño y número, lo cual lleva a hipoxia, liberación de ácidos grasos, movilización y activación de subpoblaciones leucocitarias (linfocitos T, B, macrófagos, neutrófilos y eosinófilos), liberación de mediadores proinflamatorios (factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleucina (IL)-6, resistina) y disminución en la secreción de antiinflamatorios (adiponectina, IL-10, IL-4 e IL-13). Estos cambios en el TAV generan un estado de inflamación crónica de baja intensidad, que se ha relacionado con resistencia a la insulina (RI). La RI es el signo fundamental para el desarrollo del Síndrome Metabólico (SM), que inicialmente se presenta localmente en el TAV y después se vuelve sistémica. En la investigación de la obesidad y el desarrollo de sus comorbilidades, la trascendencia del TAV en la interacción entre células adiposas e inmunitarias, así como de liberación de mediadores para desencadenar el proceso inflamatorio crónico, es clave para el desarrollo de RI y SM; sin embargo, se ha observado que la masa músculo-esquelética está implicada en este proceso, aparte de las células y mediadores de los que se sabe su participación. De esta manera a los linfocitos T CD4 y T CD8 se les señala como proinflamatorios, en cambio a los eosinófilos y a la adiponectina se les clasifica como protectores del proceso.

Immune mechanisms involved in obesity.

Invest Clin 2017; 58(2): 175 - 196

Keywords: obesity; inflammation; visceral adipose tissue; insulin resistance.

Abstract. Obesity is a widespread public health problem worldwide. This disease has been classified as a condition caused by excessive accumulation of triglycerides in adipose tissue (TA). Visceral TA is an important factor in the development of several chronic diseases, since the adipocyte increases in size and number, leading to hypoxia, fatty acid release, mobilization and activation of leukocyte subpopulations (macrophages, neutrophils, eosinophils, NK cells, T lymphocytes and B); release of pro-inflammatory mediators (TNF- α , IL-6, PAI-1, resistin and visfatin), and decreased secretion of anti-inflammatory cytokines (adiponectin, IL-10, IL-4 and IL-13). These changes in TAV generate a chronic inflammation state of low intensity, that has been linked to insulin resistance (IR), initially local and then becomes systemic, which represents the determining factor for the development of metabolic syndrome (SM). The transcendence of TAV in the interaction between adipose and immune cells, as well as the release of mediators that trigger the chronic inflammatory process, is key for the development of IR and SM. However, in the investigation of obesity and the development of its comorbidities, it has been observed that the skeletal-muscle mass is involved in this process, apart from the cells and mediators of which their participation is known. In this way, TCD4 and TCD8 lymphocytes are recognized as pro-inflammatory. In contrast, eosinophils and adiponectin are considered as protective of the process.

Recibido: 20-10-2016 Aceptado: 09-03-2017

INTRODUCCIÓN

La obesidad es un problema de salud pública creciente a nivel mundial. Desde 1980, alrededor del mundo, poco menos de 1 de cada 10 personas eran obesas, en las décadas siguientes, estas cifras se duplicaron o triplicaron, pero desde el año 2000 el incremento de este padecimiento ha sido más lento que en las décadas anteriores; sin embargo, se ha pronosticado que para el año 2025 la probabilidad de cumplir la meta mundial de reducir las cifras de obesidad es prácticamente cero. En países como México, EUA y Nueva Zelanda, 1 de cada 3 personas presenta obesidad (1, 2). La Organización Mun-

dial de Salud (OMS) señala a este problema como la epidemia del siglo XXI (3). La obesidad se clasifica como una enfermedad que ocasiona acumulación de energía en forma de triglicéridos en el tejido adiposo (TA) corporal (3-6). El tejido adiposo visceral (TAV), en particular, se considera como un factor importante en el desarrollo de varias enfermedades crónicas no transmisibles, entre ellas la resistencia a la insulina (RI), la hipertensión, las dislipidemias, el Síndrome Metabólico (SM), la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y las enfermedades cardiovasculares (ECV) (Fig. 1) (7-10).

El acúmulo de lípidos por el TA, causa aumento en el tamaño y número de los adipocitos

(3, 4). Al mismo tiempo, el aumento en el tamaño del adipocito requiere de mayor cantidad de oxígeno, lo cual ocasiona hipoxia y pierde la capacidad de almacenar triglicéridos, lo que propicia liberación de ácidos grasos (3).

La presencia de estos fenómenos en el TA, provoca un flujo dinámico en el número y tipo de células del sistema inmune (SI) dentro del TA, como son la participación de monocitos y granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y de subpoblaciones linfocitarias (células naturales asesinas NK, por sus siglas en inglés y linfocitos T y B), las cuales presentan un fenotipo activado. Se ha documentado que existe una compleja interacción entre las células del SI innato y del adaptativo y el balance entre estas

células inmunes, parece ser importante para la homeostasis y el control de la inflamación del TA en obesidad (11).

También, en el TAV se observa liberación de mediadores proinflamatorios (TNF- α , IL-6, PAI-1, resistina y visfatina), así como disminución en la secreción de citocinas con acción antiinflamatoria (adiponectina, IL-10, IL-4 e IL-13) (8, 12-16). La combinación de todos estos fenómenos observados en el TAV de personas con obesidad, ayuda a que se establezca el estado de inflamación crónico de baja intensidad característico de esta población. A este estado inflamatorio, se le ha atribuido una concomitante pérdida de la sensibilidad a la insulina inicialmente local (12-14,17). Sin embargo, recientemente se

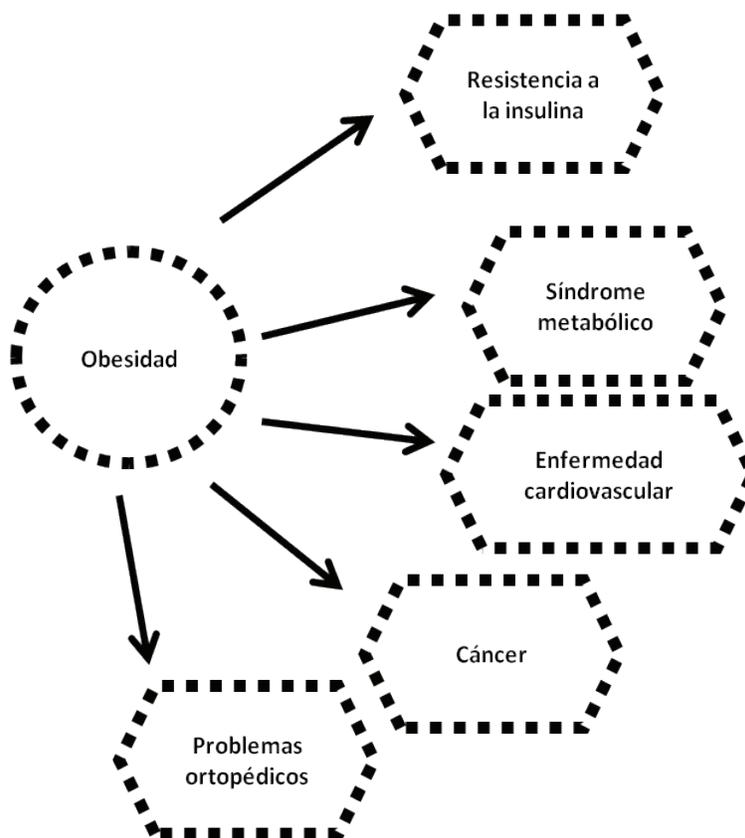


Fig.1. Comorbilidades asociadas a la obesidad.

ha observado que otros tejidos, aparte del tejido adiposo, participan en este proceso, ayudando a la pérdida de la sensibilidad a la insulina sistémica; tal es el caso del hígado, el páncreas y el músculo esquelético (11, 18).

Al ser este proceso tan complejo, se pretende realizar una revisión de los diferentes aspectos relacionados con la inflamación que se desencadena en el tejido adiposo y cómo influyen en el desencadenamiento de la RI y el SM, para posteriormente hablar del papel que juegan las células del SI (innato y adquirido) y de algunas adipocitocinas.

Inflamación del tejido adiposo en la obesidad

En la obesidad se incrementa el tamaño del adipocito por el acúmulo de ácidos grasos en forma de triglicéridos, hasta que llega un momento en el que no puede hipertrofiarse más y es cuando se forman nuevos adipocitos (hiperplasia). La ganancia de peso puede ser el resultado de la hipertrofia, de la hiperplasia o de una combinación de ambas (6, 19, 20).

Para el diagnóstico de la obesidad, la OMS propone el cálculo del índice de masa corporal (IMC) (Tabla I); sin embargo, el IMC no refleja la adiposidad general y no permite obtener la contribución relativa de la masa grasa y la masa músculo-esquelética (MME) (21), por esta ra-

zón y para realizar un diagnóstico más preciso, se necesita hacer evaluación de la composición corporal, que busca a través de técnicas y equipos, detectar anomalías fisiológicas en el cuerpo humano (22).

Muchas de las consecuencias metabólicas de la obesidad, como la presencia de RI, son resultado de la disfunción del TA (23). Se ha observado que son los condicionantes biológicos, genéticos y metabólicos los que determinan en aproximadamente un 70%, la acumulación de masa grasa en la región abdominal, en las vísceras y en la cadera (24).

El aumento en el tamaño del adipocito demanda mayor cantidad de oxígeno (O_2); sin embargo, en muchas ocasiones no obtiene la cantidad de O_2 necesaria, lo que propicia su muerte. Esto genera la remodelación del TA, con la consiguiente movilización de macrófagos para eliminar las células muertas y “retirar” su contenido lipídico. Esto incrementa la presencia de los mediadores de la inflamación en el tejido (Fig. 2)(3, 13).

El aumento en la acumulación de macrófagos, desempeña un papel determinante en el fenotipo de los linfocitos acumulados por el proceso inflamatorio (13, 25). En este sentido, la mayor proporción de macrófagos que reside en el TA de individuos con peso normal, son ma-

TABLA I
CLASIFICACIÓN DE LA OMS DEL ESTADO NUTRICIONAL
DE ACUERDO CON EL IMC

Clasificación	IMC (kg/m^2)
Bajo peso	<18,5
Normal	18,5-24,9
Sobrepeso	25-29,9
Obesidad clase I	30-34,5
Obesidad clase II	34-40
Obesidad clase III	>40

Fuente: OMS, 2015.

crófagos M2 que secretan citocinas antiinflamatorias (IL-10, receptor antagonista de IL-1 [IL-1Ra]) y que juegan un papel crítico en mantener la sensibilidad a la insulina en el TA. En la obesidad, la mayoría de los macrófagos cambian a un fenotipo M1 que promueven la secreción de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-12), que desencadenan la fibrosis del TA y la RI local (26, 27).

Además de los macrófagos, principalmente M1, en este proceso inflamatorio actúan otras subpoblaciones leucocitarias (linfocitos T CD8, linfocitos T CD4 Th1, linfocitos B y granulocitos, entre otros). Estas células se activan y empiezan a secretar citocinas (TNF- α , INF- γ , IL-6), que amplifican la respuesta inmunológica y con esto la inflamación local (Figs. 2 y 3) (12, 25, 28, 29).

Aunado a lo anterior, se ha observado que

la obesidad crónica lleva a la fibrosis del TA, con excesiva deposición de matriz extracelular, que físicamente también impide la habilidad del adipocito para expandirse y almacenar lípidos, ocasionando la liberación de ácidos grasos como diacilglicéridos, ceramidas y palmitato (28). Los ácidos grasos saturados liberados, se depositan en forma de triglicéridos en los órganos blanco de la insulina, como el músculo esquelético o actúan a nivel local como antígenos, activando vías proinflamatorias en las células (7,30-33), lo que agrava el estado proinflamatorio y contribuye significativamente al aumento de la RI (Figs. 2 y 3) (7, 13, 32).

La grasa visceral contribuye con solo el 15% de los ácidos grasos libres sistémicos totales, mientras que la mayoría de los ácidos grasos libres, son aportados por el tejido subcutáneo (TS). Esta observación, plantea la duda sobre la

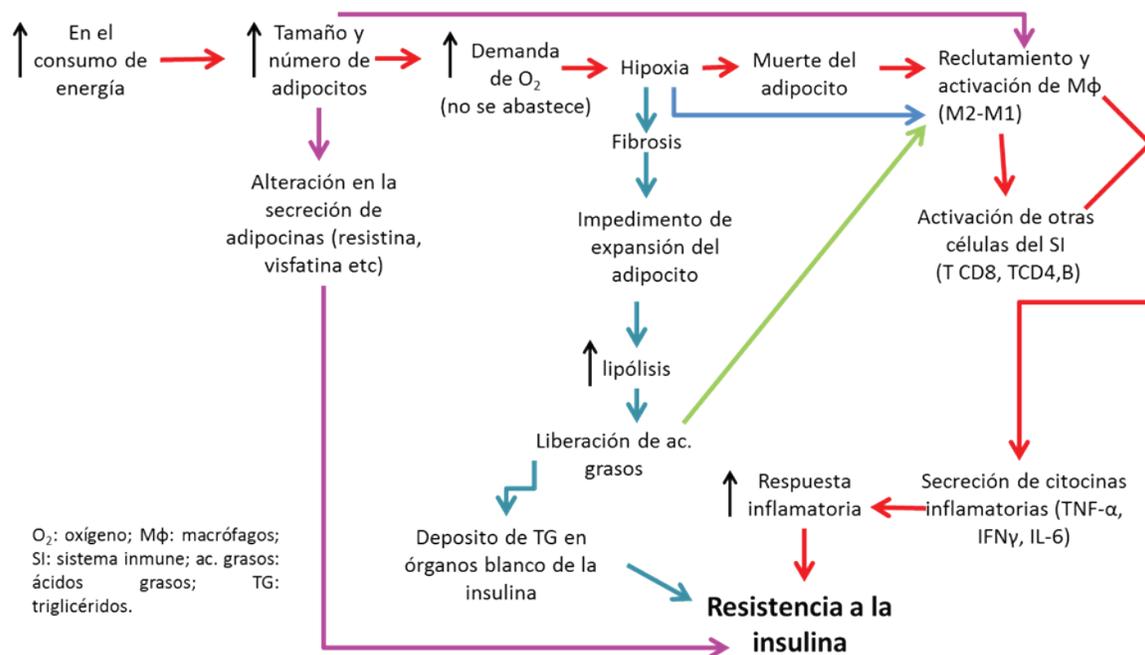


Fig.2. Proceso y participación del tejido adiposo, células inmunes y citocinas en el proceso inflamatorio que desencadenan la RI local.

