



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**EFFECTOS DE LA OBESIDAD MÓRBIDA SOBRE
EL METABOLISMO Y EL TEJIDO ADIPOSEO:
BENEFICIOS A UN AÑO DE LA CIRUGÍA
BARIÁTRICA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

ALEJANDRA HERNÁNDEZ ROJAS



MÉXICO, CD. MX.

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: EUCLIDES AVILA CHÁVEZ
VOCAL: Profesora: LAURA CARMONA SALAZAR
SECRETARIO: Profesora: CLAUDIA JANET BAUTISTA CARBAJAL
1er. SUPLENTE: Profesora: CAROLINA GUZMÁN ARRIAGA
2° SUPLENTE: Profesora: ELENA ZAMBRANO GONZÁLEZ

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN (INCMNSZ), DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN.

ASESOR DEL TEMA:

DRA. CLAUDIA JANET BAUTISTA CARBAJAL

SUPERVISOR TÉCNICO:

DRA. ELENA ZAMBRANO GONZÁLEZ

SUSTENTANTE:

ALEJANDRA HERNÁNDEZ ROJAS

Esta tesis fue realizada en el Departamento de Biología de la Reproducción, en colaboración con el Departamento de Endocrinología y Metabolismo de Lípidos y el Departamento de Cirugía Endocrina y Laparoscópica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Este trabajo fue financiado por European Association for the Study of Diabetes EASD, No. (DIA 1076BIS 15 16 2) con nombre de proyecto "Aplicación de la biología de sistemas al estudio de la obesidad mórbida".

ÍNDICE

1. RESUMEN	6
2. INTRODUCCIÓN	7
2.1. Antecedentes	7
2.2. Definición de obesidad	7
2.3. Clasificación de la obesidad	8
2.4. Factores que contribuyen a la epidemia de la obesidad	9
2.5. Panorama de la obesidad a nivel mundial.....	12
2.6. Panorama de la obesidad en México	14
2.7. Complicaciones asociadas a la obesidad.....	16
2.8. Costos económicos y sociales de la obesidad	19
2.9. Tratamiento de la obesidad.....	20
2.10. Bypass gástrico.....	24
2.11. Estudios epidemiológicos	28
2.12. Obesidad y tejido adiposo.....	31
2.13. Estudio y análisis del tejido adiposo en la obesidad	33
3. JUSTIFICACIÓN	36
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	37
5. HIPÓTESIS.....	38
6. OBJETIVOS	39
6.1. OBJETIVO GENERAL	39
6.2. OBJETIVOS PARTICULARES.....	39
7. MATERIALES Y MÉTODOS	40
7.1. Grupos de estudio	40
7.2. Análisis antropométricos	41
7.3. Toma de muestra sanguínea y obtención de suero	42
7.4. Parámetros bioquímicos.....	42
7.5. Determinación de leptina.....	45
7.6. Obtención de las muestras de tejido adiposo.....	46
7.7. Preparación de las muestras de tejido adiposo.....	47
7.8. Análisis microscópico	49

7.9. Análisis estadístico.....	50
8. RESULTADOS.....	54
8.1. Hombres.....	54
8.2. Mujeres	65
9. DISCUSIÓN	76
10. CONCLUSIÓN.....	86
11. PERSPECTIVAS	87
12. ANEXO	88
13. REFERENCIAS	92
14. TRABAJOS RELACIONADOS	98

1. RESUMEN

Introducción. México ocupa en obesidad a nivel mundial el 2° lugar en adultos y el 1° lugar en niños en etapa preescolar. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, el 3% de la población padece obesidad mórbida (Índice de Masa Corporal = IMC \geq 40 kg/m²). Debido a esto, las Instituciones de Salud Pública han tenido que implementar alternativas para prevenir el incremento de este padecimiento, una de ellas es la cirugía bariátrica, opción efectiva para lograr pérdida de peso en estos pacientes, restablecer los parámetros bioquímicos y mejorar las comorbilidades asociadas a este trastorno. Existen pocos estudios que detallan la dinámica del tejido adiposo en la obesidad y son aún menos aquellos que describen los cambios a nivel celular después de un año de la cirugía bariátrica. **Objetivo.** Estudiar los parámetros antropométricos, bioquímicos y la relación con el tamaño de los adipocitos tanto de hombres como de mujeres con obesidad mórbida, así como el impacto positivo, a un año de la cirugía bariátrica, sobre estos parámetros y compararlos con los de sujetos control. **Métodos.** *Criterios de inclusión.* Pacientes candidatos a cirugía bariátrica para el tratamiento de la obesidad mórbida con IMC $>$ 40 kg/m², en los que hayan fracasado los intentos previos de pérdida de peso mediante tratamiento convencional (fármacos, dieta y ejercicio). Previo consentimiento informado fueron reclutados hombres y mujeres los cuales fueron asignados en los siguientes grupos: control (CTR, IMC $<$ 25 kg/m²), obeso (OB, IMC $>$ 35 kg/m²) e intervenido un año después de la cirugía (Ob-INT), n= 10 por grupo y sexo. Se documentaron los rasgos antropométricos (peso e IMC) y se determinó glucosa, colesterol, triacilglicéridos y leptina en suero. Se obtuvieron biopsias de tejido adiposo subcutáneo las cuales fueron incluidas en parafina, cortadas a 5 μ m y teñidas con hematoxilina y eosina para obtener 50 microfotografías por paciente en diferentes campos al azar, a partir de las cuales se determinó el área de 250 adipocitos y se calculó el diámetro de los mismos, los datos fueron ajustados a la función de densidad de probabilidad gamma y se determinó la distribución y frecuencia acumulada del tamaño del adipocito. Se empleó la prueba estadística Kruskal-Wallis ANOVA de una vía en rangos seguido de la prueba de comparación múltiple de Dunn's y la prueba de bondad de ajuste por Kolmogorov-Smirnov para dos muestras estadísticas. **Resultados.** El peso, IMC, la glucosa y la leptina fue mayor en el grupo OB comparado con el CTR después de un año, la intervención disminuyó estos parámetros a valores similares a los del CTR tanto en hombres como en mujeres, la concentración de triacilglicéridos se mantuvo sin cambios en los hombres mientras que en mujeres disminuyó en el grupo Ob-INT comparado con el OB y finalmente el colesterol no cambió entre grupos y entre sexos. Tanto el diámetro como el área de los adipocitos fue mayor en el grupo OB respecto de los demás grupos, sin embargo la intervención redujo parcialmente el tamaño en hombres y en mujeres disminuyó significativamente sin mostrar cambios con respecto al CTR. La frecuencia de distribución del tamaño del adipocito mostró ser asimétrica sesgada a la derecha en todos los casos y se ajustó a la función de distribución gamma en los hombres, no así en las mujeres de los grupos OB y Ob-INT. **Conclusión.** La pérdida de peso después de un año de la cirugía bariátrica logró una disminución en el tamaño de los adipocitos, este cambio se relacionó directamente con mejoras en el perfil metabólico, disminuyendo así el riesgo de desarrollar comorbilidades a largo plazo.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Antecedentes

México es un país que experimenta una transición epidemiológica definida por un cambio significativo en las condiciones socioeconómicas y la urbanización, lo cual impacta directamente en la alimentación y el estilo de vida de la población. Estos cambios se han asociado con el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles relacionadas con la nutrición, destacando por su importancia y frecuencia el sobrepeso y la obesidad (Barquera, 2007).

La obesidad genera muchos problemas de salud que ponen en riesgo la vida (Kopelman, 2000). Los costos de tratamiento y cuidado de las enfermedades derivadas de dicha patología incrementan los gastos en nuestro actual sistema de Salud y en conjunto con los efectos de la obesidad sobre la productividad laboral, el desempeño escolar y el desarrollo económico, hacen que la atención a este problema de gran magnitud sea prioritaria con el objetivo principal de contribuir a controlar esta epidemia que afecta en diferentes etapas de la vida.

2.2. Definición de obesidad

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) la obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa, es una enfermedad crónica multifactorial compleja que se desarrolla por la interacción del genotipo y el medio ambiente (Daza, 2002). Hoy sabemos por la Asociación Internacional de Estudios de la Obesidad que hay aproximadamente 1400 millones de adultos con sobrepeso y 500 millones con obesidad. Esta se caracteriza por un ingesta de calorías superior a la requerida y un menor gasto de energía, debido a que el individuo tiene alta disponibilidad y accesibilidad a alimentos con alto contenido energético, como son las bebidas azucaradas, comidas con concentraciones elevadas de grasa que asociado a la inactividad física y el sedentarismo (Rivera-Dommarco, 2012), resultan en aumento del tamaño y número de los adipocitos así como en mayor ganancia de peso.

2.3. Clasificación de la obesidad

La clasificación de la obesidad permite identificar a aquellos sujetos con mayor riesgo de mortalidad (Rivera-Dommarco, 2012) y a aquellos en los que una intervención oportuna puede prevenir el desarrollo de comorbilidades.

En la práctica clínica, el indicador más común que se utiliza para estimar el exceso de peso es el índice de masa corporal (IMC), que se obtiene de dividir el peso en kilogramos y la talla en metros elevada al cuadrado. Usando este indicador, la OMS y la Secretaría de Salud, tomando en cuenta la talla de la población mexicana, ha propuesto una clasificación para definir el sobrepeso y la obesidad con base en valores de IMC (Tabla 1). De acuerdo con esta clasificación, es considerado obeso aquel que en términos cuantitativos muestre un IMC de 30 kg/m² o mayor a este (Figura 1) (WHO, 1995).

Tabla 1. Clasificación de la obesidad por IMC, de acuerdo con la OMS y la norma oficial mexicana (NOM 008-SSA3-2010) (Rivera-Dommarco, 2012).

Clasificación	IMC (Fuente)	
	OMS	NOM
Bajo peso	< 18.5	–
Normal	18.5 - 24.9	–
Sobrepeso	25.0 - 29.9	>25.0 - 29.9 en población general o ≥ 23 y <25 en adultos de baja talla ^a
Obesidad Grado I	30.0 - 34.9	≥ 30 en población general o ≥ 25 en adultos de baja talla ^a
Obesidad Grado II	35.0 - 39.9	–
Obesidad Grado III (Obesidad mórbida)	> 40.0	–

^a Baja talla = estatura menor a 1.50 metros en la mujer adulta y menor de 1.60 metros para el hombre adulto.

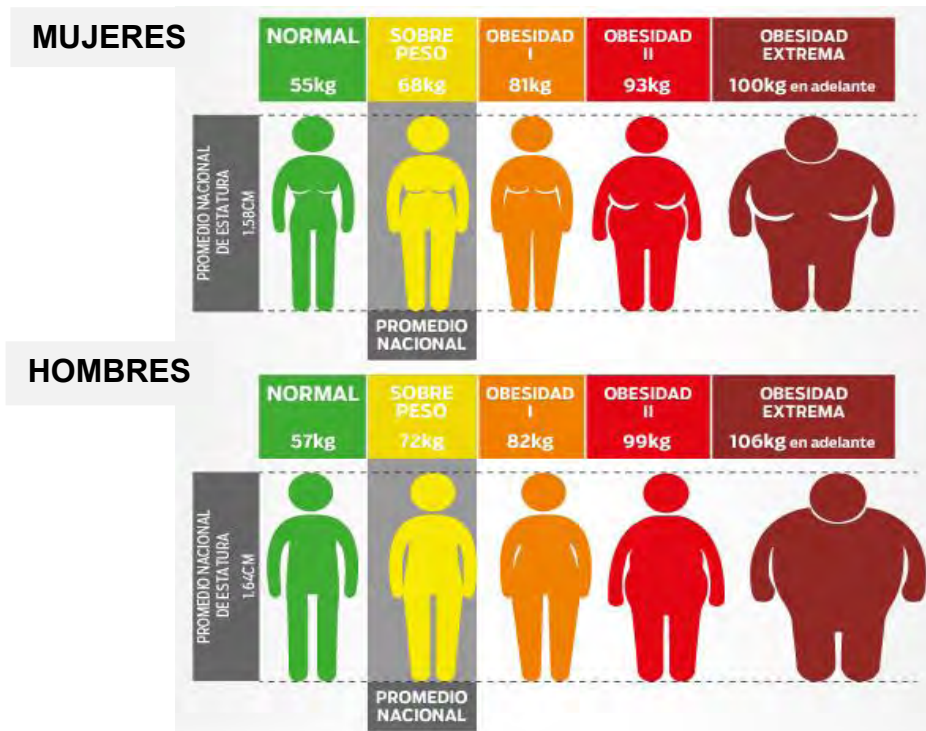


Figura 1. Grados de obesidad con base en peso y altura promedio de los mexicanos. Adaptado de Sánchez, 2016.

2.4. Factores que contribuyen a la epidemia de la obesidad

Durante las últimas décadas se han identificado distintos factores que contribuyen a la propagación y desarrollo de la obesidad. Dichos factores involucran tanto causas genéticas como ambientales y se conoce que ocurren a nivel mundial, tanto en países desarrollados, como en vías de desarrollo. La identificación de algunos de estos factores permite entender la etiología de esta enfermedad, mientras que la caracterización de otros contribuye a la creación de soluciones para prevenir el aumento en la incidencia de esta epidemia.

Dentro de estos factores describiremos los de mayor importancia por la asociación positiva que tienen en el desarrollo de esta patología.

2.4.1. Epigenética

En los últimos años, la identificación de variantes genéticas y factores ambientales que contribuyen a regular la expresión de genes resulta ser la mejor herramienta para explicar la patología de distintas enfermedades.

Un tipo de alteraciones que afectan al desarrollo de la obesidad y al síndrome metabólico en la edad adulta lo conforman los cambios en el patrón epigenético (Marti, 2008). Existe evidencia de que las personas obesas tienen un patrón de marcas epigenéticas diferentes a la de los individuos no obesos (Milagro, 2013).

El término epigenética se refiere a aquellos patrones hereditarios de la expresión de genes que se mantienen estables mediante mitosis o meiosis y que no implican cambios en la secuencia del DNA. Las principales modificaciones en el patrón epigenético son causados por la metilación del DNA y la modificación de histonas.

Numerosos estudios han demostrado que la alimentación puede influir en estos patrones de metilación del DNA y en el desarrollo de enfermedades en la vida adulta. Por tanto, las alteraciones epigenéticas pueden ser debidas a la alimentación peri y posnatal, al ambiente intrauterino y a las condiciones del medio ambiente (Marti, 2008).

Experimentos llevados a cabo en ratas, reportan que los animales descendientes de progenitores que consumieron dietas ricas en grasas presentaron mayores concentraciones de leptina e insulina plasmática en comparación con los descendientes de progenitores que seguían una dieta control (Wu, 2006), así como, incremento de peso, trigliceridemia y aumento en el índice de adiposidad desde edades tempranas y que se acentúan con la edad (Zambrano et al., 2010). Por otra parte, en ratones se ha observado que la restricción calórica durante el embarazo puede favorecer el desarrollo de la obesidad en la edad adulta de la progenie (Bellinger, 2004; Ozanne, 2004).

Estudios epidemiológicos en seres humanos determinaron que el momento de la exposición a la restricción definía el tipo de cambio epigenético que ocurría en la descendencia, si esta fuera en el primer trimestre de la gestación, estos individuos nacían con normo-peso pero presentaban un mayor riesgo de obesidad abdominal a los 19 años en comparación con aquellos que estuvieron expuestos en el último trimestre

de la gestación, los cuales tenían menor peso para su edad (Ravelli, 1976). Años después, a la edad de 50 años, esta tendencia se mantenía ya que los sujetos expuestos a la hambruna en la gestación temprana presentaban mayor peso corporal, IMC y circunferencia de cintura (Ravelli, 1999). Esta información fue obtenida de cohortes de individuos expuestos a retos que sucedieron en el medio ambiente como lo fue la segunda guerra mundial y la exposición a la hambruna durante el invierno de 1944-45 en Holanda, lo cual ayudó a establecer una asociación entre las condiciones ambientales y el desarrollo de enfermedades en la vida adulta de la progenie.

2.4.2. Sociedad y ambiente

La obesidad durante siglos fue vista como sinónimo de belleza, salud, riqueza, felicidad e incluso hasta fertilidad; en tanto que la delgadez significaba hambre, enfermedad y pobreza. Con el paso de los años, la obesidad se ha convertido en un problema de salud pública. Los cambios socioeconómicos, sociales y demográficos han provocado modificaciones en la dieta y en el estilo de vida que han afectado los estereotipos en sociedad, dando como resultado que aquellos individuos obesos sean discriminados, haciéndolos más propensos a sufrir problemas emocionales y psicológicos los cuales perjudican su rendimiento académico y laboral (Guzmán, 2010).

Actualmente nuestra sociedad vive en un ambiente que condiciona la obesidad, pues contiene fuertes elementos que simultáneamente promueven la sobrealimentación y el sedentarismo (Unikel, 2012).

Existen diversos factores que contribuyen a la creación de este ambiente obesogénico, entre los cuales se encuentran el fácil acceso a alimentos de bajo costo y con alto contenido calórico, el incremento en el costo de frutas y verduras y otros alimentos con mayor valor nutrimental, la creciente cantidad de restaurantes de comida rápida, el incremento de la publicidad sobre alimentos no nutritivos, el aumento en el tamaño de los envases de las bebidas azucaradas, el incremento en las porciones de alimentos que consumimos, la poca actividad física diaria, la actividad laboral mayoritariamente sedentaria, la creciente dependencia a la tecnología (Valladares-Salgado, 2014) y el estrés.

Todos estos factores son resultado de la constante urbanización e influyen en mayor o menor medida tanto en niños como en adultos de todos los niveles socioeconómicos condicionando nuevas costumbres de vida. A pesar de que existen trabajos en conjunto que tratan de mejorar este ambiente, no se han encontrado hasta el momento un completo balance entre la sociedad, las dependencias de gobierno y el sector salud, que permita disminuir esta creciente epidemia de obesidad.