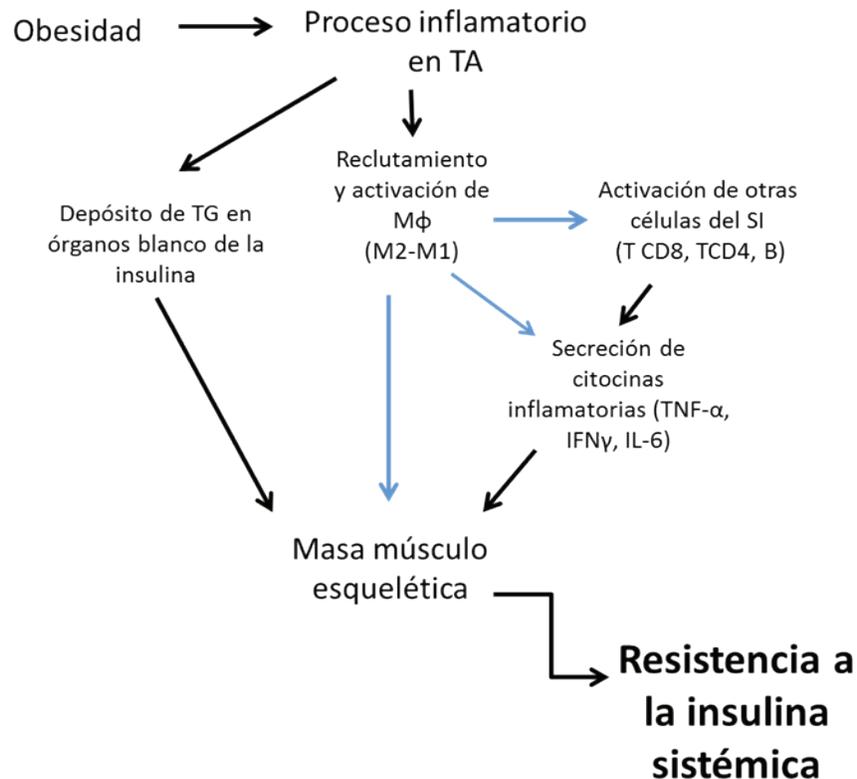


Fig.3. Participación de la masa músculo esquelética en el proceso inflamatorio que desencadena resistencia a la insulina sistémica.

noción de que el TAV, es el único determinante de la sensibilidad a la insulina (34). Además, recientemente se ha observado que el TA, libera grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno, lo cual también puede ser causalmente vinculado a la RI y al SM (34).

La hipoxia, la lipólisis, el mayor grado de estrés oxidante, el incremento de mediadores de inflamación, junto a la alteración en el perfil secretor de adipocinas en el tejido adiposo, tendrán como posible consecuencia, la aparición de enfermedades crónico degenerativas, como se documentará en el siguiente apartado (Fig. 2) (13, 25).

La inflamación es causante de resistencia a la insulina y de síndrome metabólico

La obesidad como un proceso inflamatorio crónico de baja intensidad, es el desencadenante de la RI. Esta resistencia juega un papel crítico en la fisiopatología del SM, pudiéndose considerar a la obesidad visceral, como el componente detonante tanto de la RI como del SM (3, 7, 35).

Para este fin, todos los cambios que ocurren en el TAV, como se describieron anteriormente, van a influir en la liberación de mediadores proinflamatorios (factor de necrosis tumoral (TNF)- α , interleucina (IL)-1 β e IL-6), que actúan de una manera autocrina, paracrina o endocrina, que promueven la RI, por interferir con la seña-

lización de la insulina a través de la activación de c-JUN cinasa N-terminal (JNK) y el factor nuclear kappa B (NF-kB) a nivel local (tejido adiposo y macrófagos). Estos mediadores escapan a la circulación en los tejidos diana de la insulina (músculo esquelético e hígado), propiciando la RI sistémica y reduciendo el efecto de la insulina en estos órganos, proceso clave que precede al desarrollo de enfermedades metabólicas, como el SM (11, 36).

De esta manera, la resistencia a la insulina se define clínicamente, por la incompetencia de una concentración determinada de insulina (endógena o exógena) para incrementar la utilización celular de glucosa. Por tanto, a idéntica cantidad de insulina en sangre, menor retirada de glucosa circulante y peor rendimiento celular como combustible metabólico en los órganos diana, ocasionando un mal rendimiento celular (TA, muscular y hepático, especialmente) (37).

Por otro lado, el SM es una entidad clínica que se caracteriza por un conjunto de factores de riesgo que incluyen obesidad visceral, alteraciones en el metabolismo de lípidos (aumento de triglicéridos y disminución de HDL-C) y de la insulina, hipertensión y presencia de factores protrombóticos e inflamatorios (38-41).

En distintos estudios realizados tanto en niños como en adultos, se ha observado una correlación positiva entre IMC y presencia de SM, donde a mayor IMC, mayor presencia de SM (38,42,43). A su vez, el SM determina un mayor riesgo de padecer DM2, ECV isquémica y muerte prematura (11, 44).

El proceso inflamatorio desencadenado por la obesidad involucra la participación del músculo esquelético y del hígado en el desarrollo de la RI sistémica y del SM (11, 36). Se ha propuesto que la proporción de la masa músculo esquelética (MME) podría jugar un papel importante en la progresión de SM. Aunque el TAV es el determinante más importante de la RI, que va a contribuir al desarrollo de SM, distintos estu-

dios han puesto de manifiesto a la MME como otro sitio que contribuye a la RI en la obesidad (11, 45).

En un estudio de la proteómica de las fibras musculares (C2C12 myotubes) in vitro, a las cuales se les indujo RI, se encontró que el músculo es capaz de liberar cerca de 1073 proteínas putativas (en las que se incluyen: 32 factores de crecimiento, 25 citocinas y 29 metaloproteinasas), de las cuales cerca del 40% fueron reguladas bajo condiciones de RI (46, 47).

En animales de experimentación se ha mostrado una infiltración de macrófagos dentro del músculo esquelético de ratones obesos, particularmente en el depósito adiposo intramuscular. Estos macrófagos muestran un fenotipo proinflamatorio M1, acompañado de un incremento en la expresión de factores inflamatorios, contribuyendo a la RI local (Fig. 3) (11). Sin embargo, el contenido de macrófagos en el músculo esquelético en la obesidad, es mucho menor que en el TA o en el hígado y se necesita más investigación para determinar si el músculo esquelético es principalmente un blanco de la RI inducida por la inflamación o si cascadas inflamatorias locales, pueden también desempeñar un papel en la RI (11).

De esta manera, se resalta la importancia de la presencia e interacción de las células que residen en el TA y de acuerdo a estudios recientes, también de la MME sobre el desarrollo de RI y con ello de las enfermedades metabólicas que inicialmente se presentan como SM. Es por tal, que en la sección siguiente se mostraran resultados de algunos estudios sobre la relación de las células tanto del sistema inmune adaptativo como innato en la participación del desarrollo de estas patologías.

Las células del sistema inmunitario están asociadas a la obesidad y a la resistencia a la insulina

El tejido adiposo contiene entre 1 y 2 mi-

llones de adipocitos, pero 4 a 6 millones son células de la fracción vascular estromal, de las cuales el 65% son leucocitos (28). Desde hace décadas, se tienen datos que muestran que las células inmunes forman parte del TA (48). Sin embargo, la primera asociación entre obesidad e inflamación se propuso en 1901 cuando se observó que la administración de salicilato de sodio mejoraba la DM2. Pero, no fue sino hasta principios de los años 90 cuando llegó a establecerse la evidencia de un papel causal de la inflamación en la obesidad, la cual induce RI (32). Trabajos más recientes, han comenzado a descubrir los vínculos reguladores entre los sistemas metabólicos e inmunológicos que se originan principalmente en el TAV (16, 32).

Ahora es bien sabido que la expansión de las células del SI y su sostenida activación en el TA durante la obesidad, causa inflamación y disfunción del TA, lo que puede llevar al desarrollo de la RI (Fig. 4) (28).

Se han observado cambios en las subpoblaciones linfocitarias tanto del SI innato como el adaptativo, de pacientes obesos. Estas células del SI se acumulan en el TAV de personas obesas y esto puede deberse a varios procesos, como aumento de la supervivencia y proliferación de las células inmunes residentes, así como a un mayor reclutamiento hacia el TAV o a la disminución en el retorno hacia la sangre periférica (30, 32). Incluso existen diferencias en la proporción de estas células entre los distintos depósitos de grasa, tanto en el TAV como en el TS. Se han observado más macrófagos, linfocitos T y moléculas inflamatorias en el TAV, en comparación con el tejido subcutáneo de individuos obesos (11, 49). Además, en el TAV de individuos obesos con SM se encontró un bajo número de linfocitos T reguladores (Fig. 4) (11).

A nivel de sangre periférica, son pocos los estudios que hay y los resultados son contradictorios, en cuanto a su asociación con el proceso inflamatorio desencadenado por la obesidad y

su relación con la RI y el SM. En un estudio realizado en una población de adultos jóvenes obesos, se encontraron cambios en los linfocitos totales y en los granulocitos de personas con TAV incrementado y con SM, en comparación con personas con TAV normal y SM. También se observó, una correlación positiva entre linfocitos B y MME y entre linfocitos T y TS, poniendo de manifiesto la importancia de estos tejidos en la inflamación de bajo grado, desencadenada por la obesidad (50).

1. Participación de células del sistema inmune innato en la inflamación crónica de baja intensidad, desencadenada por la obesidad

Muchos tipos de células del SI innato están involucradas en el desarrollo de la inflamación del TA. Las más estudiadas son los macrófagos y es por tal razón que en esta revisión nos enfocaremos a las otras células del SI innato.

Los mastocitos, mediadores primarios de reacciones alérgicas (12, 51), han sido implicados en la obesidad y la RI. Los mastocitos están distribuidos en microvasos, así como regiones fibróticas en el TA. Se ha observado que las personas obesas, tienen un incremento de mastocitos y el TA ha sido identificado como una fuente de células progenitoras de mastocitos, sugiriendo una relación sinérgica entre el TA y la propagación de mastocitos (12, 29).

La relación entre basófilos y comorbilidades asociadas a la obesidad son menos claras, ya que en 2 estudios realizados en humanos, no encontraron basófilos significativamente incrementados en personas con obesidad, mientras otros dos estudios encontraron una relación positiva entre basófilos circulantes e IMC y marcadores del síndrome metabólico (12, 52-55).

Los neutrófilos son los primeros en migrar a los lugares de infección y son de corta vida. También son bien conocidos como un tipo de célula efectora primaria en la respuesta inflama-

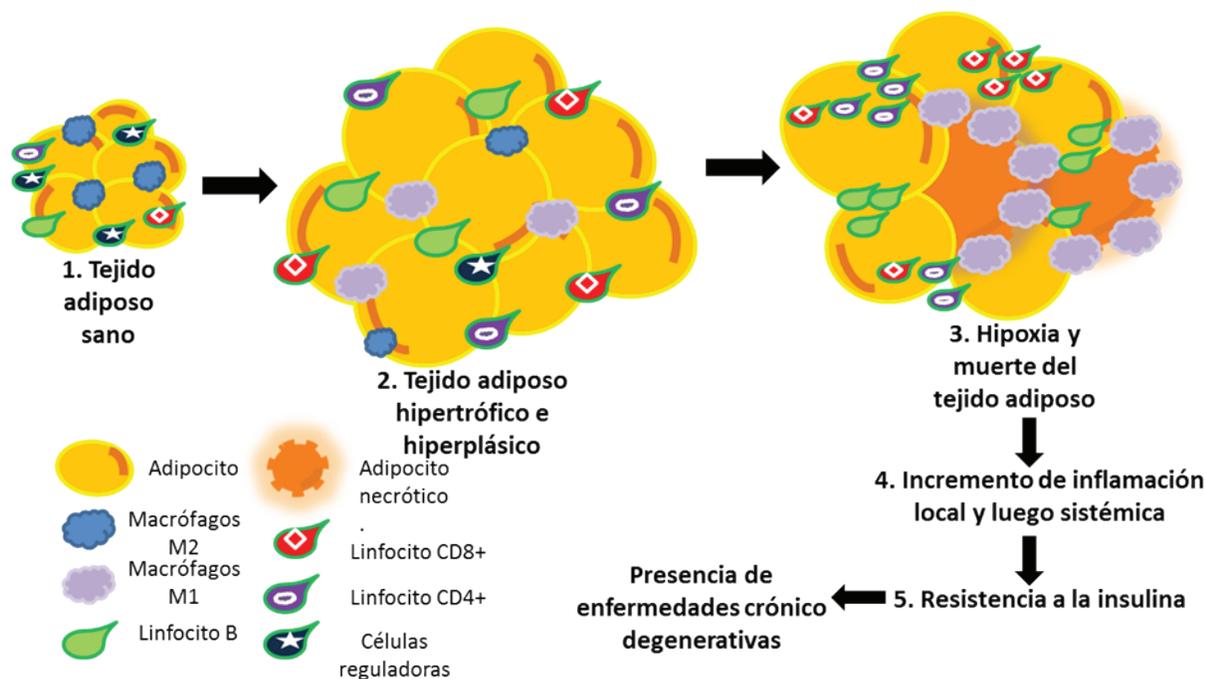


Fig.4. Inmunofenotipo de las células inmunes en el tejido adiposo hipertrofiado, evolución de las células del sistema inmune en el TA en la obesidad. 1. El TA sano contiene macrófagos M2, así como un elevado número de células reguladoras. 2. La obesidad lleva a la hipertrofia e hiperfagia del adipocito y con ellos a la transición en las subpoblaciones linfocitarias. 3. En la evolución de la obesidad se llega a la hipoxia y necrosis del adipocito y con ellos el cambio total en sus células inmunes, incrementando macrófagos M2, linfocitos T CD4+, CD8+, B, así como reducción de células reguladoras. 4. Esto lleva a la secreción de citocinas proinflamatorias que ocasiona inflamación local y luego sistémica, resultando en la disminución de la secreción de insulina (5).

toria aguda (26, 56). Incluso este papel se mantiene en la inflamación ocasionada por la obesidad, ya que en 2012 Talukdar y col. encontraron que los neutrófilos son las primeras células en responder a la inflamación y que estas infiltran el TAV aproximadamente 3 días después de consumir una dieta alta en grasa y la infiltración puede mantenerse hasta por 90 días (36, 57-59). En un estudio realizado en mujeres adolescentes, encontraron que el número de neutrófilos está asociado positivamente con el IMC, la circunferencia de cintura y el TA total (52).