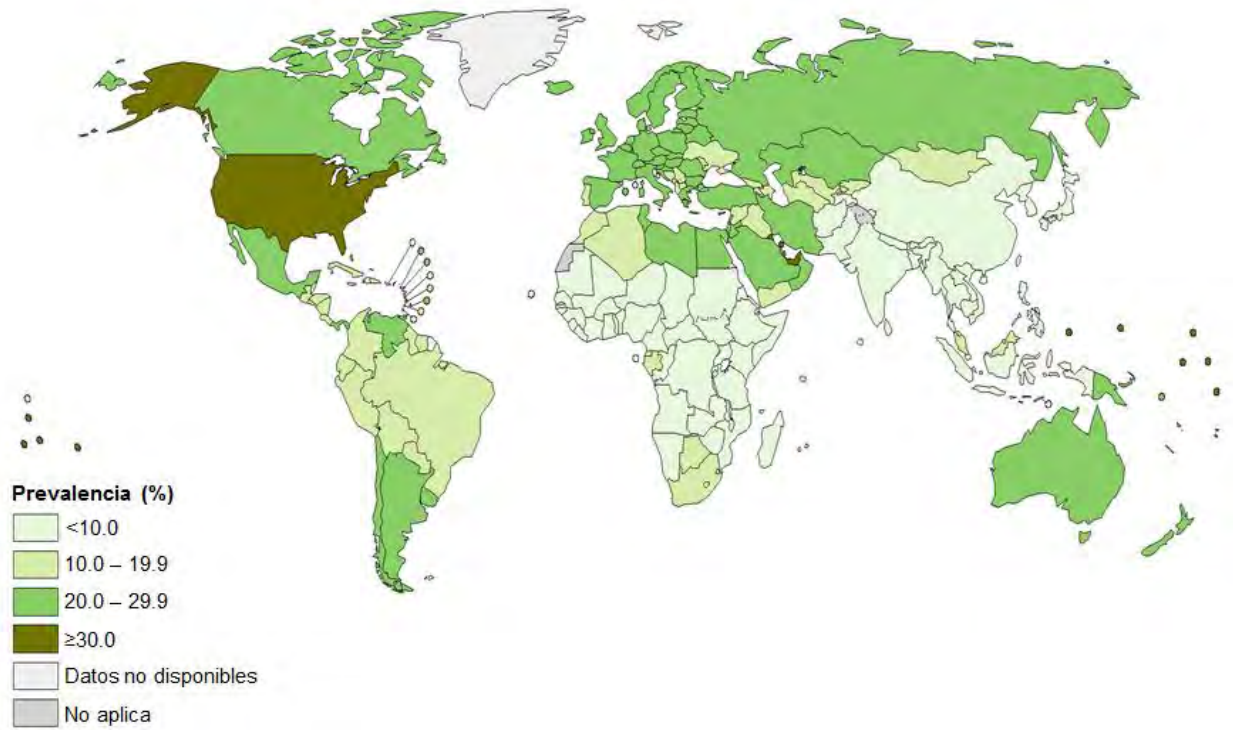
2.5. Panorama de la obesidad a nivel mundial

La obesidad es un problema de salud pública mundial y el creciente número de individuos que la padecen ha ocasionado que sea descrita como una pandemia global. De acuerdo con los datos de la Asociación Internacional de Estudios de la Obesidad (IASO, por sus siglas en inglés) se estima que aproximadamente 1 400 millones de adultos tienen actualmente sobrepeso y otros 500 millones son obesos (Secretaría de Salud, 2013), por lo cual la OMS y otras organizaciones y gobiernos han reconocido la necesidad de considerar a la obesidad como un problema de primera instancia ya que las enfermedades derivadas de esta ya son la primera causa de muerte en el mundo.

De acuerdo con la OMS en el 2014, el 39% de los adultos mayores de 18 años tenían sobrepeso y el 13% eran obesos.

Con respecto a la distribución geográfica de sobrepeso y obesidad fue mayor en el continente americano y más baja en el suroeste del continente asiático. En América y Europa entre el 20 y el 25% de las mujeres presentan sobrepeso, mientras que entre el 24 y 30% son obesas. De acuerdo con los datos arrojados por la OMS, las mujeres tienen más probabilidades de padecer obesidad que los hombres y esta probabilidad es casi el doble en África, Mediterráneo Oriental y Asia Sudoriental. La OMS también reporta que en el 2014, la prevalencia del sobrepeso en los países desarrollados fue más del doble que la de los países no desarrollados o en vías de desarrollo. Para la obesidad, la prevalencia global es más de cuatro veces mayor en los países desarrollados en comparación con los países no desarrollados (Figura 2).

Hombres



Mujeres

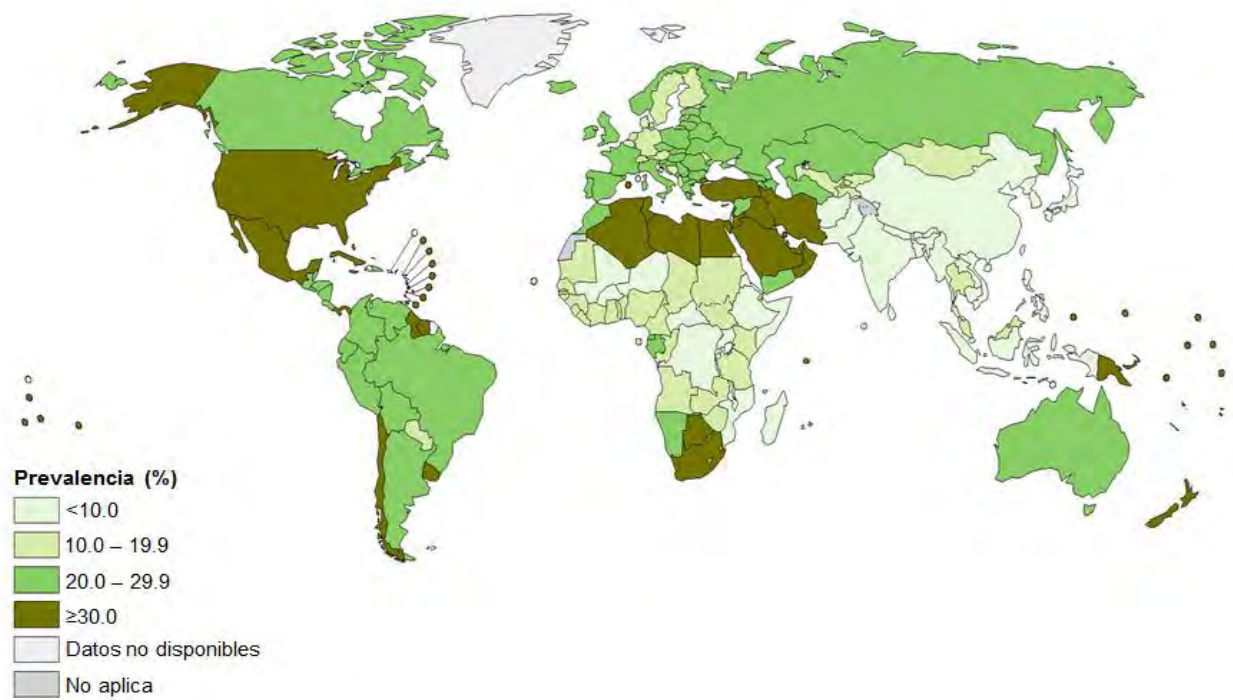


Figura 2. Prevalencia de la obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) a nivel mundial en mayores de 18 años (estimado estandarizado por edad). Adaptado de OMS, 2015.

2.6. Panorama de la obesidad en México

En un análisis comparativo de los países miembros de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE), México ocupa el 2° lugar a nivel mundial en obesidad en adultos, antecedido por los Estados Unidos de América (Figura 3) (OCDE, 2013), convirtiéndose este problema en una cuestión de prioridad para la mayoría de los países miembros ya que la mitad de su población tiene sobrepeso y una de cada seis personas padece obesidad (Secretaría de Salud, 2013).

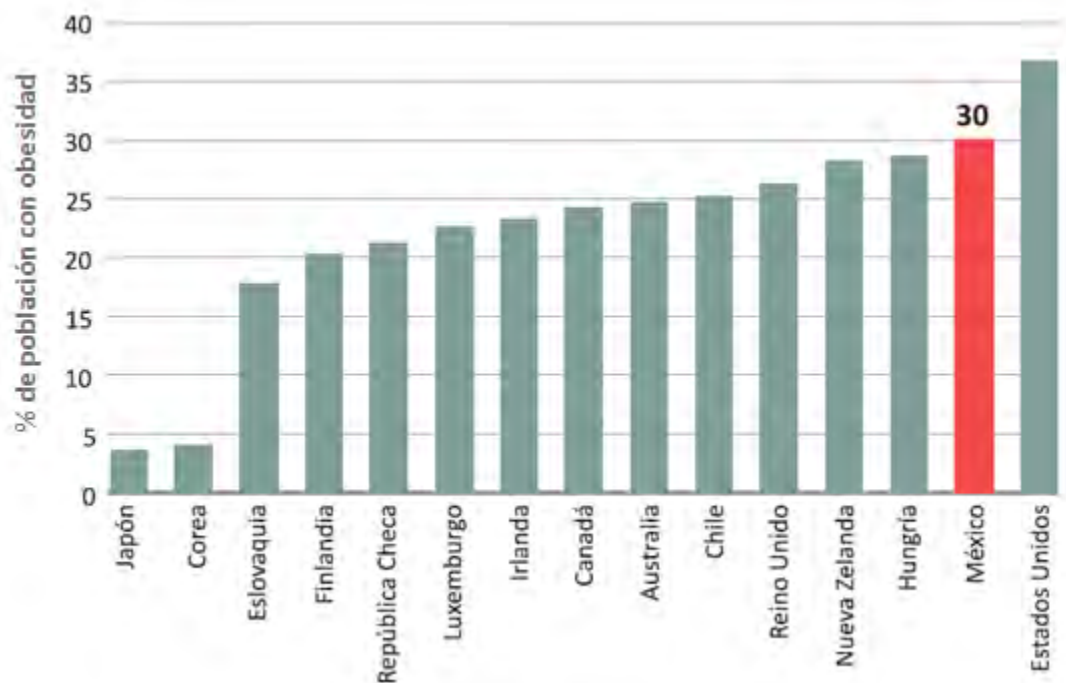


Figura 3. Porcentaje de población adulta con obesidad en países de la OCDE 2010 (Secretaría de Salud, 2013).

Dentro del plano nacional, la magnitud y prevalencia de la obesidad ha podido estimarse mediante las encuestas realizadas por la Secretaría de Salud (SSa) y el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) las cuales conforman la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), en el 2012 ésta reportó que la prevalencia de sobrepeso fue de 38.8% y obesidad de 32.4% en adultos de 20 años o más (Figura 4).

La obesidad fue más alta en el sexo femenino (37.5%) que en el masculino (26.8%). El análisis comparativo de estos estudios con los realizados en años anteriores reporta que, de 1988 a 2012 el sobrepeso en mujeres de 20 a 49 años de edad se incrementó el 10.3 %, mientras que para la obesidad su aumento fue 21.2%.

En cuanto a los hombres, en el periodo comprendido entre 2000-2012, la prevalencia aumentó en el caso de sobrepeso 3.1% y la de obesidad 38.1%. Por otra parte, el 3% de la población padece obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m²) favoreciendo más el caso de mujeres que de hombres (Figura 4). Este tipo de obesidad se caracteriza por aumentar significativamente el riesgo de una o más condiciones de salud o enfermedades graves relacionadas con la misma, ocasionando invalidez física, problemas metabólicos, cardiacos e incluso la muerte (Secretaría de Salud, 2013). Los costos de tratamiento y cuidado de las enfermedades derivadas de dicha patología representan una elevada inversión para nuestro actual Sistema de Salud y para la sociedad en su conjunto, lo que implica implementar alternativas para su prevención y control.

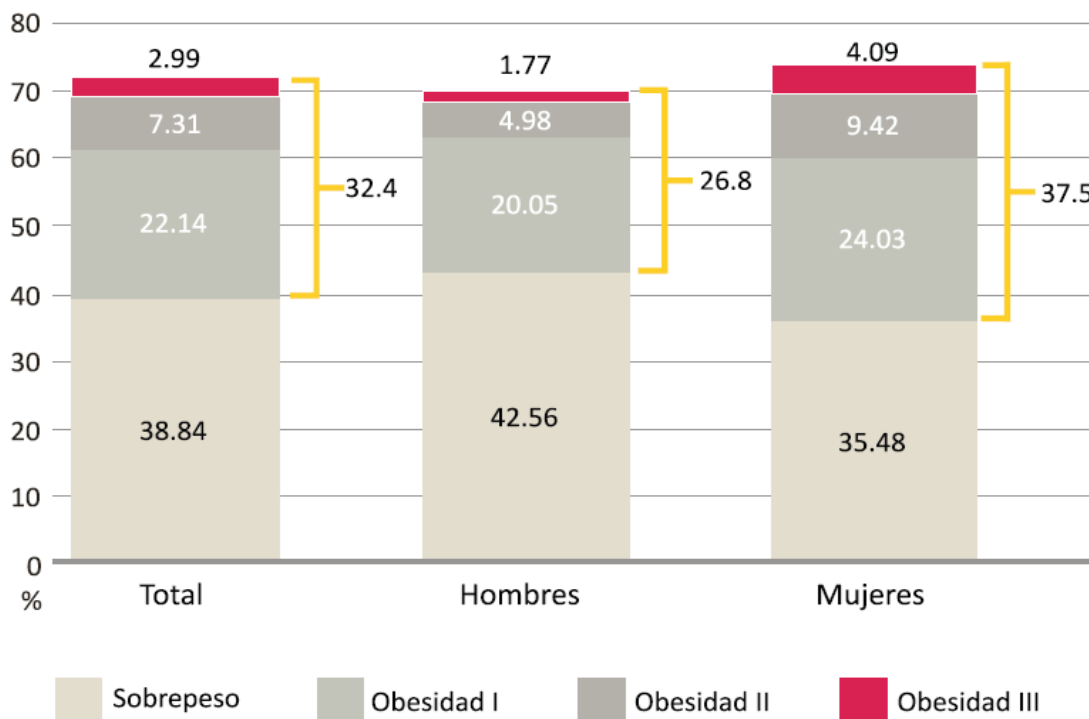


Figura 4. Sobrepeso y obesidad en México de acuerdo con ENSANUT 2012 (Gutiérrez, 2012).

2.7. Complicaciones asociadas a la obesidad

La obesidad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de diversas comorbilidades que afectan la calidad de vida. Entre las principales patologías asociadas a la obesidad encontramos diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares (especialmente cardiopatías y accidentes vasculares cerebrales), hipertensión arterial, dislipidemias, enfermedades osteoarticulares y ciertos tipos de cáncer (mama y próstata) (Astrup, 2008; Barquera, 2010). Todas estas condiciones en el deterioro a la salud se ha visto han repercutido en el costo de los servicios hospitalarios y además han incrementado la mortalidad. Por todo esto es importante entender cuál es la manifestación y los principales síntomas de la aparición de estas comorbilidades:

2.7.1. Obesidad asociada con diabetes

La obesidad puede elevar diez veces el riesgo de padecer diabetes no-insulino dependiente (tipo 2) (Daza, 2002), esto por estudios epidemiológicos que han demostrado una fuerte asociación positiva de ambas (Chan, 1994; Gutiérrez, 2012). En estos individuos, existe mayor acumulación de grasa abdominal en forma de tejido adiposo lo cual incrementa la liberación de ácidos grasos que se transportan a través de la vena porta y ocasiona acúmulos no fisiológicos de triglicéridos en hígado, generando hígado graso no alcohólico, la suma de todos estos eventos se ha considerado como un estado pro-inflamatorio, por lo que esta fuerte interacción en tratar de revertir los procesos dañinos de regulación en el metabolismo de los ácidos grasos (Dandona, 2004) generan resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, lo cual promoverá de manera temprana la aparición de diabetes (Daza, 2002).

La pérdida de peso en el paciente obeso se relaciona con una reducción significativa en la prevalencia de diabetes. Estudios realizados en estos pacientes demuestran que una reducción de entre 10 y 20% en el peso mejora notablemente los niveles de glucosa en suero y aumenta la sensibilidad a la insulina, mientras que en aquellos pacientes con diagnóstico temprano de diabetes y sobrepeso, el tener una pérdida entre el 15 y 20% va a disminuir el riesgo de mortalidad por las complicaciones asociadas con la diabetes (Campos-Nonato, 2012). Aunque el diagnóstico de diabetes

para estos pacientes no es totalmente revertido, el beneficio de la pérdida de peso sobre su salud es muy alto por lo que luchar por ello es lo recomendable.

2.7.2. Obesidad asociada a enfermedad cardiovascular

La distribución de la grasa corporal juega un papel importante en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial; aquellos pacientes que acumulan exceso de grasa en el abdomen son más propensos a padecer estas dos enfermedades, con respecto a los que almacenan el exceso de grasa en los miembros inferiores o cadera (Blair, 1984; Daza, 2002). Esta acumulación contribuye al desarrollo de hipertensión arterial por diversos mecanismos: disfunción endotelial, aumento de actividad adrenérgica, retención de agua y sodio, aumento del gasto cardiaco y del volumen sanguíneo (Daza, 2002), por lo que la distribución de la grasa pero también de la edad, el sexo y las condiciones ambientales que tiene este paciente, así como, la práctica de ejercicio y la conducta nutricia que desarrolle en conjunto son considerados factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

La pérdida de peso en individuos obesos se asocia con una disminución en la presión arterial y beneficios en la hipertrofia del ventrículo izquierdo, pero también con disminución del daño en la vascularización y beneficios en el desarrollo, mecanismo y función en general del musculo cardiaco, esto finalmente reduce el riesgo a padecer enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, por estudios epidemiológicos se ha observado que no siempre se revierte el daño cardiovascular por lo que es importante destacar que en condiciones ya avanzadas de la enfermedad es imposible lograr un cambio benéfico en la salud de este paciente (Poirier, 2006).