Por su parte, los eosinófilos han mostrado un papel protector contra la obesidad y la RI a

través de la disminución de la inflamación del TA. El número de eosinófilos disminuye con la presencia de obesidad y se ha observado que es esencial para mantener macrófagos M2 (mediante la liberación IL-4 e IL-13) y sensibilidad a la insulina in vivo (12, 29, 60, 61). Incluso se ha demostrado en modelos murinos que ratones deficientes de eosinófilos, han presentado incremento de peso corporal y pérdida de la sensibilidad a la insulina, sugiriendo que estas células ayudan a preservar la regulación metabólica normal (29).

En cuanto a las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), se ha reportado

que en pacientes con obesidad, la proporción de estas células se encuentra disminuida en sangre periférica (62); así mismo, se ha señalado que en sujetos obesos con niveles altos de TG y glucosa, la disminución de células NK fue más marcada y los autores lo interpretaron como la causa de alta incidencia de infecciones en individuos obesos (63), aunque su rol en la obesidad aún no está bien definido. También se ha observado que la ablación sistémica de células NK en ratones, disminuye el flujo de macrófagos hacia el TAV y promueve sensibilidad a la insulina (32, 64).

2. Participación de células del sistema inmune adaptativo en la inflamación crónica de baja intensidad desencadenada por la obesidad

Similar a las células del SI innato, las células del SI adaptativo, tales como las células T y B, juegan un rol importante en la transición de la homeostasis metabólica en TA sano a un estado de inflamación crónica y de RI en personas con obesidad (12). Incluso en estudios a nivel de sangre periférica, se ha observado una asociación entre el incremento de linfocitos totales en pacientes con SM que presentaron TAV incrementado en comparación con aquellas con TAV normal y con SM (65).

Asimismo, se ha demostrado que los linfocitos T CD4Th1 y T CD8 infiltran el TA inflamado y promueven la actividad clásica proinflamatoria de los macrófagos M1, así como la producción de citocinas proinflamatorias en personas obesas (66-68). También se ha observado, que los linfocitos T CD8 infiltran el TAV antes de la migración de macrófagos al tejido (69); además, la ausencia de linfocitos se ha asociado con disminución en la acumulación de macrófagos y citocinas proinflamatorias en el TAV (32). Por otro lado, se ha observado que la infiltración de linfocitos T CD8 parece ser un evento clave que precede a la ausencia de células reguladoras (16). Es bien conocido que los linfocitos T CD4 Th1, secretan INF- γ , el cual maneja la inflama-

ción y la polarización de macrófagos hacia el fenotipo M1 en TA e hígado de personas que presentan obesidad (Fig. 2)(12).

Las células reguladoras (T reg), son linfocitos antiinflamatorios, que se encuentran en el TA sano y disminuidas con el incremento de la obesidad y de linfocitos CD4 Th1 (65). De hecho estas células reguladoras juegan un rol integral en prevenir la inflamación adiposa y la RI (12).

Los linfocitos B han sido considerados como reguladores sistémicos y locales del TA inflamado, durante la RI relacionada con la obesidad. Se explicaba esta regulación sistémica, a través de la presentación del antígeno, de la secreción de citocinas antiinflamatorias y de la producción de anticuerpos. Por lo que a los linfocitos B se les había atribuido una habilidad única para modular la producción de citocinas en células T y macrófagos, ofreciéndose así como un atractivo blanco en la terapia inmune para la RI (66). Sin embargo, en estudios recientes, se ha encontrado evidencia que contradice estos primeros descubrimientos, pues se ha observado que ratones con RI, que presentan reducción o pérdida de los linfocitos B, han desarrollado menos RI relacionada con la obesidad y la inflamación, con lo que se sugiere que los linfocitos B promueven disfunción metabólica asociada con la obesidad (64).

De igual manera, a nivel de sangre periférica, se ha demostrado que los linfocitos B de sujetos con DM2 secretan un perfil de citocinas proinflamatorias, que incluye una elevada producción de IL-8 y una extraordinaria inhabilidad de secretar la IL-10, comparado con células B de sujetos no diabéticos (70). También se ha observado que a mayor cantidad de linfocitos B, se presenta mayor proporción de masa músculo esquelética en personas obesas con TAV incrementado y sin SM (65), apoyando la asociación entre MME y la presencia de RI. Así mismo, un estudio realizado en ratones, señaló que los linfocitos B pueden promover la obesidad hiper-

trófica, al impulsar la inflamación sistémica y cambios perjudiciales en la homeostasis de la glucosa (71).

Además de las células inmunitarias y sus citocinas, en este proceso inflamatorio participan los mediadores inflamatorios que secreta el adipocito, a los que se les ha denominado adipocitocinas. Estas adipocitocinas juegan un papel importante sobre la sensibilidad y secreción de la insulina en órganos blanco como TA, hígado, músculo y células β pancreáticas (10, 29, 48), por lo que se analiza la participación de estas moléculas en el proceso inflamatorio en personas con obesidad.

Adipocitocinas

Las adipocitocinas son pequeñas hormonas secretadas por el adipocito, que participan en la homeostasis del organismo, pueden tener propiedades inflamatorias o antiinflamatorias. La pérdida del equilibrio en esta estrecha relación, se observa frecuentemente en estados tales como la obesidad, propiciando que el ambiente que rodea al adipocito fomente la RI y se desarrolle el SM (8, 72-77).

Al mismo tiempo, se ha observado que ciertas adipocitocinas dirigen la expresión y función de la compleja red de quimiocinas como MCP-1y CCL20, que regulan la acumulación de células inflamatorias en el TAV y de esta forma, fomentan el desarrollo de la inflamación local (30, 78).

Algunas adipocitocinas y citocinas secretadas por el adipocito se encuentran en la Tabla II, varias han sido ampliamente estudiadas. En el presente artículo se revisan las que se ha considerado que tienen un importante efecto en el proceso inflamatorio y que están relacionadas con la génesis de la obesidad, con la RI y con enfermedades inflamatorias crónicas (8, 74-77).

1. Adiponectina

La adiponectina es una adipocitocina codi-

ficada por el gen Adipoq. Es también conocida como Acrp30, ap M1 y GBP28 (79). Circula en varias isoformas oligoméricas tres de las cuales son las más comunes: trímeros, hexámeros y complejos oligoméricos de alto peso molecular. Esta última representa la forma activa de la adiponectina. En el suero también puede existir como adiponectina globular, molécula que se puede trimerizar pero no forma oligómeros de alto peso molecular. Cada una de estas isoformas tiene efectos diferentes, en esta revisión se analizan los efectos de la molécula de alto peso molecular, pues es la que se encarga de regular la sensibilidad a la insulina (80).

La adiponectina tiene una actividad antiinflamatoria, antiaterogénica y sensibiliza a la insulina en los tejidos. Se libera exclusivamente del TA y tiene como órganos blanco el hígado, los músculos, el cerebro y el endotelio vascular principalmente (72, 81, 82). El intervalo de sus niveles en plasma es de 5 a 30 mg/L, en individuos con peso normal (76, 82). Sus acciones metabólicas en los tejidos, consisten en incremento de la oxidación de ácidos grasos y reducción de la gluconeogénesis, con lo que se previene la acumulación de grasa ectópica (73, 83)(Tabla II).

Se ha propuesto que los efectos antiinflamatorios de la adiponectina, probablemente ocurren por inhibición de la expresión de moléculas de adhesión (84). La insulina, la leptina y las citocinas proinflamatorias reducen su secreción y a su vez, la adiponectina modula la producción de citocinas por parte del TA y de otras células (85).

Se ha observado que los niveles de adiponectina en plasma, son inversamente proporcionales a la masa del TA y están reducidos en pacientes con SM, DM2, hipertensión, dislipidemia y aterosclerosis (72, 73, 76, 82). Por lo que se ha considerado, que las personas con altos niveles de adiponectina circulante, tienen menos posibilidad de desarrollar DM2 que

TABLA II
ADIPOCITOCINAS LIBERADAS POR EL TEJIDO ADIPOSO Y SU
RELACIÓN ANTI Y PROINFLAMATORIA

Citocinas	Aspectos funcionales
Citocinas antiinflamatorias	
IL-10	Inhibe la síntesis de citocinas proinflamatorias por linfocitos T y macrófagos.
Adiponectina	Disminuida en obesidad, reduce resistencia a la insulina, estrés oxidativo e inflamación
Factor derivado del epitelio pigmentario	Actividad de diferenciación neural, y propiedades antioxidantes y antiinflamatorias en las células de la pared vascular, leucocitos y plaquetas
Citocinas proinflamatorias	
Apelina	Insulina y TNF- α estimulan su producción
Interleucina (IL)-6.	Síntesis de proteínas de fase aguda
Leptina	Expresión incrementada en obesidad y enfermedades cardiovasculares, aumenta la inflamación
Lipocalina-2	Expresión incrementada en estrés e inflamación
Proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1)	Expresión incrementada en obesidad y enfermedades cardiovasculares, aumenta la inflamación
Inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1)	Expresión incrementada en obesidad y enfermedades cardiovasculares, aumenta la trombosis
Proteína enlazante de retinol-4 (RBP-4)	Aumenta resistencia a la insulina
Resistina	Aumentada en enfermedades arteria coronaria, aumenta resistencia a la insulina
Factor de necrosis tumoral- α (TNF- α).	Expresión incrementada en obesidad y enfermedades de la arteria coronaria, aumenta la inflamación
Visfatina	Expresión incrementada en obesidad y enfermedades cardiovasculares, aumenta la inflamación
Vaspina	Función no bien definida

Fuente: OMS, 2015.

aquellos que presentan bajas concentraciones de adiponectina. Además, las concentraciones de adiponectina se correlacionan positivamente con las concentraciones de HDL-C y negativamente con las concentraciones de TG. Se ha observado en pacientes con mutaciones del gen de la adiponectina, que presentan baja concentración de adiponectina y que desarrollan SM y DM2 (72, 86).

Los efectos de la adiponectina en la sensibilidad a la insulina, se han demostrado en estudios *in vivo* en animales (ratones) deficientes de adiponectina, donde se observó un marcado incremento de los niveles de glucosa e insulina en sangre, así como RI. Por el contrario, la suplementación de adiponectina redujo el desarrollo de RI en estos animales (72).

La actividad de la adiponectina, se produce a través de los receptores denominados AdipoR1 y AdipoR2; el primero de expresión en el músculo esquelético y el segundo, en el hígado principalmente (72, 73, 76, 82). Estos receptores por activación de la vía proteína cinasa AM (AMPK) y por los receptores activados por proliferadores peroxisomales α (PPAR- α) permiten a la adiponectina mediar los efectos sensibilizantes a la insulina (72). Sin embargo, la expresión de estos receptores disminuye significativamente en tejido adiposo, hígado y músculo esquelético de personas con obesidad y DM2, debido principalmente a mediadores inflamatorios como el TNF- α e IL-6 (87).

Se ha observado que la adipoR1 mejora la sensibilidad a la insulina mediante AMPK al promover activación del sustrato del receptor de la insulina 2 (Irs2) y PPAR α por ayudar con la oxidación de ácidos grasos (88). Estudios realizados con ratones deficientes de ambos receptores, revelaron el papel que estas proteínas tienen con respecto a la sensibilización de la insulina y la supresión de inflamación y del estrés oxidativo. En particular, el ratón knockout de AdipoR1 resultó en reducida activación de AMPK indu-

cida por adiponectina, mientras el knockout de AdipoR2 presentó disminuida la actividad de la vía de PPAR α (72).

2. Resistina

La resistina es una citocina que se descubrió en 2001 como proinflamatoria, involucrada con marcadores inflamatorios (TNF- α e IL-6), la RI y la obesidad (71, 89-92).

Circula en dos estados, en hexámeros de alto peso molecular que tienen una concentración más alta que los de bajo peso molecular. Los hexámeros de bajo peso molecular son más bioactivos. Las células mononucleares (macrófagos) de sangre periférica son las principales productoras de la resistina (80, 93), y su expresión es incrementada por una variedad de estímulos inflamatorios como la presencia de lipopolisacáridos (LPS) (14). Los valores normales en humanos sanos van de 4-12 ng/mL (89).

La resistina también se expresa en células musculares, pancreáticas y adipocitos (5, 92). Recientemente se ha propuesto que el mecanismo por el cual la resistina genera RI es por la activación directa del receptor TLR4 en el adipocito, el cual activa a las cinasas inhibitoras de cinasas (IKK) y JNK que previenen la activación de fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) por fosforilar residuos de serina (12, 81, 94).

Así mismo, se ha observado que la depleción de resistina circulante mejora la acción de la insulina en ratones obesos, además, se ha observado que la resistina está implicada en la regulación de la función de las células β del páncreas, así como manteniendo una adecuada cantidad de estas células en estos animales. En humanos, en un estudio se observó que la resistina se expresó en células β , pero no en células α , y esta expresión incrementó en individuos con DM2 (79, 95).

En diferentes estudios se ha observado que la producción de esta adipocitocina, se incrementa en estados inflamatorios crónicos y que

en personas con obesidad se muestran valores de la resistina en suero mayores que en sujetos con un IMC normal. Lo que muestra una correlación positiva entre IMC y la resistina (71,73,91). También en niños se han relacionado los niveles de la resistina en suero con obesidad central y RI (96).

Varios autores (71, 92, 95) indican que los niveles de la resistina incrementados en suero están vinculados con la grasa visceral, la RI, la DM2, marcadores inflamatorios (TNF- α e IL-6), el infarto al miocardio y la aterosclerosis; es por tal que algunos autores dicen que los niveles de la resistina podrían servir como marcador informativo para enfermedades metabólicas en humanos.

En un estudio realizado en pacientes adultos jóvenes con obesidad, se observó una asociación entre la concentración sanguínea de la resistina en pacientes sin SM y con TAV incrementado, en comparación con aquellas sin SM y con TAV normal, relación que no se pudo observar en personas con presencia de SM. Los autores concluyeron que el encontrar el aumento de la resistina en pacientes con TAV incrementado sin SM, de alguna manera podrían indicar, que estas personas pueden presentar alteraciones metabólicas en un futuro, ya que se ha visto que la resistina promueve la producción de citocinas inflamatorias y se ha señalado como un marcador de enfermedad metabólica (50).

Sin embargo, otros investigadores (71, 75, 95, 97) no han observado relación entre marcadores metabólicos con los niveles de esta adipocitocina, incluso se le ha encontrado disminuida en personas con obesidad (90). De la misma manera, en otras investigaciones con niños obesos no se encontró correlación de los niveles de la resistina con la reducción de peso ponderal, respuesta a la actividad física, con el contenido graso corporal, ni con los índices de RI (98). Por otro lado, en un estudio igual en niños con obesidad, si se relacionaron los niveles de la resisti-

na en suero con obesidad central y resistencia a la insulina (96).