2.7.3. Obesidad asociada a dislipidemias

La dislipidemia, por su alta prevalencia en la población con sobrepeso y obesidad, aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad por diversas enfermedades. Esta se caracteriza por una serie de condiciones patológicas cuyo único elemento en común es la alteración del metabolismo de los lípidos, incremento de lipoproteínas de

baja densidad (LDL), disminución en los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), incremento de la concentración de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de triacilglicéridos (TG) en suero. Cuando estas condiciones persisten durante los años son factor causal de aterosclerosis, en consecuencia su tratamiento se enfoca en mantener la adecuada regulación del metabolismo de lípidos (Franssen, 2011).

2.7.4. Obesidad asociada a cáncer

La obesidad y el cáncer son patologías con alto índice de prevalencia y con gran impacto social ya que la frecuencia con la que ocurren es de un individuo por familia, al menos en México. Debido a esto, diversos estudios se han llevado a cabo con el objetivo de encontrar relación entre ambas enfermedades. Estudios en roedores demostraron que la obesidad inducía cáncer (Stemmer, 2012) así como, estudios epidemiológicos encontraron que la obesidad medida por el IMC, constituía un factor de riesgo importante para el desarrollo de cáncer colorrectal y de próstata en los varones (Engeland, 2003; Putnam, 2000).

En lo que respecta a las mujeres, la obesidad se asocia con el desarrollo de cáncer de endometrio, ovario y mama y en el periodo posterior a la menopausia las mujeres obesas poseen mayor riesgo de padecer cáncer de mama, en comparación con aquellas mujeres no obesas. Se cree que esto es debido a que los cambios endocrinos que tienen lugar en la obesidad podrían ser los causantes del incremento de la prevalencia de neoplasias mamarias en las mujeres obesas (Aguilar Cordero, 2011).

Todas estas enfermedades asociadas a la obesidad son ya la primera causa de muerte en México, lo importante de poder investigar y trascender de manera oportuna en los mecanismos y manifestaciones que se dan en estos pacientes son relevantes en el mundo como opciones de tratamiento, ya que disminuiría el riesgo de padecerlas, pero sobre todo conservar la salud y mejorar la calidad de vida de la población.

2.7.5. Mortalidad por obesidad

A nivel mundial, se ha reportado que alrededor de 38 millones de defunciones al año tuvieron como causa enfermedades asociadas con la obesidad, de las cuales el 75% ocurren en países de bajo y mediano ingreso y más del 40% en menores de 70 años (OMS, 2014). En México, el 12.2% de la población muere por sobrepeso y obesidad, el 75% de las muertes son causadas por comorbilidades de la obesidad (Ruiz-Matus, 2016), dentro del cual el 28.7% lo ocupan la enfermedad de isquémica del corazón, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular (Secretaría de Salud, 2013). Otros factores como la alta concentración de glucosa en sangre, hipertensión arterial, sedentarismo, hipercolesterolemia y bajo consumo de frutas y verduras, contribuyen con el 36.5% del total de muertes (Campos-Nonato, 2012). Estas cifras muestran que la incidencia de muerte en México asociadas a la obesidad, tienen importancia de carácter social, económico y cultural por estar implicadas con ofrecer la menor tasa de supervivencia en México, lo que claramente muestra que todos debemos estar comprometidos con la reducción de estos porcentajes.

2.8. Costos económicos y sociales de la obesidad

Las enfermedades derivadas de la obesidad tienen fuertes repercusiones en los gastos de salud, absorbidos tanto por instancias gubernamentales como por los individuos que las padecen.

El costo directo anual en atención médica para el sistema público de salud de las complicaciones derivadas de la obesidad, correspondió al 13% (42 mil millones de pesos) del gasto total en salud en el año 2008.

Existe evidencia de que las personas obesas son más propensas al ausentismo laboral por cuestiones relacionadas con las condiciones físicas, mentales y de salud que padecen (Gutiérrez-Delgado, 2012). México ofrece seguro social a todos los trabajadores por derecho, este servicio se retribuye con las aportaciones del patrón y el trabajador, sin embargo la mayoría de los individuos que padecen obesidad y sobrepeso no están aportando su porcentaje dentro de este padrón, por lo que el

gobierno por obligación debe cumplir con este criterio. Para el año 2008 el costo indirecto por pérdida de productividad que se estimó fue de 25 mil millones de pesos. En 2017 se estima que el costo directo fluctúe entre 78 mil y 101 mil millones de pesos y el indirecto entre 73 mil millones y 101 mil millones de pesos, con respecto al estimado en 2008 (Secretaría de Salud, 2013). Esto nos habla de que las dependencias en el gobierno encargadas de regular la salud no están aplicando las medidas necesarias, ni están generando estrategias en salud adecuadas que modifiquen estas cifras, así como tampoco se ha tenido la participación intersectorial costo-efectiva que ayude a disminuir el gasto en salud, por lo que las comorbilidades derivadas de la obesidad seguirán teniendo impacto no solo en la productividad laboral, sino también en el desempeño escolar y el desarrollo económico lo que en conjunto generará grandes problemas a todos los niveles. Si no se plantean soluciones inteligentes de acción permanente y a largo plazo por parte del gobierno y la sociedad en un futuro inmediato, la calidad de nuestros servicios será insostenible (Hernández, 2016).

2.9. Tratamiento de la obesidad

El tratamiento ideal de la obesidad es la prevención, sin embargo cuando ya se tiene el padecimiento, la reducción del peso corporal puede ocurrir por diferentes alternativas. Las opciones de tratamiento son variadas, pero ante la ineffectividad de algunas de estas, es necesario optimizar los tratamientos de tal manera que estos sean multidisciplinarios y ofrezcan adecuados resultados para brindar una mejor calidad de vida. Opciones de tratamiento son llevadas a cabo a nivel mundial, pero no sólo eso, también se está probando con estudios de experimentación básica todas las implicaciones, beneficios y mecanismos por los cuales existen ciertas intervenciones que tienen mayor éxito que otras y cuando resultan ser más efectivas en cuanto a tiempo, periodo y disciplina con que se practiquen. Por tanto es importante decir que el tratamiento de la obesidad resultará favorable de acuerdo a las condiciones físicas, mentales, culturales, económicas, familiares, ambientales, médicas y entre otras que acompañan al individuo que decida optar por una.

2.9.1. Dieta y ejercicio

La primera opción de tratamiento de la obesidad incluye modificaciones en el estilo de vida de los pacientes mediante cambios en el plan de alimentación (disminución de la ingesta calórica en relación con el gasto energético) con el objetivo de lograr el peso corporal adecuado a la talla del individuo y posteriormente mantener ese peso dentro de los límites normales.

El ejercicio también debe ser incluido como tratamiento complementario a la dieta. Se ha demostrado que los programas que incluyen dieta y ejercicio, tienen efectos más duraderos (manteniendo la pérdida de peso) que aquellos que solo incluyen dieta. El ejercicio aumenta el gasto energético, mejora la sensibilidad a la insulina, disminuye la lipogénesis, mejora la imagen corporal, pero de mayor importancia aumenta las expectativas de vida del paciente (Chueca, 2002).

2.9.2. Tratamiento farmacológico

Cuando la dieta y el ejercicio han fracasado, el tratamiento farmacológico puede utilizarse como apoyo, pero nunca como única medida. El uso de fármacos requiere de una estricta indicación y control médico y la posibilidad de que su prescripción pueda considerarse en aquellos pacientes con sobrepeso ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) o con obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) debe ser rigurosamente estudiado y analizado por ambos (médico-paciente), debido a las interacciones o complicaciones que se puedan dar durante el proceso del tratamiento, ya que puede ser contraproducente e incluso inducir la muerte.

Los fármacos que son y han sido utilizados en el tratamiento de la obesidad se clasifican en los siguientes grupos de acuerdo a su mecanismo de acción:

- **Fármacos anorexígenos.** Inhiben el apetito a nivel central, reduciendo de esta manera la ingesta.
 - o **Adrenérgicos:** anfetamina, metanfetamina, fentermina, mazindol, fenilpropanolamina, fenproporex, clobenzorex.

- **Serotoninérgicos:**
 - *Agonistas serotoninérgicos:* fenfluramina, desfenfluramina.
 - *Inhibidores de la recaptación de serotonina:* fluoxetina, sertralina, paroxetina.
 - *Agonistas de la recaptación de serotonina y noradrenalina:* dietilpropion, fenproporex, clobenzorex, benfluorex.
 - *Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina:* sibutramina.

- ***Inhibidores de la absorción de nutrimentos.*** Impiden que los nutrimentos sean absorbidos y facilitan que se eliminen vía fecal con el fin de que no contribuyan a aumentar los depósitos energéticos.
 - ***Inhibidores de la lipasa:*** orlistat.

- ***Fármacos termogénicos.*** Incrementan el gasto calórico mediante la estimulación de la termogénesis.
 - ***Adrenérgicos:*** efedrina.

- ***Fármacos en investigación:***
 - ***Agonistas β 3 adrenérgicos:*** CL 316,243 (de Souza, 2001).
 - ***Dopaminérgicos:*** bromocriptina.
 - ***Antagonista del neuropéptido Y (NPY):*** MK-0557 (Erondy, 2007).
 - ***Agonistas de la colecistoquinina (CCK):*** GI 181771X (Colon-Gonzalez, 2013).
 - ***Análogos de la leptina:*** pramlintide, metreleptina (Colon-Gonzalez, 2013).

2.9.3. Tratamiento quirúrgico

A nivel internacional, los Institutos Nacionales de Salud sugieren que el tratamiento conservador (basado en dieta, ejercicio e incluso medicamentos) debe ser realizado antes de considerar someter al paciente a un procedimiento quirúrgico (Elder, 2007). Sin embargo, se sabe que en pacientes con IMC > 35 kg/m² dicho tratamiento tiene resultados muy limitados a largo plazo en cuanto a la pérdida ponderal y la desaparición de los fenómenos comórbidos, se ha demostrado que aproximadamente dos tercios de las personas que pierden peso (de entre 5% y 10% de peso corporal) con tratamiento conservador, lo recuperan al cabo de un año y la mayoría lo hace dentro de los siguientes cinco años (Romero-Talamás, 2012).

Como consecuencia del fracaso de los tratamientos anteriormente descritos, el uso de técnicas quirúrgicas se ha vuelto la opción de tratamiento para pacientes con obesidad clínicamente severa y que están expuestos a mayor riesgo de mortalidad y comorbilidad. Todas las técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la obesidad se engloban dentro del término **cirugía bariátrica**.

Algunos estudios indican que la cirugía bariátrica produce pérdidas de peso que oscilan entre el 50% y 75% del exceso de peso, e incluso esta se puede mantener durante 16 años después de la cirugía (Elder, 2007) demostrando resultados constantes y sostenidos en comparación con otros tratamientos. Además, la cirugía bariátrica también ha mostrado disminución significativa en la mortalidad general así como solución o mejoría significativa de las comorbilidades asociadas, por lo que se considera el tratamiento predominante en pacientes con obesidad mórbida.

a) Clasificación de la cirugía bariátrica de acuerdo al mecanismo predominante de acción (Herrera, 2011):

- *Restrictivas*, cuyo ejemplo principal es la banda gástrica ajustable.
- *Mal-absortivas*, como es el caso de la derivación biliopancreática.
- *Mixtas*. En las que intervienen ambos mecanismos, el ejemplo más conocido es la derivación gastroyeyunal, mejor conocida como bypass gástrico.

b) Criterios de selección para pacientes candidatos a cirugía bariátrica
(Secretaría de Salud, 2009):

- Edad comprendida entre los 18 y 55 años de edad.
- Tener un IMC > 40 kg/m² o IMC > 35 kg/m² que este asociado a comorbilidades (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, apnea del sueño, dislipidemia y enfermedad articular) susceptibles a que la pérdida de peso mejore su estado de salud y calidad de vida a través de los años.
- Documentar falla o fracaso terapéutico en la pérdida de peso o en la capacidad de mantener la pérdida de peso por un periodo mayor de 18 meses, posterior a un tratamiento farmacológico y no farmacológico (dieta y ejercicio) individualizado y debidamente supervisado.
- Demostrar estricto control médico (clínico y de laboratorio) durante un periodo continuo superior a los 6 meses en aquellos sujetos con comorbilidad metabólica y cardiopulmonar.
- Comprender y someterse a una evaluación médica y psicológica antes y después de la cirugía.
- Compromiso para regirse por un programa de control y seguimiento nutricional y psicológico.
- Las mujeres en edad fértil deben estar de acuerdo en evitar el embarazo durante al menos 1 año posterior a la cirugía.

2.10. Bypass gástrico

Dentro de los procedimientos quirúrgicos más practicados tanto en México como a nivel mundial, el *bypass gástrico* es la intervención más usada para tratar pacientes con obesidad mórbida debido a su bajo índice de complicaciones, baja tasa de mortalidad pero sobre todo al éxito obtenido durante el primer año así como los resultados observados a largo plazo.

Cada uno de los cambios en la anatomía del aparato digestivo que ocurre como consecuencia de la realización de un bypass (Figura 5B) se detallan a continuación (Herrera, 2011):

- **Reservorio gástrico.** El procedimiento quirúrgico consiste en dividir el estómago preferentemente sobre la curvatura menor, ya que es la parte menos elástica, dando lugar a un pequeño reservorio con una capacidad de entre 15 y 30 mL. La unión entre el reservorio y el intestino es más pequeña que el orificio por el que normalmente se vacía el estómago (píloro), lo cual contribuye a la saciedad temprana.
- **Estómago excluido.** Corresponde a la mayor parte del estómago por la cual ya no pasan los alimentos. Conserva su irrigación sanguínea y sus elementos de fijación y sus células no sufren alteración alguna.
- El reservorio gástrico se une al intestino delgado aproximadamente a 50 cm de la terminación del duodeno y se forman dos uniones que sirven para restablecer la continuidad del aparato digestivo. La primera unión se forma entre el reservorio gástrico y el intestino delgado, y recibe el nombre de *anastomosis gastroyeyunal*; la segunda se lleva a cabo entre dos segmentos diferentes del intestino delgado y se le llama *anastomosis yeyuno-yeyunal*. Estas uniones dan lugar a tres segmentos de intestino delgado cuyos límites y características son:
 - **Asa alimentaria.** Segmento de intestino que está entre la anastomosis gastroyeyunal y la yeyuno-yeyunal. Mide de 1 a 1.5 m de longitud y a través de ella pasan los alimentos sin ponerse en contacto con las enzimas digestivas contenidas en el jugo gástrico, la bilis y el jugo pancreático por lo que en este segmento intestinal casi no hay absorción.
 - **Asa biliopancreática.** Corresponde al segmento comprendido entre el límite inferior del duodeno y la anastomosis yeyuno-yeyunal del bypass. Su longitud es de 30 a 50 cm y a través de ella sólo circulan las enzimas digestivas contenidas en los jugos gástrico, pancreático y biliar. En esta zona tampoco hay absorción de nutrimentos.
 - **Asa común.** Segmento de intestino comprendido entre la anastomosis yeyuno-yeyunal y su terminación en el intestino grueso, mide

aproximadamente 4.5 m y en esta porción de intestino se lleva a cabo la absorción de nutrimentos, ya que en su interior se mezclan los alimentos con las enzimas encargadas de su digestión.

- El intestino delgado desemboca en el intestino grueso, cuya función primordial es la de absorber agua del contenido intestinal, formándose así el bolo fecal.

El éxito de este procedimiento se debe a las modificaciones anatómicas realizadas sobre el sistema digestivo. Estos cambios anatómicos tienen como principal objetivo restringir la cantidad de alimentos que los pacientes ingieren normalmente (contribuyendo así a la saciedad temprana) y limitar la absorción de los mismos, modificando de esta manera el proceso de digestión normal (Figura 5).

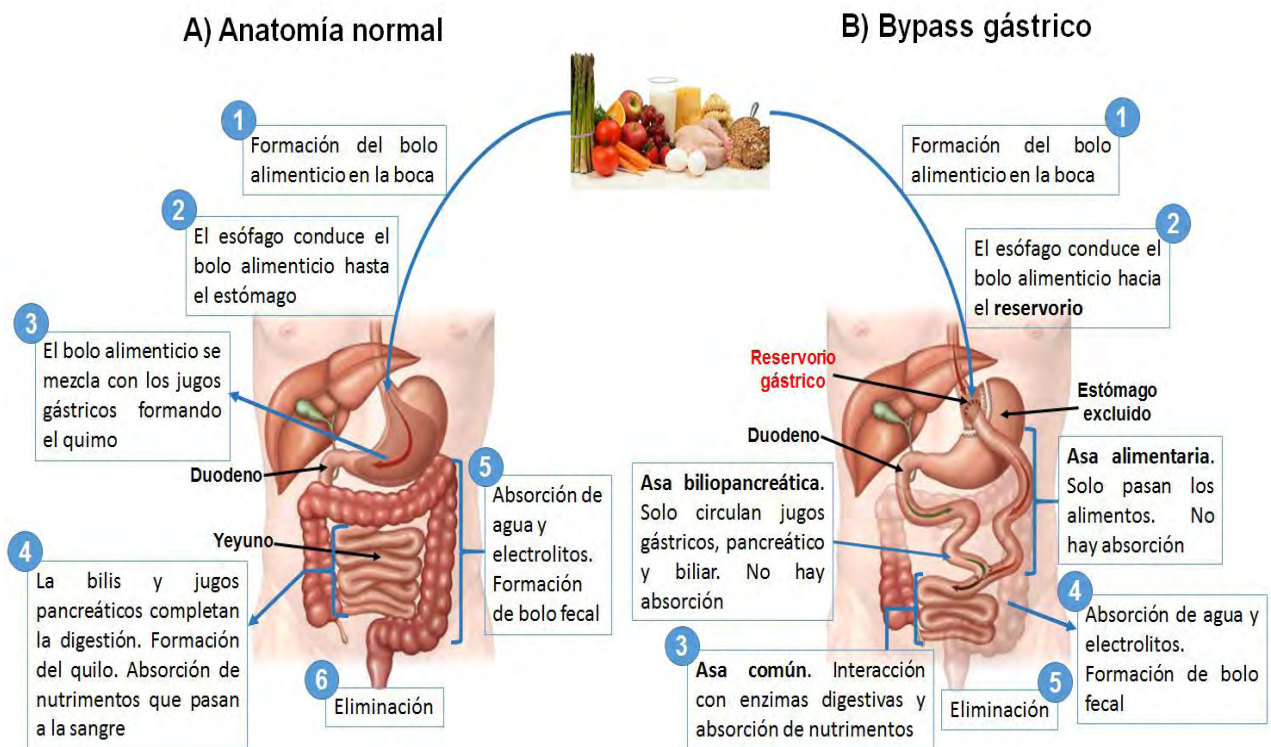


Figura 5. Sistema digestivo. A) Proceso de digestión normal. B) proceso de digestión después de la realización de un bypass gástrico. Adaptado de Salinas, 2016.