3. Visfatina

La visfatina es una citocina que es expresada en un gran número de células incluyendo las de la médula ósea, el músculo, el hígado, el riñón y el tejido adiposo blanco y marrón. Se ha observado que sus concentraciones en suero son impulsadas por secreciones provenientes del adipocito de la grasa visceral (4, 74, 75, 79, 86).

Otros estudios han señalado que la fuente principal de esta adipocitocina son los leucocitos bajo el estímulo proinflamatorio del TA, lo que implica que sus acciones estarían relacionadas mayoritariamente con la inflamación y no con la regulación metabólica (99, 100).

De todas formas, se propone como un marcador temprano de disfunción de los adipocitos. Se ha observado que aumenta en forma rápida con el deterioro metabólico, el aumento de peso y el incremento de la circunferencia abdominal (73). Se estima que la concentración fisiológica en plasma de la visfatina es de 15 ng/mL (76). Se ha descrito la existencia de una correlación positiva entre los niveles séricos de la visfatina y el contenido graso corporal, obesidad, DM2 y con el SM; así como un descenso de los mismos tras la reducción de peso ponderal (75, 80, 98, 101).

Además, se ha encontrado que los niveles de la visfatina son altos en la hipercolesterolemia total y de LDL incrementados; y son directamente proporcionales a los niveles de TNF- α y de la resistina, pero en otros estudios se han observado sus niveles disminuidos en pacientes obesos y en la hiperlipidemia (73, 79, 101), así como, en el embarazo y en la diabetes gestacional (102). Por otro lado, en un estudio se encontró una clara asociación positiva entre las concentraciones circulantes de la visfatina y la adiposidad en hombres, pero no en mujeres (79).

También se ha propuesto una asociación de

la visfatina con alteraciones en la glucosa. Esto mediante la respuesta inflamatoria, la disminución de la función de las células β pancreáticas y del ritmo circadiano, en animales de experimentación; sin embargo, aún no hay datos disponibles en humanos (79, 86, 103).

Se le ha relacionado con la inflamación a través de su capacidad para: inhibir la apoptosis de los neutrófilos, por un mecanismo mediado por las caspasas 3 y 8; el aumento de la expresión del factor de transcripción NF- κ B en las células endoteliales y producción de TNF- α e IL-6. Los efectos mediadores de los niveles de glucosa en sangre, se realizan mediante su unión al receptor de la insulina (mimetiza a la insulina), lo que induce una disminución de los niveles de glucosa plasmática, permitiendo su entrada en el adipocito y el músculo esquelético, lo que suprime la producción de la misma por el hígado (13, 14, 104).

En humanos se ha visto que la visfatina se produce en los islotes pancreáticos y es secretada en respuesta a la estimulación de la glucosa, lo que sugiere que esta citocina podría actuar como una señal autócrina/parácrina en los islotes pancreáticos, para regular la función de células β ; sin embargo, los mecanismos potencialmente pleiotrópicos por los cuales la visfatina modula y protege la función de las células β , no están bien establecidos (79).

Con todo lo que se ha señalado, se podría decir que la acumulación excesiva de grasa corporal produce un alto impacto en la salud de los individuos obesos afectando negativamente su condición física, vitalidad y en general su calidad de vida (44). Estas alteraciones pueden evitarse para tratar de contener la epidemia de la obesidad y prevenir el incremento de las consecuencias negativas asociadas a la obesidad, ya que se ha pronosticado que si las tendencias del aumento de este padecimiento continúan como lo han hecho después del año 2000, el mundo no cumplirá el objetivo global para detener esta

epidemia (2). La prevención debe ser efectiva para lograr la restauración de la homeostasis (cardiovascular y metabólica) (44).

CONCLUSIÓN

En esta revisión se analizó la inflamación crónica de bajo grado que desencadena el TA como consecuencia de la obesidad, como un factor principal en la patogénesis de resistencia a la insulina que propicia la aparición del SM, el cual puede continuar y provocar el desarrollo de DM2, ECV e incluso cáncer.

Los cambios estructurales en el TAV, ocasionan la liberación por parte de los adipocitos de citocinas denominadas adipocitocinas, así como movilización y activación de subpoblaciones leucocitarias, las cuales también pueden liberar varios mediadores, ayudando a establecer el proceso inflamatorio y daños sobre la sensibilidad a la insulina a nivel local. A su vez estas moléculas logran llegar a la circulación sistémica, donde dañan otros órganos como el hígado y el músculo esquelético, provocando afectación en el metabolismo de los macronutrientes, lo cual provoca el desarrollo de enfermedades metabólicas como el SM, que a su vez incrementa la posibilidad de desencadenar enfermedades crónicas degenerativas. Además, esta revisión pone de manifiesto a la MME como otro tejido que participa en la patogénesis de la obesidad, la RI y el SM, aparte de todas las células y de los mediadores liberados por el TA.

Asimismo, al revisar varios componentes que participan en este proceso se puede señalar que aún hay muchos aspectos a dilucidar, como puede ser el papel que juegan algunas células, como los linfocitos B, o de citocinas como la visfatina, donde algunos autores los describen como protectores ante la inflamación y otros como participantes del proceso inflamatorio. En cambio a los linfocitos T CD4 y T CD8 se les ha señalado como células proinflamatorias, y a la

resistina como citocina participante. En cambio a las células eosinófilas y a la adiponectina se les clasifica como células y citocina protectoras del proceso inflamatorio.

REFERENCIAS

1. **Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD).** Obesity update. Secretary-General of the Organisation for Economic Co-operation and Development. 2014; 1-8.
2. **Collaboration N C D R F.** 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: 1377-1396.
3. **Nava H, Zamudio P, García A, Noyola M, Pizaña A, Hernández C, Reynoso R.** Papel del adipocito en la expresión del factor inducible por hipoxia (HIF) asociado a la obesidad. *Neumol Cir Torax* 2011; 70: 261-266.
4. **Sarvottam K, Yadav R.** Obesity-related inflammation & cardiovascular disease: Efficacy of a yoga-based lifestyle intervention. *Indian J Med Res* 2014; 139: 822-834.
5. **Álvarez-Castro P, Sangiao-Alvarellos S, Brandón-Sandá I, Cordido F.** Función endocrina en la obesidad. *Endocrinología y Nutrición* 2011; 58: 422-432.
6. **Haro M, Antonio M, Ponce y Ponce G, Andrés Núñez A, Ruiz-Esparza J, Soria C, Clark I, Maciel G.** Hipertrofia ventricular en el paciente con obesidad. *Salud Pública y Nutrición* 2012; 13: 1-8.
7. **Suganami T, Yuan X, Shimoda Y, Uchio-Yamada K, Nakagawa N, Shirakawa I, Usami T, Tsukahara T, Nakayama K, Miyamoto Y, Yasuda K, Matsuda J, Kamei Y, Kitajima S, Ogawa Y.** Activating transcription factor 3 constitutes a negative feedback mechanism that attenuates saturated Fatty acid/toll-like receptor 4 signaling and macrophage activation in obese adipose tissue. *Circ Res* 2009; 105: 25-32.
8. **Balistreri C, Caruso C, Candore G.** The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 802078.
9. **Derosa G, Fogari E, D'Angelo A, Bianchi L, Bonaventura A, Romano D, Maffioli P.** Adipocytokine levels in obese and non-obese subjects: an observational study. *Inflammation* 2013; 36: 914-920.
10. **Bocca G, Corpeleijn E, Stolk R, Wolffenbuttel B, Sauer P.** Effect of obesity intervention programs on adipokines, insulin resistance, lipid profile, and low-grade inflammation in 3- to 5-y-old children. *Pediatr Res* 2014; 75: 352-357.
11. **Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen A, Paquot N.** Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105: 141-150.
12. **Johnson A, Milner J, Makowski L.** The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunol Rev* 2012; 249: 218-238.
13. **Gómez J, Rodríguez A, Catalan V, Fruhbeck G.** Papel del tejido adiposo en la inflamación asociada a la obesidad. *Rev Esp Obes* 2008; 6: 264-279.
14. **Aguilar-Valles A, Inoue W, Rummel C, Luheshi G.** Obesity, adipokines and neuroinflammation. *Neuropharmacology* 2015; 96: 124-134.
15. **Fresno M, Alvarez R, Cuesta N.** Toll-like receptors, inflammation, metabolism and obesity. *Arch Physiol Biochem* 2011; 117: 151-164.
16. **Makki K, Froguel P, Wolowczuk I.** Adipose tissue in obesity-related inflammation

- and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm* 2013; 2013:139239, 12 pags.
17. **Boulet N, Esteve D, Bouloumie A, Galitzky J.** Cellular heterogeneity in superficial and deep subcutaneous adipose tissues in overweight patients. *J Physiol Biochem* 2013; 69: 575-583.
 18. **Marette A, Liu Y, Sweeney G.** Skeletal muscle glucose metabolism and inflammation in the development of the metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2014; 15: 299-305.
 19. **Kathleen L, Escott-Stump S.** Krause Dietoterapia. 12. Barcelona, España: 2009.
 20. **Coelho M, Oliveira T, Fernandes R.** Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci* 2013; 9: 191-200.
 21. **Kim S, Valdez R.** Metabolic risk factors in U.S. youth with low relative muscle mass. *Obes Res Clin Pract* 2015; 9: 125-132.
 22. **Ripka W, Rotta C, Ulbricht L, Neves E.** Body composition evaluated by skinfolds, bioimpedance and body mass index in adults. *Rev int med cienc act fis deporte* 2014; 14: 279-289.
 23. **Anderson E, Gutierrez D, Kennedy A, Hasty A.** Weight cycling increases T-cell accumulation in adipose tissue and impairs systemic glucose tolerance. *Diabetes* 2013; 62: 3180-3188.
 24. **González G, Hernandez S, Pozo P, Garcia D.** Asociación entre tejido graso abdominal y riesgo de morbilidad: efectos positivos del ejercicio físico en la reducción de esta tendencia. *Nutr Hosp* 2011; 26: 685-691.
 25. **Kalupahana N, Moustaid-Moussa N, Claycombe K.** Immunity as a link between obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* 2012; 33: 26-34.
 26. **Huh J, Park Y, Ham M, Kim J.** Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Mol Cells* 2014; 37: 365-371.
 27. **Seijkens T, Kusters P, Chatzigeorgiou A, Chavakis T, Lutgens E.** Immune cell crosstalk in obesity: a key role for costimulation? *Diabetes* 2014; 63: 3982-3991.
 28. **Kanneganti T, Dixit V.** Immunological complications of obesity. *Nat Immunol* 2012; 13: 707-712.
 29. **Lumeng C.** Innate immune activation in obesity. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 12-29.
 30. **Chatzigeorgiou A, Karalis K, Bornstein S, Chavakis T.** Lymphocytes in obesity-related adipose tissue inflammation. *Diabetologia* 2012; 55: 2583-2592.
 31. **Dunmore S, Brown J.** The role of adipokines in beta-cell failure of type 2 diabetes. *J Endocrinol* 2013; 216: T37-45.
 32. **Kammoun H, Kraakman M, Febbraio M.** Adipose tissue inflammation in glucose metabolism. *Rev Endocr Metab Disord* 2014; 15: 31-44.
 33. **Tchkonina T, Thomou T, Zhu Y, Karagiannides I, Pothoulakis C, Jensen M D, Kirkland J.** Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell Metab* 2013; 17: 644-656.
 34. **Patel P, Abate N.** Body fat distribution and insulin resistance. *Nutrients* 2013; 5: 2019-2027.
 35. **Caimi G, Hopps E, Noto D, Canino B, Montana M, Lucido D, Lo Presti R, Averna M.** Protein oxidation in a group of subjects with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr* 2013; 7: 38-41.
 36. **Winer D, Winer S, Chng M, Shen L, Engleman E.** B Lymphocytes in obesity-related adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71: 1033-1043.
 37. **Costa B, Cabré J, Martín F.** Metabolic syndrome, resistance to insulin and diabe-

- tes. What is hidden beneath the tip of the iceberg? *Aten Primaria* 2003; 31: 436-445.
38. **Nájera-Medina O, Villanueva Arriaga R, Figueroa-Valverde L, Rodríguez López C, Muñozcano-Skimore O, González Torres M, Irigoyen Camacho E, García-López S.** Prevalence of metabolic syndrome in overweight and obese schoolchildren. *Ciencias Clínicas* 2015; 16: 18-25
 39. **García-López S, Villanueva Arriaga R, Nájera-Medina O, Rodríguez López C, Figueroa-Valverde L, García Cervera E, Muñozcano-Skimore O, Rosas-Netxicapa M.** One month of omega-3 fatty acid supplementation improve lipid profiles, glucose levels and blood pressure in overweight schoolchildren with metabolic syndrome. *J Pediatr Endocr Met* 2016; 29:1143-1150.
 40. **Perez-Idarraga A, Valencia Gomez K, Gallo Villegas J, Arenas Sosa M, Quintero Velasquez M.** Intervention with rumba and nutrition education to modify cardiovascular risk factors in adults with metabolic syndrome. *Rev Panam Salud Publica* 2015; 37: 29-37.
 41. **Gotthelf S.** Prevalencia de síndrome metabólico según definición de la International Diabetes Federation (IDF) en adolescentes escolarizados de la provincia de Salta, Argentina. *Rev Fed Arg Cardiol* 2013; 42: 119-126.
 42. **Nájera-Medina O, Villanueva Arriaga R, Rodríguez López C, Figueroa-Valverde L, Muñozcano-Skimore O, González Torres M, Irigoyen Camacho E, García López S.** Prevalencia de síndrome metabólico en niños escolares con riesgo de sobrepeso, sobrepeso y obesidad (Resumen). *Memorias del II Encuentro de Investigación y Servicio del Departamento de Atención a la Salud, 2015. Ciudad de México. P 36.*
 43. **Nájera-Medina O, Abarca-Vargas A, García López S, Villanueva Arriaga R, Rodríguez López C, Figueroa-Valverde L, Muñozcano-Skimore O, González Torres M, Palacios-Martínez M.** Omega 3 como protector en escolares con síndrome metabólico (Resumen). *Memorias del II Encuentro de Investigación y Servicio del Departamento de Atención a la Salud, 2015. Ciudad de México. P 94.*
 44. **Vásquez F, Díaz E, Lera L, Vásquez L, Anziani A, Leyton B, Burrows R.** Evaluación longitudinal de la composición corporal por diferentes métodos como producto de una intervención integral para tratar la obesidad en escolares chilenos. *Nutr Hosp* 2013; 28: 148-154.
 45. **Rodríguez López C, González Torres M, Cruz Bautista I, Nájera-Medina O.** Composición corporal en pacientes con síndrome metabólico (Resumen). *Memorias del XX Simposio del Departamento de Ciencias de la Salud, 2015. Ciudad de México. P 46.*
 46. **Gregor M, Hotamisligil G.** Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 415-445.
 47. **Deshmukh A, Cox J, Jensen L, Meissner F, Mann M.** Secretome analysis of lipid-induced insulin resistance in skeletal muscle cells by a combined experimental and bioinformatics workflow. *J Proteome Res* 2015; 14: 4885-4895.
 48. **Hellman B, Larsson S, Westman S.** Mast cell content and fatty acid metabolism in the epididymal fat pad of obese mice. *Acta Physiol Scand* 1963; 58: 255-262.
 49. **Cancello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, Coupaye M, Pelloux V, Hugol D, Bouillot J, Bouloumie A, Barbatelli G, Cinti S, Svensson P, Barsh G, Zucker J, Basdevant A, Langin D, Clement K.** Reduction of ma-

- crophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* 2005; 54: 2277-2286.
50. **Rodríguez López C.** Relación de adipocitocinas y subpoblaciones linfocitarias en pacientes con síndrome metabólico con y sin obesidad visceral. [Tesis de Maestría]. México, D.F.: Universidad Autónoma Metropolitana unidad Xochimilco; 2015.
51. **Rao K, Brown M.** Mast cells: multifaceted immune cells with diverse roles in health and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1143: 83-104.
52. **Kim J, Park H.** White blood cell count and abdominal fat distribution in female obese adolescents. *Metabolism* 2008; 57: 1375-1379.
53. **Johannsen N, Priest E, Dixit V, Earnest C, Blair S, Church T.** Association of white blood cell subfraction concentration with fitness and fatness. *Br J Sports Med* 2010; 44: 588-593.
54. **Laurson K, McCann D, Senchina D.** Age, sex, and ethnicity may modify the influence of obesity on inflammation. *J Investig Med* 2011; 59: 27-31.
55. **Suzukawa M, Nagase H, Ogahara I, Han K, Tashimo H, Shibui A, Koketsu R, Nakae S, Yamaguchi M, Ohta K.** Leptin enhances survival and induces migration, degranulation, and cytokine synthesis of human basophils. *J Immunol* 2011; 186: 5254-5260.
56. **Abbas A, Lichtman A, Pillai A.** Inmunología celular y molecular. Séptima. México, D.F.: 2012, 316.
57. **Talukdar S, Oh da Y, Bandyopadhyay G, Li D, Xu J, McNelis J, Lu M, Li P, Yan Q, Zhu Y, Ofrecio J, Lin M, Brenner M, Olefsky J.** Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nat Med* 2012; 18: 1407-1412.
58. **Xu X, Su S, Wang X, Barnes V, De Miguel C, Ownby D, Pollock J, Snieder H, Chan W, Wang X.** Obesity is associated with more activated neutrophils in African American male youth. *Int J Obesity* 2015; 39: 26-32.
59. **Kredel L, Siegmund B.** Adipose-tissue and intestinal inflammation - visceral obesity and creeping fat. *Front Immunol* 2014; 5: 462.
60. **Fearnside J, Dumas M, Rothwell A, Wilder S, Cloarec O, Toye A, Blancher C, Holmes E, Tatoud R, Barton R, Scott J, Nicholson J, Gauguier D.** Phylome-tabonomic patterns of adaptation to high fat diet feeding in inbred mice. *PLoS One* 2008; 3: e1668.
61. **Wu D, Molofsky A B, Liang H, Ricardo-Gonzalez R, Jouihan H, Bando J, Chawla A, Locksley R.** Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science* 2011; 332: 243-247.
62. **Duffaut C, Zakaroff-Girard A, Bourlier V, Decaunes P, Maumus M, Chiotasso P, Sengenès C, Lafontan M, Galitzky J, Bouloumie A.** Interplay between human adipocytes and T lymphocytes in obesity: CCL20 as an adipochemokine and T lymphocytes as lipogenic modulators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 1608-1614.
63. **Lynch L, O'Connell J, Kwasnik A, Cawood T, O'Farrelly C, O'Shea D.** Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patient? *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 601-605.
64. **Ip B, Hogan A, Nikolajczyk B.** Lymphocyte roles in metabolic dysfunction: of men and mice. *Trends Endocrin Met* 2015; 26: 91-100.

65. **Rodríguez López C, González Torres M, Cruz Bautista I, Palacios-Martínez M, Nájera-Medina O.** Relación de subpoblaciones linfocitarias y composición corpora en pacientes con obesidad y síndrome metabólico (Resumen). Memorias del V Congreso Internacional. Avances de las Mujeres en las Ciencias, las Humanidades y todas las disciplinas. Globalización y tecnologías de vanguardia, 2016. Ciudad de México. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Azcapotzalco. P 63.
66. **Winer D, Winer S, Shen L, Wadia P, Yantha J, Paltser G, Tsui H, Wu P, Davidson M, Alonso M, Leong H, Glassford A, Caimol M, Kenkel J, Tedder T, McLaughlin T, Miklos D, Dosch H, Engleman E.** B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat Med* 2011; 17: 610-617.
67. **Deng T, Lyon C, Minze L, Lin J, Zou J, Liu J, Ren Y, Yin Z, Hamilton D, Reardon P, Sherman V, Wang H, Phillips K, Webb P, Wong S, Wang R, Hsueh W.** Class II major histocompatibility complex plays an essential role in obesity-induced adipose inflammation. *Cell Metab* 2013; 17: 411-422.
68. **Priceman S, Kujawski M, Shen S, Cherryholmes G, Lee H, Zhang C, Kruper L, Mortimer J, Jove R, Riggs A, Yu H.** Regulation of adipose tissue T cell subsets by Stat3 is crucial for diet-induced obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 13079-13084.
69. **Rausch M, Weisberg S, Vardhana P, Tortoriello D.** Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 451-463.
70. **Jagannathan M, McDonnell M, Liang Y, Hasturk H, Hetzel J, Rubin D, Kantarci A, Van Dyke T, Ganley-Leal L, Nikolajczyk B.** Toll-like receptors regulate B cell cytokine production in patients with diabetes. *Diabetologia* 2010; 53: 1461-1471.
71. **DeFuria J, Belkina A, Jagannathan-Bogdan M, Snyder-Cappione J, Carr J D, Nersesova Y, Markham D, Strissel K, Watkins A, Zhu M, Allen J, Bouchard J, Toraldo G, Jasuja R, Obin M, McDonnell M, Apovian C, Denis G, Nikolajczyk B.** B cells promote inflammation in obesity and type 2 diabetes through regulation of T-cell function and an inflammatory cytokine profile. *Proc Natl Acad Sci U SA* 2013; 110: 5133-5138.
72. **Matsuda M, Shimomura I.** Roles of adiponectin and oxidative stress in obesity-associated metabolic and cardiovascular diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 2014; 15: 1-10.
73. **Sánchez J, López D, Pinzón O, Sepúlveda J.** Adipokines and metabolic syndrome: multiple aspects of a complex pathophysiological process. *Rev Colomb Cardiol* 2010; 17: 167-176.
74. **Tilg H, Moschen A.** Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-783.
75. **Al-Suhaimi E, Shehzad A.** Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *Eur J Med Res* 2013; 18: 1-13.
76. **Briffa J, McAinch A, Poronnik P, Hryciw D.** Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305: F1629-1636.
77. **Kadoglou N, Fotiadis G, Kapelouzou A, Kostakis A, Liapis C, Vrabas I.** The differential anti-inflammatory effects of exercise modalities and their association with early carotid atherosclerosis progres-

- sion in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2013; 30: e41-50.
78. **Trayhurn P.** Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev* 2013; 93: 1-21.
 79. **Cantley J.** The control of insulin secretion by adipokines: current evidence for adipocyte-beta cell endocrine signalling in metabolic homeostasis. *Mamm Genome* 2014; 25: 442-454.
 80. **Stojavljevic S, Gomercic Palcic M, Virovic Jukic L, Smircic Duvnjak L, Duvnjak M.** Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18070-18091.
 81. **Fortis A, Garcia-Macedo R, Maldonado-Bernal C, Alarcon-Aguilar F, Cruz M.** The role of innate immunity in obesity. *Salud Pública de México* 2012; 54: 171-177.
 82. **Reis C, Bressan J, Alfenas R.** Effect of the diet components on adiponectin levels. *Nutr Hosp* 2010; 25: 881-888.
 83. **Loureiro C, Mota A, Muc M, Vale S, Angelo F, Todo-Bom A.** Valores de resistina, adiponectina e leptina em doentes com asma e excesso de peso. *Rev Port Imunoalergol* 2012; 20: 121-128.
 84. **Fernández-Bergés D, Consuegra-Sánchez L, Peñafiel J, Cabrera A, Vila J, Félix-Redondo F, Segura-Fregoso A, Lapetra J, Guembe M, Vega T, Fitó M, Elosua R, Díaz O, Marrugat J.** Perfil metabólico-inflamatorio en la transición obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus en población mediterránea. Estudio DARIOS inflamatorio. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67: 624-631.
 85. **Ajuwon K, Spurlock M.** Adiponectin inhibits LPS-induced NF-kappaB activation and IL-6 production and increases PPAR-gamma2 expression in adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R1220-1225.
 86. **Bluher M.** Adipokines - removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol Metab* 2014; 3: 230-240.
 87. **Cui X B, Wang C, Li L, Fan D, Zhou Y, Wu D, Cui Q, Fu F, Wu L.** Insulin decreases myocardial adiponectin receptor 1 expression via PI3K/Akt and FoxO1 pathway. *Cardiovasc Res* 2012; 93: 69-78.
 88. **Tachibana N, Yamashita Y, Nagata M, Wanezaki S, Ashida H, Horio F, Kohno M.** Soy beta-conglycinin improves glucose uptake in skeletal muscle and ameliorates hepatic insulin resistance in Goto-Kakizaki rats. *Nutr Res* 2014; 34: 160-167.
 89. **López A.** Determinación de los niveles de resistina en sangre en respuesta al tratamiento con electroacupuntura en pacientes obesos. [Tesis de Especialidad en acupuntura humana]. México, D.F.: Instituto Politécnico Nacional.; 2011.
 90. **Carvalho A, Rocha D, McIntyre R, Mesquita L, Kohler C, Hyphantis T, Sales P, Machado-Vieira R, Berk M.** Adipokines as emerging depression biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2014; 59: 28-37.
 91. **Giby V, Ajith T.** Role of adipokines and peroxisome proliferator-activated receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2014; 6: 570-579.
 92. **Muse E, Feldman D, Blaha M, Dardari Z, Blumenthal R, Budoff M, Nasir K, Criqui M, Cushman M, McClelland R, Allison M.** The association of resistin with cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2015; 239: 101-108.
 93. **Chao W, Yen C, Wu Y, Chen S, Hsieh C, Chang T, Ou H, Shieh C.** Increased resistin may suppress reactive oxygen spe-

- cies production and inflammasome activation in type 2 diabetic patients with pulmonary tuberculosis infection. *Microbes Infect* 2014; 17: 195-204.
94. **Tarkowski A, Bjersing J, Shestakov A, Bokarewa M.** Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 1419-1431.
95. **Cao H.** Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol* 2014; 220: T47-59.
96. **Sypniewska G.** Laboratory assessment of cardiometabolic risk in overweight and obese children. *Clin Biochem* 2015; 48: 370:376.
97. **De Luis D, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Aller R, Izaola O.** Resistin levels and inflammatory markers in patients with morbid obesity. *Nutr Hosp* 2010; 25: 630-634.
98. **Martos-Moreno G, Kopchick J, Argente J.** Adipokines in healthy and obese children. *An Pediatr (Barc)* 2013; 78: 189.e181-189.e115.
99. **Friebe D, Neef M, Kratzsch J, Erbs S, Dittrich K, Garten A, Petzold-Quinque S, Bluher S, Reinehr T, Stumvoll M, Bluher M, Kiess W, Korner A.** Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans. *Diabetologia* 2011; 54: 1200-1211.
100. **Chen L, Liu W, Lai S, Li Y, Wang X, Zhang H.** Insulin resistance, serum visfatin, and adiponectin levels are associated with metabolic disorders in chronic hepatitis C virus-infected patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 935-941.
101. **De Luis D, Aller R, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Izaola O, de la Fuente B.** Serum visfatin levels and metabolic syndrome criteria in obese female subjects. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29: 576-581.
102. **Telejko B, Kuzmicki M, Zonenberg A, Szamatowicz J, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Nikolajuk A, Kretowski A, Gorska M.** Visfatin in gestational diabetes: serum level and mRNA expression in fat and placental tissue. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84: 68-75.
103. **Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G, Gitto E, Arrigo T.** Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 378-400.
104. **Gomez R, Conde J, Gomez Reino J, Lago F, Gualillo O.** Adipocytokines: emerging mediators of the immune response and inflammation. *Reumatol Clin* 2009; 5 Suppl 1: 6-12.

Peripheral Lymphocytes, Obesity, and Metabolic Syndrome in Young Adults: An Immunometabolism Study

Carmen Paulina Rodríguez, MSc,^{1,2} María Cristina González, PhD,¹
Carlos A. Aguilar-Salinas, PhD,³ and Oralia Nájera-Medina, PhD⁴

Abstract

Background: Obesity is characterized by a low-intensity chronic inflammatory process in which immune system cells interact in a complex network, which affects systemic metabolic processes. This raises interest in analyzing possible changes in the proportions of immune system cells in individuals with obesity with and without metabolic syndrome (MS), in relation to their body composition.

Methods: Circulating cells were analyzed with flow cytometry in young adults: monocytes, granulocytes, lymphocytes (T, B, and natural killer [NK]), TCD4⁺CD62⁻, TCD8⁺CD28⁻, and naive and memory cells of TCD3⁺ and TCD4⁺. Body composition was obtained by bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry, and metabolic parameters.

Results: A total of 169 persons were evaluated: 20% presented normal body mass index (BMI); 49% was overweight, and 31% had obesity; 28% had MS. It was observed that with an increase in BMI and visceral adipose tissue increase (VATI), body composition and biochemical variables were negatively altered. With regard to cell subpopulations, total lymphocytes increased and granulocytes and NK lymphocytes decreased in patients with MS and VATI. Memory cells increased with BMI and VATI. In individuals with MS, monocytes, and NK lymphocytes comprised a negative association with VAT, fat mass, and skeletal muscle mass (SMM). In individuals with MS and VATI, a negative correlation was observed between monocytes and SMM.