2.10.1. Principales cambios fisiológicos y hormonales del bypass gástrico

(Herrera, 2011):

- La función del estómago de recibir el bolo alimenticio y mezclarlo con sus secreciones gástricas queda suprimida.
- Cambios en la motilidad y distensibilidad gástricas.
- La superficie de absorción se reduce aproximadamente en 25%, por tanto los alimentos no se aprovechan en forma completa.
- Síndrome de vaciamiento rápido (*dumping*). El sistema de señales que hace que el páncreas secrete la cantidad necesaria de insulina para metabolizar la glucosa contenida en la dieta no funciona de manera adecuada a causa del paso directo de los alimentos desde el reservorio gástrico hacia el intestino delgado. Como consecuencia el páncreas aumenta la secreción de insulina, originando mareos, taquicardia y sudoración al ingerir azúcares refinados.
- Activación temprana de hormonas. Aumento de péptido YY (producido en las porciones más bajas del intestino), como resultado de la llegada rápida de comida a los segmentos distales del intestino, lo que también favorece la saciedad de modo más rápido.
- Después de un bypass gástrico la secreción de grelina se suprime, originando que el paciente sienta poco deseo de comer.
- Debido a que los alimentos no pasan por el duodeno, se produce un aumento en la concentración de incretinas, involucradas en el metabolismo de la glucosa, controlando y mejorando las concentraciones de glucosa en pacientes con diabetes mellitus.
- Al inicio la pérdida de peso es rápida y tiene lugar durante los primeros meses de la intervención y continúa disminuyendo hasta que logra estabilizarse. Sin embargo, es importante que después de la intervención quirúrgica los pacientes continúen con apego a su dieta y actividad física para mantener los beneficios de la cirugía bariátrica a largo plazo.

2.11. Estudios epidemiológicos

La mayoría de los estudios epidemiológicos han demostrado que la obesidad se asocia con un mayor índice de mortalidad (Adams, 2006; Freedman, 2006). Como se ha mencionado anteriormente, la pérdida de peso en el paciente obeso se relaciona con la mejoría de las comorbilidades asociadas a la enfermedad y por ende con una reducción en la mortalidad.

Bajo este antecedente, los pacientes que han sido sometidos a cirugía bariátrica resultan ser una cohorte prometedora para explorar la asociación entre la pérdida de peso y el riesgo de muerte, dando lugar al aumento en el número de estudios epidemiológicos que demuestran el impacto positivo de la cirugía bariátrica sobre la obesidad mórbida.

Un estudio sueco de una cohorte de 4047 pacientes con obesidad mórbida demostró que la mortalidad acumulada a 16 años fue significativamente superior en aquellos pacientes que recibieron tratamiento convencional (grupo control) en comparación con quienes fueron intervenidos quirúrgicamente (Figura 6) (Sjostrom, 2007).

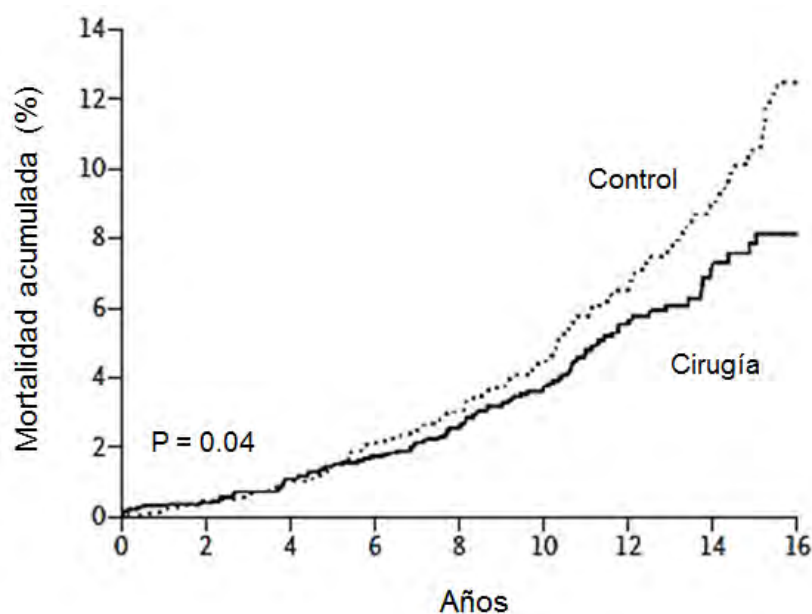


Figura 6. Mortalidad acumulada en pacientes intervenidos con cirugía bariátrica en comparación con pacientes control (tratamiento convencional). Adaptado de Sjostrom, 2007.

Este mismo estudio también demostró que el tratamiento quirúrgico condiciona mayor pérdida de peso en comparación con el tratamiento médico en pacientes con obesidad mórbida y que sin importar el tipo de procedimiento quirúrgico existe una pérdida de peso significativa durante el primer año, seguida de cierta ganancia de peso pero después de 15 años la pérdida de peso es superior en los pacientes a quienes se les realizó bypass gástrico en comparación con otros procedimientos (Figura 7).

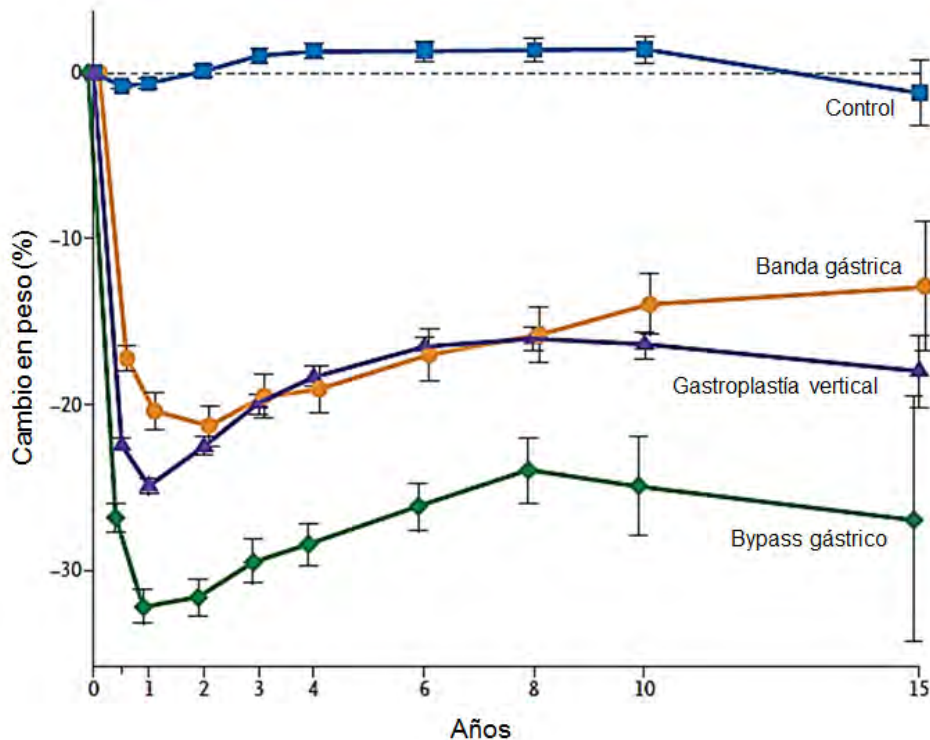


Figura 7. Porcentaje promedio de pérdida de peso durante un periodo de 15 años en pacientes obesos. Adaptado de Sjostrom, 2007.

Otro aspecto de mayor importancia es el impacto de la cirugía bariátrica sobre el control de las comorbilidades y la calidad de vida del paciente con obesidad.

Diversos estudios han demostrado los beneficios de la pérdida de peso sobre enfermedades colaterales de la obesidad. Se ha descrito que una reducción del 1% en el peso corporal disminuye 1 mmHg la presión sistólica y 2 mmHg la presión diastólica,

independientemente del tipo de procedimiento quirúrgico empleado (Reisin, 1982). De igual manera una reducción de 5-13% de peso corporal disminuye 18% los niveles de colesterol, la disminución del 2% de peso corporal reduce 44% las cifras de triglicéridos y una disminución del 3% en peso corporal disminuye 22% los valores de LDL (Romero-Talamás, 2012).