Conclusions: Significant changes were detected in the subpopulations of lymphocytes, suggesting that weight gain, SMM, and VAT accumulation gave rise to immunological changes at the peripheral level, and the presence of increased memory cells could be related to low-intensity chronic inflammation.

Keywords: obesity, visceral adipose tissue, lymphocytes, inflammatory process, metabolic syndrome

Introduction

OBESITY CONTRIBUTES TO increased morbidity and mortality. An estimated 3.5 million persons die each year from the disease. About 2 billion people worldwide are overweight and 600 million are obese, which has led to the term “globesity.”^{1–5} Obesity is characterized by early inflammation of adipose tissue, which later becomes systemic^{1,6–9} and results in multiple co-morbidities.^{1,5,10,11}

Adipose tissue is composed of several cell types, including adipocytes, fibroblasts, endothelial cells, and various immune cells.^{1,3,10,12} In previous studies, in the hypertrophic and hyperplastic visceral adipose tissue (VAT) of obese patients with metabolic syndrome (MS), a large number of macrophages, CD8 T lymphocytes, natural killer (NK) T cells, and a low content of regulatory T lymphocytes have been observed.^{13–16} It has also been reported that when a high-fat diet persists, the proportion of anti-inflammatory

¹División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Ciudad de México, México.

²Posgrado en Biología Experimental, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Ciudad de México, México.

³Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

⁴División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, Ciudad de México, México.

lymphocytes, including CD4 regulatory T cells, is decreased.¹⁷

In contrast, at the level of the peripheral blood, different studies have been reported on the percentages of the lymphocyte subpopulations in relation to obesity; where total lymphocytes, neutrophils,¹⁸ TCD3, TCD8, NK, and B lymphocytes have been observed increased in persons with obesity, compared with individuals with normal weight. These changes could reflect adipose inflammation in these subjects.¹⁹ In addition, circulating leukocytes could represent a key factor in the study of obesity and its associated co-morbidities such as MS.¹⁸

With the purpose of increasing knowledge of the changes in lymphocyte cells related with metabolic inflammatory process, the present investigation focused on comparing variations in lymphocyte populations in peripheral blood, considering the body mass index (BMI) of the individuals, the presence of MS, and body composition.

Materials and Methods

Study design and selection of participants

A study was performed with students of the Metropolitan Autonomous University-Xochimilco (México). Individuals with infections, who were pregnant, who had diabetes mellitus 1 and 2, with autoimmune disease, hepatic, renal, and endocrine cancers, heart disease, and who were taking medication, were excluded from the study. All participants were previously informed about the objectives and procedures of the study and they signed an informed consent form. All of the procedures adhered to were reviewed and approved by the Committee of the Metropolitan Autonomous University-Xochimilco.

Anthropometric and corporal composition measurements

Anthropometric measurements consisted of weight, height, and waist circumference (WC), following the standard protocol of the International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK).²⁰ A SECA 213 stadiometer was used for the measurement of height. WC was measured with a SECA 201.

The BMI (kg/m^2) was calculated in the participants according to World Health Organization²¹ criteria for adults.

Body composition was evaluated by bioelectrical impedance analysis with InBody720 (Biospace Co., Ltd.) equipment. Individuals with $\geq 100 \text{ cm}^2$ of VAT were diagnosed as having visceral obesity. Weight was also measured with the equipment cited previously. The percentage of subcutaneous fat and skeletal muscle mass (SMM) and fat mass (FM) was evaluated using dual-energy X-ray absorptiometry (Hologic Discovery).

Measurement of metabolic parameters

Triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), glucose (Glu), and total cholesterol (Total Chol) were measured after a 12-h fast with an automated IKEM, clinical chemistry analyzer. All peripheral blood samples were collected by venipuncture in Becton Dickinson (BD) vacutainer SST. For plasma preparation, the blood was centrifuged and supernatants were used for analysis. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) was calculated with the Friedewald equation. Blood pressure measurement was

performed according to the guidelines of the Official Mexican Norm (NOM-030-SSA2-2009) for the Prevention, Treatment, and Control of Hypertension.

The definition of the Cholesterol Education National Program (ATP III), modified for Hispanics, was taken into account for the diagnosis of MS, where the presence of three or more of the following conditions were sufficient to diagnose MS²²: blood pressure ($\geq 130/85 \text{ mmHg}$); fasting glucose ($\geq 100 \text{ mg/dL}$); triglycerides ($\geq 150 \text{ mg/dL}$); HDL-c ($< 40 \text{ mg/dL}$, for men and women); and WC ($\geq 80 \text{ cm}$ for women, $\geq 90 \text{ cm}$ for men). Individuals without MS were those that had ≤ 2 of the above criteria.

Flow cytometry

A second venous blood sample was collected in tubes containing K2 EDTA (BD) to identify lymphocyte subpopulations. The cells were stained with commercial antibodies conjugated (BD), the combinations employed were the following: control isotype FITC-anti-IgG1/PE-anti-IgG2, FITC-anti-CD45/Pe-anti-CD14, FITC-anti-CD3/PE-anti-CD16⁺CD56/PerCP-anti-CD19, FITC-anti-CD4/PE-anti-CD62/APC-anti-CD3, FITC-anti-CD8/PE-anti-CD28/APC-anti-CD3, and FITC-anti-CD45RA/PE-anti-CD45RO/PerCP-anti-CD4/APC-anti-CD3. Peripheral blood samples were collected in BD Vacutainer Cell Preparation Tubes with conjugated antibodies for 20 min in the dark. Then, 3 mL of lysis buffer solution was added to the samples. The samples were washed with PBS and fixed with 1% p-formaldehyde.^{23,24}

Cell analysis was performed using a FACSCanto II Cytometer (BD). For each sample 10,000 cells were counted. The region for subpopulation analysis was conducted using a Forward Scatter and an LFL-3 Scatter. Two-fluorescence dual-axes graphs were made using FACS Diva software (BD).

Statistical methods

The Kolmogorov–Smirnov test was employed to explore the data distribution of each variable. Non-normally distributed variables were transformed by natural logarithm before the analysis. The results were depicted as mean and standard deviation (SD) for variables that exhibited normal distribution, the median and interquartile range (IR) was utilized for those who did not demonstrate this. One-way analysis of variance (ANOVA) and the Bonferroni post hoc test were applied to determine differences among > 2 groups. Comparison between two groups was performed using the Student's *t*-test. Correlation coefficients were obtained by performing linear regressions between variables employing the Pearson test. Data were adjusted for gender and age. A *P* value of < 0.05 was considered significant, employing the SPSS statistical software program.

Results

General information

A total of 169 persons were evaluated between September 2015 and January 2017. Participants had a mean age of 26.4 ± 6.8 years, 121 were women (71%), and 49 were men (29%). Thirty four individuals presented with normal BMI (20%), 82 was overweight (49%), and 53 had obesity (31%). According to the relationship between BMI and visceral obesity, it was observed that the presence of visceral adipose tissue increase (VATI) was in the majority of persons with

TABLE 1. DISTRIBUTION OF THE ANTHROPOMETRIC VARIABLES, BODY COMPOSITION, AND BIOCHEMICAL PARAMETERS OF THE STUDY GROUPS ACCORDING TO BODY MASS INDEX

Variable (n = 169)	Normal (n = 34)	Overweight (n = 82)	Obesity (n = 53)	P	p (post hoc)	p [@]
WC (cm)	82.8 ± 8.3	92 ± 7.2	106.4 ± 9.3 ^{a,b}	0.000	0.000	0.000
ST (%)	31.8 (28.1–34.8)	38.5 (34.5–41.2) ^a	43.3 (37.1–44.6) ^{a,b}	0.000	0.000	0.000
FM (kg)	17.9 ± 3.7	25.7 ± 4 ^a	35.3 ± 6.5 ^{a,b}	0.000	0.000	0.000
VAT (cm ²)	78.5 (49.7–86.5)	99.3 (85.9–111.2) ^a	143.8 (125.4–159.9) ^{a,b}	0.000	0.000	0.000
SMM (kg)	36.3 (29.9–42.4)	37.8 (35.1–42.8)	41.7 (38.8–58.3) ^{a,b}	0.000	0.033	0.000
TG (mg/dL)	103 (81–159.4)	119.9 (91.4–156.7)	152.4 (102–197.5) ^b	0.018	0.029	0.093
HDL-c (mg/dL)	49 (42.9–62.2)	39 (30.6–47.9) ^a	39 (30.4–48.7) ^a	0.001	0.003	0.002
Glu (mg/dL)	84 (75.5–90.9)	79.5 (71.1–90)	87 (76.8–99.7) ^b	0.033	0.029	0.126
LDL-c (mg/dL)	85.4 ± 27.3	81.1 ± 24.5	92.9 ± 32.8	0.069		0.397
Total Cho (mg/dL)	161.9 ± 36.7	151.1 ± 30.9	167.8 ± 39.8 ^b	0.026	0.026	0.640
SBP (mmHg)	110 (100–110)	110 (100–119)	120 (110–120) ^{a,b}	0.000	0.000	0.000
DBP (mmHg)	70 (60–80)	70 (70–80)	80 (70–83) ^{a,b}	0.000	0.017	0.000

Data are presented in media ± SD or median and interquartile range (IR).

p (post hoc), P value adjusted with Bonferroni test.

p[@], P value adjusted by sex and age.

Statistically significant values are highlighted in *bold*.

^aStatistically significant difference versus normal (P < 0.05).

^bStatistically significant difference versus overweight (P < 0.05).

WC, waist circumference; ST, subcutaneous adipose tissue; FM, fat mass; VAT, visceral adipose tissue; SMM, skeletal muscle mass; TG, triglycerides; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; Glu, glucose; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol; Total Cho, total cholesterol; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; SD, standard deviation.

obesity (97%) and overweight (49%), compared with those with normal weight (3%) (data not shown).

All anthropometric, body composition, biochemical variables, and blood pressure measurements were higher for individuals with obesity and VATI, compared with those with normal weight and normal VAT, respectively, with nearly all of these differences being significant. LDL-c exhibited no significant differences when the comparison was made according to the BMI, neither in the glucose or total cholesterol content when comparisons were conducted according to visceral obesity. Finally, once data were adjusted for gender and age, TG, Glu and total cholesterol, none of these presented statistical differences according to BMI, TG, and LDL-c according to visceral obesity (Tables 1 and 2).

Metabolic parameters and MS in association with BMI

The prevalence of MS was found in 28% of individuals in the sample (n = 45). Factors associated with the presence of MS included elevated WC in 87.3% of persons, followed by low HDL-c (47.9%) and high TG (36.2%). The factors that were less altered included glucose (14.1%), systolic blood pressure (8.4%), and diastolic blood pressure (11.4%). It was also observed that the presence of MS increased as BMI and increased VAT, with a prevalence of 53% in persons with obesity and of 71% in those with VATI. However, this was also observed in individuals with normal BMI (9%) and normal VAT (29%) (data not shown).

TABLE 2. DISTRIBUTION OF THE ANTHROPOMETRIC VARIABLES, BODY COMPOSITION, AND BIOCHEMICAL PARAMETERS OF THE STUDY GROUPS ACCORDING TO VISCERAL OBESITY

Variable (n = 168)	Normal VAT (n = 75)	High VAT (n = 93)	P	p [@]
WC (cm)	85.6 ± 7.4	102 ± 9.7 ^a	0.000	0.000
ST (%)	36.4 (31.4–39.1)	40.1 (35.6–43.8) ^a	0.003	0.000
FM (kg)	21.9 ± 4.9	31 ± 7 ^a	0.000	0.000
SMM (kg)	36.5 (32–39.7)	41.3 (37.7–48.8) ^a	0.000	0.000
TG (mg/dL)	103.3 (82.3–160.4)	139.7 (100.5–183.2) ^a	0.035	0.380
HDL-c (mg/dL)	44.6 (33.3–56.3)	38.3 (30.9–47.1) ^a	0.007	0.006
Glu (mg/dL)	81.8 (70.1–90.7)	86 (74.3–92.4)	0.065	0.333
LDL-c (mg/dL)	79.5 ± 24.9	90.6 ± 29.9 ^a	0.014	0.237
Total Cho (mg/dL)	153.3 ± 33.7	162.9 ± 37.1	0.090	0.678
SBP (mmHg)	110 (100–110)	111 (110–120) ^a	0.000	0.000
DBP (mmHg)	70 (60–80)	80 (70–80) ^a	0.001	0.010

Data are presented in media ± SD or median and interquartile range (IR).

p[@], P value adjusted by sex and age.

Statistically significant values are highlighted in *bold*.

^aStatistically significant difference (P < 0.05).

WC, waist circumference; ST, subcutaneous adipose tissue; FM, fat mass; SMM, skeletal muscle mass; TG, triglycerides; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; Glu, glucose; LDL-c, low-density cholesterol; Total Cho, total cholesterol; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

TABLE 3. LEUKOCYTE DISTRIBUTION IN RELATION WITH BODY MASS INDEX DIAGNOSIS

Variable (%) (n=160)	Normal (n=33)	Overweight (n=75)	Obesity (n=52)	P	p (post hoc)	p [@]
Total lymphocytes	32.1 ± 10	34.3 ± 9.5	41.2 ± 11.5 ^{a,b}	0.000	0.001	0.000
Monocytes	8.6 ± 3.6	7.6 ± 2.5	7.6 ± 2.6	0.198		0.095
Granulocytes	61.1 (51.3–68.3)	57.5 (52.5–64)	53.8 (42.2–59.2) ^{a,b}	0.000	0.000	0.000
Lymphocytes T	69.5 (59.7–77.9)	73.3 (67.4–79.3)	74.3 (65.7–79.8)	0.189		0.085
Lymphocytes B	8.4 (5.9–11.5)	8.8 (6.4–12.1)	9.9 (7.1–12.7)	0.145		0.298
Lymphocytes NK	19.5 (13.2–31.8)	15.6 (11.5–20.6) ^a	14.9 (11.3–19.7) ^a	0.009	0.011	0.000
CD4 ⁺	49.4 (41.6–55.7)	50.8 (46.3–57.3)	50.3 (40.9–61.7)	0.879		0.620
CD8 ⁺	33.5 ± 10	35 ± 9.4	32.2 ± 10.8	0.319		0.407
CD4 ⁺ CD62 ⁻	29.6 ± 8.7	34 ± 10.3	35.1 ± 10.2	0.130		0.137
CD8 ⁺ CD28 ⁻	37.8 (27.5–55.4)	36.8 (26.2–51.8)	39.1 (26.2–51.8)	0.947		0.917
CD3 ⁺	69.1 (59.2–75.3)	65.9 (59.2–73.2)	65.4 (61.2–72.5)	0.955		0.760
CD3 ⁺ CD45RA ⁺	47.1 ± 12.7	46.6 ± 9.7	43.5 ± 12.9	0.473		0.340
CD3 ⁺ CD45RO ⁺	24.7 (19.7–32.7)	28.4 (23.1–38.4)	33.6 (29.4–40.6) ^a	0.004	0.003	0.032
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ CD45RO ⁺	13.4 (11.4–25)	15.6 (13–18.8)	15.5 (11–19.1)	0.752		0.226
CD4 ⁺	46 (35.8–62.2)	51.9 (43–60.9)	61.7 (56.6–69.6) ^{a,b}	0.014	0.002	0.025
CD4 ⁺ CD45RA ⁺	33.8 ± 12.9	33.9 ± 10.2	33.2 ± 13.9	0.974		0.902
CD4 ⁺ CD45RO ⁺	46.3 ± 13.1	41.7 ± 12.6	43.1 ± 12.8	0.461		0.488
CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CD45RO ⁺	16.2 (13.5–21.4)	14.8 (11.1–22.3)	13.5 (10.7–19.8)	0.810		0.771

Data are presented in media ± SD or median and interquartile range (IR).

p (post hoc): P value adjusted with Bonferroni test.

p[@], P value adjusted by sex and age.

Statistically significant values are highlighted in bold.

^aStatistically significant difference versus normal (P < 0.05).

^bStatistically significant difference versus overweight (P < 0.05).

Behavior among lymphocyte subpopulation, BMI, and visceral obesity

The relationship between lymphocyte subpopulations and BMI demonstrated that total lymphocytes increased as BMI increased, whereas granulocytes and NK lymphocytes revealed an inverse behavior (Table 3). When lymphocyte subpopulations were analyzed according to the visceral obesity, an increase in total lymphocytes was also present. In contrast, granulocytes and NK lymphocytes decreased in persons with VATI when compared with those of individuals with normal

VAT; this set of differences was statistically significant (Table 4). When the data were adjusted for gender and age, the differences were maintained (Tables 3 and 4).

However, no statistical differences were found either when the BMI and VAT effect exerted on cells with cytotoxic (CD8⁺CD28⁻) and helper (CD4⁺CD62⁻) functions were analyzed, or when the degree of association of these two variables and the presence/absence of MS were analyzed by the regression model (data not shown).

On the other hand, it was found that individuals with MS and VATI had highest levels of total lymphocytes and lowest

TABLE 4. LYMPHOCYTE DISTRIBUTION IN RELATION WITH VISCERAL OBESITY

Variable (n=168)	Normal VAT (n=75)	Hight VAT (n=93)	P	p [@]
Total lymphocytes	33.1 ± 10.3	38.6 ± 10.8 ^a	0.001	0.003
Monocytes	7.9 ± 2.9	7.6 ± 2.5	0.492	0.316
Granulocytes	60.1 (53.2–67.3)	55.4 (46.9–59.8) ^a	0.000	0.000
Lymphocytes T	71.1 (63.8–78.1)	74.5 (67–79.7)	0.265	0.075
Lymphocytes B	8.7 (6.7–11.8)	9.8 (6.5–12.6)	0.640	0.718
Lymphocytes NK	18.8 (13–25.5)	14.9 (11.3–19.7) ^a	0.011	0.001
CD4 ⁺	49.4 (39.9–55.7)	51.2 (45–60.1)	0.084	0.217
CD8 ⁺	34.3 ± 10.1	33.2 ± 9.8	0.477	0.394
CD4 ⁺ CD62 ⁻	32.1 ± 8.8	34.7 ± 10.9	0.211	0.497
CD8 ⁺ CD28 ⁻	37.4 (27–54.2)	37.1 (26.4–50.9)	0.788	0.884
CD3 ⁺	65.4 (59.5–71.9)	66.2 (59.1–75.6)	0.638	0.833
CD3 ⁺ CD45RA ⁺	47.5 ± 10.5	44.6 ± 11.5	0.215	0.503
CD3 ⁺ CD45RO ⁺	27.7 (21–32.8)	32.3 (24.9–38.8) ^a	0.010	0.048
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ CD45RO ⁺	16.1 (12.5–21.6)	15.1 (11.7–17.3)	0.129	0.131
CD4 ⁺	50.6 (40.9–63.5)	58 (49.2–62.8) ^a	0.009	0.025
CD4 ⁺ CD45RA ⁺	33.7 ± 11	33.7 ± 12.3	0.978	0.786
CD4 ⁺ CD45RO ⁺	42.9 ± 11.8	43 ± 13.5	0.988	0.640
CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CD45RO ⁺	16.7 (14.1–22.2)	13.7 (10.6–19.1)	0.094	0.106

Data are presented in media ± SD or median and interquartile range (IR).

p[@], P value adjusted by sex and age.

Statistically significant values are highlighted in bold.

^aStatistically significant difference (P < 0.05).

TABLE 5. LYMPHOCYTE DISTRIBUTION ACCORDING TO METABOLIC SYNDROME AND VISCERAL OBESITY

Variable (%) (n=157)	Without MS (n=112)			MS (n=45)		
	N VAT (n=56)	I VAT (n=56)	P	N VAT (n=13)	I VAT (n=32)	P
Total lymphocytes	34 ± 10.7	38.5 ± 11.7 ^a	0.037	29.7 ± 8.7	38.7 ± 9.2 ^a	0.005
Monocytes	7.7 ± 3	7.7 ± 2.8	0.981	9.2 ± 2	7.5 ± 1.9 ^a	0.017
Granulocytes	59.9 (53.2–65.8)	55.5 (46.9–60.4) ^a	0.001	64.8 (49–68.2)	53.5 ^a (44.8–59.3)	0.029
Lymphocytes T	71.7 (64.6–78.4)	74.5 (67.4–80)	0.645	69.5 (58.3–75.1)	74.3 (65.8–79)	0.102
Lymph. B	8.7 (6.7–12)	9.4 (6.2–12.6)	0.839	9.5 (7.2–11.9)	10.3 (7.3–12.7)	0.323
Lymph. NK	16.4 (12.5–23.3)	15.3 (11.4–19.6)	0.166	22.7 (15–34.4)	14.6 (10.7–21.5) ^a	0.007
CD4 ⁺	49.1 (38.8–56)	51.8 (44.9–58.9)	0.109	51.5 (43.8–56.3)	49.9 (45.1–62)	0.863
CD8 ⁺	34.4 ± 10	34.2 ± 10.6	0.898	35.2 ± 11.3	31.5 ± 8.3	0.228
CD4 ⁺ CD62 ⁻	31.2 ± 9.1	33.7 ± 12.5	0.342	35.1 ± 5.7	36.2 ± 7.4	0.749
CD8 ⁺ CD28 ⁻	38.2 (25–57.4)	36.3 (23.6–51.9)	0.808	36.7 (32.3–46.3)	41 (28.1–45.8)	0.950
CD3 ⁺	66.7 (59.6–72.1)	67.4 (59.4–75.7)	0.904	29.7 ± 8.7	38.7 ± 9.2	0.464
CD3 ⁺ CD45RA ⁺	44.6 ± 10	44.4 ± 11.5	0.440	49.8 ± 12.9	44.8 ± 11.9	0.320
CD3 ⁺ CD45RO ⁺	28.4 (20.3–33.3)	34.4 (26.1–41.1) ^a	0.006	24.8 (21.5–29.6)	29.6 (24.9–36.4)	0.079
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ CD45RO ⁺	17.8 (13.2–21.6)	15.3 (12.5–17.1)	0.055	9.5 (7.2–11.9)	10.3 (7.3–12.7)	0.619
CD4 ⁺	47.2 (41.9–58)	59.2 (49.2–63.4) ^a	0.011	55.2 (26.7–67.3)	58 (50.1–63.8)	0.173
CD4 ⁺ CD45RA ⁺	34.6 ± 9.7	32.2 ± 12.8	0.428	33.3 ± 14.7	36.1 ± 11.3	0.598
CD4 ⁺ CD45RO ⁺	43.6 ± 10.3	45.4 ± 14.5	0.588	38.1 ± 15.9	39 ± 10.9	0.856
CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CD45RO ⁺	16.2 (14–21.4)	13.7 (10.3–21.3)	0.284	35.1 ± 5.7	36.2 ± 7.4	0.463

Data are presented in media ± SD or median and interquartile range (IR).

Statistically significant values are highlighted in bold.

^aStatistically significant difference (*p* < 0.05).

MS, metabolic syndrome; N VAT, normal visceral adipose tissue; I VAT, increased visceral adipose tissue; Lymph. B, lymphocytes B; Lymph. NK, natural killer lymphocytes.

monocytes, granulocytes, and NK lymphocytes compared with persons with MS and normal VAT. No differences were found in helper and cytotoxic lymphocytes (Table 5).

Regarding memory cells in relation to BMI, total memory (CD3⁺CD45RO⁺) and CD4⁺ cells were increased in individuals with obesity compared with normal-weight individuals (Table 3). When the lymphocyte subpopulations were analyzed in relation to visceral obesity, total memory and CD4⁺ cells increased significantly in persons with VATI compared with individuals with normal VAT (Table 4).

Association between lymphocyte subpopulation and MS

Regarding the presence of MS in individuals, differences were not observed in the lymphocyte subsets. However, when subpopulations were compared in relation to MS and visceral obesity, it was found that persons without MS and with VATI had highest CD3⁺CD45RO⁺ and CD4⁺ percentages, compared with those without MS and with normal VAT. A trend toward diminution in CD3⁺CD45RA⁺ CD45RO⁺ was found in these same patients (Table 5).

Linear regression between metabolic state and corporal composition

Linear regression analysis adjusted for gender and age in individuals with MS revealed a negative association between VAT with monocytes and NK lymphocytes, where the increase of 1 cm² of VAT was associated with a decrease of 7% (range, 3%–11%) of monocytes and 2% (range, 0.5%–3%) of NK lymphocytes (Models 1 and 2, respectively). In relation to subcutaneous FM, a negative correlation was found with monocytes (Model 3) and NK lymphocytes (Model 4), where an increase of 1 kg of subcutaneous FM was associated with a decrease of 2% (range, 0.3%–3.0%) of monocytes and 0.5% (range, 0.1%–1.0%) of NK lymphocytes. Finally, a negative association was found between SMM with monocytes (Model 5) and with NK lymphocytes (Model 6). In this case, an increase of 1 kg of SMM was associated with a decrease of 2% (range, 0.7%–3%) of monocytes and 1% (range, 0.3%–1.0%) of NK lymphocytes (Table 6). With regard to memory cells, no statistically significant association was found with any body variable.

TABLE 6. LINEAR REGRESSION BETWEEN LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS AND BODY COMPOSITION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Model	Variables	B	I.C. 95%	P
1	VAT versus Monocytes	-7.118	-11.5 to -2.8	0.002
2	VAT versus Lymph. NK	-1.683	-2.994 to -0.373	0.013
3	FM versus Monocytes	-1.516	-2.712 to -0.312	0.015
4	FM versus Lymph. NK	-0.499	-0.882 to -0.116	0.013
5	SMM versus Monocytes	-1.725	-2.748 to -0.701	0.002
6	SMM versus Lymph. NK	-0.613	-0.937 to -0.324	0.000

Statistically significant values are highlighted in bold.

VAT, visceral adipose tissue; FM, fat mass; SMM, skeletal muscle mass; Lymph NK, natural killer lymphocytes.

When patients with MS and VATI were analyzed under linear regression models (adjusted for gender and age) to establish a possible relationship between these lymphocyte subpopulations and body composition variables, no association was found between monocytes and NK lymphocytes with FM. In contrast, when SMM was analyzed, a negative relation with monocytes was observed, in which an increase of 1 kg of SMM was associated with a decrease of 1.5% of monocytes (range, 0.3%–3.0%) in persons with MS and VATI ($P < 0.017$) (data not shown).

Discussion

Obesity leads to immunophenotypic alterations at the level of adipose and systemic tissues, caused by excessive and inappropriate activation of the immune system, which plays an important role in the pathogenesis and exacerbation of the metabolic abnormalities of obesity, most notably insulin resistance, dyslipidemias, and MS.^{3,9,10,25,26}

In the present study, it was found that persons with obesity and increased VAT had highest levels of lipids and presence of MS. Nevertheless, a low percentage of the study population with obesity did not present alterations in the variables studied, while some persons with normal weight did show metabolic alterations. These data are in agreement with studies that have suggested that 10%–40% of individuals with obesity are metabolically healthy.^{12,27,28} It has also been observed that individuals with normal weight have metabolic abnormalities.^{12,27,28}

In addition to the metabolic aspects, some immune cells (monocytes, neutrophils, T cells, B cells, among others) have been analyzed, which are directly correlated with the degree of metabolic dysfunction in patients with obesity.^{29–31} In the present investigation, we observed that total lymphocytes, CD4⁺, and total memory cells (CD3⁺CD45RO⁺) were increased in persons with obesity and VATI, while granulocytes and NK lymphocytes exhibited decreased values compared with those of patients with normal weight and normal VAT. Some studies have reported decreased NK³² and increased total lymphocytes,¹⁸ similar to those reported in this study.

It has been mentioned that chronic inflammation states are associated with the presence of MS.³¹ In this regard, the present study analyzed the association between the presence of MS with different lymphocyte subpopulations, without any relation found. However, when both MS and VAT variables were analyzed, total lymphocytes were found to increase and granulocytes to decrease in persons with VATI compared with persons with normal VAT, both in individuals with and without MS. These data indicate that, for total lymphocytes and granulocytes, the presence of VAT appears to be the primary factor that influences changes in both types of cells at the peripheral blood level.

Some authors have pointed out that during early stages of obesity, total lymphocytes play an important role in the development of MS, even when their co-morbidities are not present. It has been suggested that lymphocytes could be key cells in the initiation of morbidities associated with obesity.¹⁸ This possibility is supported in the present study by the fact that lymphocytes increased in patients who did not yet have MS but who did have VATI.

Based on these results, it can be hypothesized that total lymphocytes are increased in peripheral blood to amplify the

inflammatory response in patients with obesity. The inflammatory response is a normal reaction of the organism to “foreign” pathogens, which is noted, in the case of obesity, in the participation of some “antigens” such as fatty acids and the release of molecules by the death of adipocytes, among others. This phenomenon has been termed by some authors as “altered antigen presentation.”²⁶

Otherwise, granulocytes are formed at a greater proportion by neutrophils, which are effector cells in the acute inflammatory response and which are recruited immediately from the blood at the sites of damage. This function is maintained during the inflammatory process of obesity.^{1,33,34}

In contrast, monocytes and NK lymphocytes were found to be decreased in persons with VATI and MS. Several studies have found that individuals with obesity have decreased NK lymphocytes in peripheral blood.^{32,35} On the other hand, monocytes have been found to be both increased¹⁸ and decreased³⁶ in individuals with obesity and MS.

NK cells play an important role in controlling polarization into an activated phenotype of macrophages and inflammation in the VAT, regulating local and systemic insulin resistance, thus the presence of MS.³⁷ Monocytes and NK cells have even been attributed a predominant role in metabolic alterations associated with obesity and MS.³⁷

The present study suggests that monocytes and NK cells could be decreased in the peripheral blood in patients with increased VAT and SM, since they may be found in the AT supporting the inflammatory process. In relation to the differential behavior in leukocyte mobilization between VAT and peripheral blood, it has been observed that the Treg cells of patients with obesity were found at a higher proportion in VAT than in peripheral blood.¹⁹

In this work, the cytotoxic and helper cells were analyzed without our finding any difference among the study groups. Moreover, CD3⁺CD45RO⁺ and CD4⁺ cells were found to be increased in individuals without MS and with VATI. This phenomenon could reflect what some authors have pointed out about the proliferation and activation capacity of memory cells, making evident the high degree of chronic adaptive immune activation in these patients.^{26,38}

It was also found that CD3⁺ virgin cells (CD45RA⁺) showed a tendency to decrease as the BMI increased or as the VATI. This behavior can be compared with that of older adults, who present a progressive reduction in the number and proportion of virgin cells and a concomitant increase in memory and senescent cells, which has been related to a progressive decrease in the function of the immune system and the increased prevalence of infectious diseases.³⁹ In addition, certain other studies have mentioned percentages of body fat as related to the presence of senescent T lymphocytes.^{40,41}

Finally, it was recently observed that, in addition to VAT, other tissues are inflamed, such as skeletal muscle, which also participates in the immunometabolic changes of persons with obesity.^{16,42–44} It has been reported that SMM possess an immune cell phenotype similar to that present in VAT, to what has been denominated “adiposopathy.”⁴⁴ In this regard, in the present study, we observed a negative correlation between SMM and the monocyte in individuals with MS and VATI, which could indicate that the higher SMM in these individuals, the greater the probability of monocyte infiltration occurring and the greater likelihood of the percentage at the peripheral level to be smaller, which

would be related to the increase of the inflammatory process and the presence of metabolic alterations such as MS. In this manner, the involvement of this tissue in the inflammatory process triggered by visceral obesity returns to importance, reaffirming what other authors have mentioned with respect to the participation of nonlymphoid tissues in chronic systemic inflammation in obesity.

In other studies, it was found that in SMM, the content of macrophages is strongly associated with BMI, exhibiting higher values in individuals with obesity. This has led to thinking that these cells could secrete proinflammatory mediators that contribute to the low-level chronic inflammation state at the systemic level.^{42,44}

The strength of the present study is to contribute to knowledge on the association between VAT, SMM tissue, and the presence of co-morbidities such as MS with peripheral immune cells (lymphocytes and memory cells), in obesity inflammatory process. One of the limitations was not being able to include other inflammation variables such as adipocytokines, cytokines, or acute-phase proteins.

Conclusions

In the present study with young adults, significant changes were detected in the subpopulations of lymphocytes, suggesting that weight gain, and SMM and VAT accumulation cause immunological changes at the peripheral level. Changes in immune cells may reflect adipose inflammation.

The behavior of the memory, cytotoxic, and helper cells in the present study could reflect the chronic inflammatory process at the peripheral level and contribute to the presence of alterations and metabolic diseases such as MS. It is important to continue these studies to understand the effects of peripheral immune cells on systemic metabolism.

Acknowledgments

The authors thank Ms. María Magdalena Rodríguez-Magallanes at the Unit of Nutrition, Body Composition, and Energy Expenditure of the UAM-Xochimilco for facilitating the installation and the equipment to perform the measurements and the biochemical analysis. The authors thank Mr. Cesar Iván Ayala-Guzmán for his collaboration in carrying out measurements for the densitometry technique. The authors also thank Dr. Héctor E. Nájera-Catalán for statistical support, as well as CONACYT for the scholarship awarded to MSc Carmen Paulina Rodríguez-López (302016).

Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

References

- Huh J, Park Y, Ham M, et al. Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Mol Cells* 2014;37:365–371.
- Seijkens T, Kusters P, Chatzigeorgiou A, et al. Immune cell crosstalk in obesity: A key role for costimulation?. *Diabetes* 2014;63:3982–3991.
- Al Haj Ahmad RM, Al-Domi HA. Complement 3 serum levels as a pro-inflammatory biomarker for insulin resistance in obesity. *Diabetes Metab Syndr* 2017;11:S229–S232.
- Conroy MJ, Galvin KC, Doyle SL, et al. Parallel profiles of inflammatory and effector memory T cells in visceral fat and liver of obesity-associated cancer patients. *Inflammation* 2016;39:1729–1736.
- Fucho R, Casals N, Serra D, et al. Ceramides and mitochondrial fatty acid oxidation in obesity. *FASEB J* 2017;31:1263–1272.
- Cavallari JF, Denou E, Foley KP, et al. Different Th17 immunity in gut, liver, and adipose tissues during obesity: The role of diet, genetics, and microbes. *Gut Microbes* 2016;7:82–89.
- Notarnicola M, Tutino V, Tafaro A, et al. Dietary olive oil induces cannabinoid CB2 receptor expression in adipose tissue of ApcMin/+ transgenic mice. *Nutr Healthy Aging* 2016;4:73–80.
- Shirakawa K, Yan X, Shinmura K, et al. Obesity accelerates T cell senescence in murine visceral adipose tissue. *J Clin Invest* 2016;126:4626–4639.
- Magrone T, Jirillo E, Spagnoletta A, et al. Immune profile of obese people and in vitro effects of red grape polyphenols on peripheral blood mononuclear cells. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:9210862.
- Krishna KB, Stefanovic-Racic M, Dedousis N, et al. Similar degrees of obesity induced by diet or aging cause strikingly different immunologic and metabolic outcomes. *Physiol Rep* 2016;4:pii: e12708.
- Maioli TU, Goncalves JL, Miranda MC, et al. High sugar and butter (HSB) diet induces obesity and metabolic syndrome with decrease in regulatory T cells in adipose tissue of mice. *Inflamm Res* 2016;65:169–178.
- Pandolfi JB, Ferraro AA, Sananez I, et al. ATP-Induced inflammation drives tissue-resident Th17 cells in metabolically unhealthy obesity. *J Immunol* 2016;196:3287–3296.
- Canello R, Henegar C, Viguier N, et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* 2005;54:2277–2286.
- O'Rourke RW, White AE, Metcalf MD, et al. Hypoxia-induced inflammatory cytokine secretion in human adipose tissue stromovascular cells. *Diabetologia* 2011;54:1480–1490.
- Anderson EK, Gutierrez DA, Kennedy A, et al. Weight cycling increases T-cell accumulation in adipose tissue and impairs systemic glucose tolerance. *Diabetes* 2013;62:3180–3188.
- Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;105:141–150.
- Deiuliis J, Shah Z, Shah N, et al. Visceral adipose inflammation in obesity is associated with critical alterations in tregulatory cell numbers. *PLoS One* 2011;6:e16376.
- Ryder E, Diez-Ewald M, Mosquera J, et al. Association of obesity with leukocyte count in obese individuals without metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr* 2014;8:197–204.
- Donninelli G, Del Cornó M, Pierdominici M, et al. Distinct blood and visceral adipose tissue regulatory T cell and innate lymphocyte profiles characterize obesity and colorectal cancer. *Front Immunol* 2017;8(643):1–11.
- Marfell-Jones M. International Society for the Advancement of Kyneanthropometry I. Girths 2006. Available at: www.google.com.mx/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKewjBtP7Xiu7VAhXBCPYKHfkPAw8QFggpMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ceap.br%2F

- material%2FMAT17032011184632.pdf&usg=AFQjCNEmHO9AvHGFIvnotz0AvxiYsHi7Tw accessed July, 2017.
21. Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO). 10 datos sobre la obesidad. 2015. Available at: www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/ accessed July, 2017.
 22. López A, Pérez R. Nutrition and metabolic syndrome. *Nutrición Clínica* 2012;32:92–97.
 23. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* 2009;15:914–920.
 24. Durrer C, Francois ME, Neudorf H, et al. Acute high-intensity interval exercise reduces human monocyte toll-like receptor 2 expression in type 2 diabetes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2017;31:R529–R538.
 25. Wieser V, Adolph TE, Grandner C, et al. Adipose type I interferon signalling protects against metabolic dysfunction. *Gut* 2018;67:157–165.
 26. Mauro C, Smith J, Cucchi D, et al. Obesity-induced metabolic stress leads to biased effector memory CD4+ T cell differentiation via PI3K p110delta-Akt-mediated signals. *Cell Metab* 2017;25:593–609.
 27. Fabbrini E, Cella M, McCartney SA, et al. Association between specific adipose tissue CD4+ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals. *Gastroenterology* 2013;145:366–374.
 28. Patel P, Abate N. Body fat distribution and insulin resistance. *Nutrients* 2013;5:2019–2027.
 29. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002;420:333–336.
 30. Pal M, Wunderlich CM, Spohn G, et al. Alteration of JNK-1 signaling in skeletal muscle fails to affect glucose homeostasis and obesity-associated insulin resistance in mice. *PLoS One* 2013;8:e54247.
 31. Patel MS, Miranda-Nieves D, Chen J, et al. Targeting P-selectin glycoprotein ligand-1/P-selectin interactions as a novel therapy for metabolic syndrome. *Transl Res* 2017;183:1–13.
 32. Lynch LA, O'Connell JM, Kwasnik AK, et al. Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patient? *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:601–605.
 33. Talukdar S, Oh da Y, Bandyopadhyay G, et al. Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nat Med* 2012;18:1407–1412.
 34. Kredel LI, Siegmund B. Adipose-tissue and intestinal inflammation—Visceral obesity and creeping fat. *Front Immunol* 2014;5:462.
 35. Duffaut C, Zakaroff-Girard A, Bourlier V, et al. Interplay between human adipocytes and T lymphocytes in obesity: CCL20 as an adipochemokine and T lymphocytes as lipogenic modulators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:1608–1614.
 36. Simar D, Versteyhe S, Donkin I, et al. DNA methylation is altered in B and NK lymphocytes in obese and type 2 diabetic human. *Metabolism* 2014;63:1188–1197.
 37. Lee BC, Kim MS, Pae M, et al. Adipose natural killer cells regulate adipose tissue macrophages to promote insulin resistance in obesity. *Cell Metab* 2016;23:685–698.
 38. Olson NC, Doyle MF, de Boer IH, et al. Associations of circulating lymphocyte subpopulations with type 2 diabetes: Cross-sectional results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *PLoS One* 2015;10:e0139962.
 39. Spielmann G, McFarlin BK, O'Connor DP, et al. Aerobic fitness is associated with lower proportions of senescent blood T-cells in man. *Brain Behav Immun* 2011;25:1521–1529.
 40. Tchkonja T, Morbeck DE, Von Zglinicki T, et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell* 2010;9:667–684.
 41. Brown FF, Bigley AB, Sherry C, et al. Training status and sex influence on senescent T-lymphocyte redistribution in response to acute maximal exercise. *Brain Behav Immun* 2014;39:152–159.
 42. Tam CS, Sparks LM, Johannsen DL, et al. Low macrophage accumulation in skeletal muscle of obese type 2 diabetics and elderly subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1530–1533.
 43. Marette A, Liu Y, Sweeney G. Skeletal muscle glucose metabolism and inflammation in the development of the metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2014;15:299–305.
 44. Khan IM, Perrard XY, Brunner G, et al. Intermuscular and perimuscular fat expansion in obesity correlates with skeletal muscle T cell and macrophage infiltration and insulin resistance. *Int J Obes (Lond)* 2015;39:1607–1618.

Address correspondence to:

Oralia Nájera-Medina, PhD

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento de Atención a la Salud

Universidad Autónoma Metropolitana –Xochimilco

Calz. del Hueso 1100

Col Villa Quietud

Ciudad de México CP. 14339

CDMX

México

E-mail: onajera@correo.xoc.uam.mx



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

No. 00113

Matricula: 2133801968

IMPACTO DE UNA INTERVENCIÓN SOBRE ALGUNOS PARÁMETROS DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON SOBREPESO U OBESIDAD CON O SIN SINDROME METABÓLICO.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 13:00 horas del día 23 del mes de septiembre del año 2019 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. FRANCISCO JAVIER ALARCON AGUILAR
 DR. RAFAEL BOJALIL PARRA
 DR. JULIO CESAR ALMANZA PEREZ
 DRA. MARIA CRISTINA GONZALEZ TORRES

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretaria la última, se reunieron a la presentación de la Disertación Pública cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

DOCTORA EN BIOLOGIA EXPERIMENTAL
 DE: CARMEN PAULINA RODRIGUEZ LOPEZ

y de acuerdo con el artículo 78 fracción IV del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

APROBAR

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



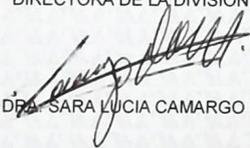

CARMEN PAULINA RODRIGUEZ LOPEZ
ALUMNA

REVISÓ



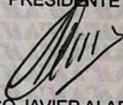
MTRA. ROSALIA FERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTORA DE LA DIVISIÓN DE CBS



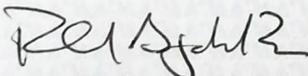
DRA. SARA LUCIA CAMARGO RICALDE

PRESIDENTE



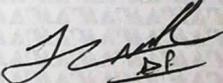
DR. FRANCISCO JAVIER ALARCON AGUILAR

VOCAL



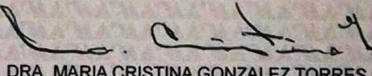
DR. RAFAEL BOJALIL PARRA

VOCAL



DR. JULIO CESAR ALMANZA PEREZ

SECRETARIA



DRA. MARIA CRISTINA GONZALEZ TORRES