Un metanálisis basado en el efecto de la cirugía bariátrica sobre la pérdida de peso y cuatro comorbilidades de la obesidad demostró que la gran mayoría de los pacientes con diabetes, hiperlipidemia, hipertensión y síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) experimentaban solución o mejoría de dichas comorbilidades. La diabetes se resolvió completamente en el 76.8% de los pacientes y mejoró en el 86%. La hiperlipidemia mejoró en más del 70% de los pacientes. La hipertensión se resolvió en 61.7% y mejoró en el 78.5%, mientras que SAOS se resolvió en el 85.7% y mejoró en el 83.6% de los pacientes (Buchwald, 2004). La tabla 2 muestra el tipo de procedimiento empleado y sus efectos.

Tabla 2. Solución/mejoría de comorbilidades asociada a obesidad con base en el tipo de procedimiento quirúrgico (Romero-Talamás, 2012).

Procedimiento	Pérdida de peso	DM2	HAS (resolución o mejoría)	Hiperlipidemia (resolución o mejoría)	SAOS (resolución o mejoría)
Banda gástrica	40.5%	80.2%	71.5%	71.1%	55.6%
Gastroplastía vertical	---	89.5%	80.6%	80.9%	89.3%
Bypass gástrico	67.25%	90.6%	87.1%	93.5%	94.9%
Derivación biliopancreática	60.4%	88.1%	91.8%	99.5%	86.7%

La investigación ha demostrado que la resolución o mejoría de las condiciones comórbidas mejoran significativamente la calidad de vida (Helmio, 2011) y que esta se

mantiene a largo plazo, por lo que esta opción de tratamiento resulta ser costo-efectiva tanto para los pacientes como para las instituciones de salud.

2.12. Obesidad y tejido adiposo

2.12.1. Tejido adiposo: funciones y estructura

El tejido adiposo es un órgano endocrino cuyas funciones son: mantener el balance energético a largo plazo, participar en la termorregulación así como en el metabolismo de lípidos y de carbohidratos, además de modular la función hormonal y participar en la regulación de la presión arterial (Stehno-Bittel, 2008).

Se encuentra distribuido a escala dérmica, subcutánea, mediastínica, mesentérica, perigonadal, perirrenal y retroperitoneal (Moreno, 2002). En los mamíferos, hay dos clases principales de tejido adiposo, que son molecular y funcionalmente diferentes. El tejido adiposo pardo con un alto contenido de mitocondrias tiene como función principal la termorregulación y el tejido adiposo blanco está diseñado para el almacenamiento de energía (en forma de triacilglicéridos) y es utilizado en situaciones de desbalance energético (Flores Lázaro, 2011). El tejido adiposo blanco es mucho más frecuente y biológicamente relevante, mientras que el tejido adiposo pardo funciona principalmente en el período neonatal, aunque también está presente en la etapa adulta.

El tejido adiposo está compuesto en un 50% por adipocitos, mientras que el 50% restante lo ocupan en conjunto pre-adipocitos, células del sistema inmune y del sistema nervioso, matriz extracelular y vasos sanguíneos (Flores Lázaro, 2011).

Los adipocitos son la unidad funcional del tejido adiposo. Estas células producen leptina, hormona que ayuda a regular la ingesta y el gasto energético, a través de sus efectos centrales sobre el apetito y periféricos sobre el gasto energético (Moreno, 2002). Los adipocitos son células esféricas con un diámetro mínimo de 30 a 40 μm y pueden alcanzar un máximo de 150 a 160 μm o más (Cinti, 2005) y adoptan forma poliédrica cuando constituyen los lobulillos. Morfológicamente la mayor parte del

citoplasma está ocupado por una gran gota de lípidos desplazando todos los componentes del citoplasma, incluido el núcleo, hacia la periferia. En preparaciones teñidas con hematoxilina y eosina sólo un borde delgado de citoplasma es visible (Figura 8), como consecuencia de la pérdida del contenido lipídico de cada una de las células después de los lavados con los alcoholes requeridos en la técnica.

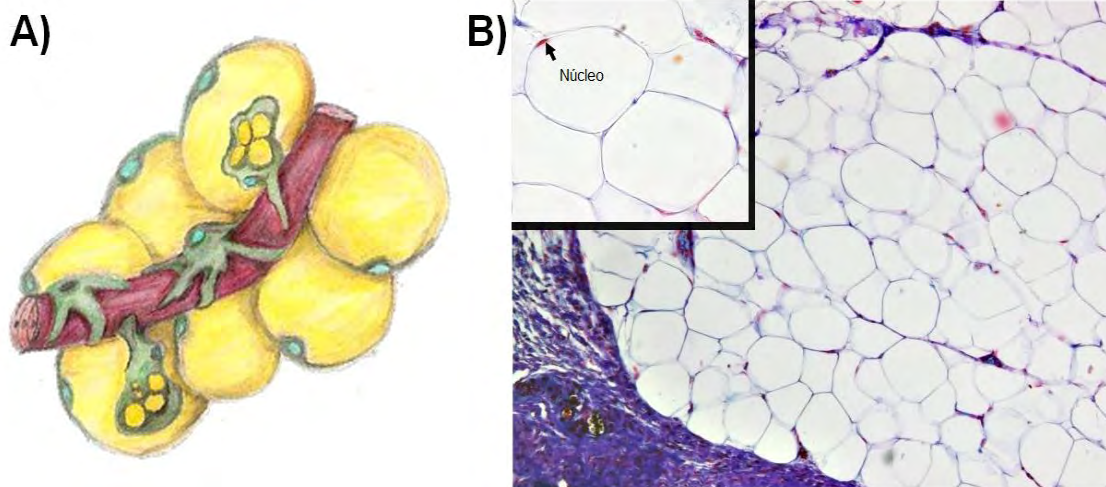


Figura 8. Tejido adiposo. A) Ilustración de los componentes del tejido adiposo subcutáneo (adipocitos maduros, vasos sanguíneos, células madre). B) Tinción con hematoxilina y eosina (H&E), se puede observar el núcleo en la periferia desplazado por la grasa almacenada en el adipocito. Adaptado de Berry, 2013.

2.12.2. Papel del tejido adiposo en la obesidad

La obesidad se caracteriza anatómicamente por el incremento en la masa de tejido adiposo, la cual puede ser subcutánea (debajo de la piel) o visceral (presente en la cavidad abdominal), con frecuencia acompañado de aumento de peso, cuya magnitud y distribución afectarán la salud del individuo que la padece. En periodos de sobrealimentación, los adipocitos pueden presentar la capacidad tanto de aumentar el tamaño de las células adiposas existentes (hipertrofia), como de generar nuevos adipocitos funcionales a partir de pre-adipocitos (hiperplasia), con el fin de almacenar el exceso de energía en forma de triglicéridos (Flores Lázaro, 2011).

Los adipocitos del tejido adiposo visceral tienen función metabólica sobre los ácidos grasos libres que el hígado envía para su almacenamiento, sin embargo un exceso de ácidos grasos en la sangre del tejido adiposo visceral drena directamente al hígado estos componentes a través de la vena porta, lo cual genera acceso directo de ácidos grasos libres al hígado acumulándose de manera riesgosa (Ibrahim, 2010), por lo que las personas con adipocitos de tamaño muy grande se han relacionado con mayor concentración de colesterol, TG y HDL en sangre (Hoffstedt, 2010).

Cabe destacar que las funciones del tejido adiposo se modifican a medida que los adipocitos aumentan de tamaño en relación directa con el grado de obesidad. En individuos con peso normal los adipocitos ejercen sus funciones de manera normal. En contraste, cuando hay obesidad el tejido adiposo se hiperplasia e hipertrofia iniciando su acúmulo de manera central y visceral por lo que presentan alteraciones en su funcionalidad, sin embargo la persistencia en la ganancia de peso derivará de un crecimiento descontrolado del tejido adiposo subcutáneo sin que haya necesariamente aumento del visceral, por lo que este individuo sufrirá de crecimiento exacerbado de su figura anatómica la cual será un factor crítico para la aparición de comorbilidades.

2.13. Estudio y análisis del tejido adiposo en la obesidad

Existe evidencia epidemiológica y experimental que demuestra que la hiperplasia e hipertrofia son dos mecanismos de crecimiento del tejido adiposo frente a la obesidad (Sam, 2008), otro mecanismo que se han podido atribuir a la obesidad en los sujetos que la padecen se debe a una programación negativa durante las primeras etapas del desarrollo, lo cual explica su mayor susceptibilidad a tener depósitos de grasa con mayor abundancia que otros individuos (Alfaradhi, 2016; Zambrano, 2006, 2013). Sin embargo, aún no se sabe cuándo es que este proceso de replicación y almacenaje deja de activarse como consecuencia del deterioro en la maquinaria celular y en los procesos moleculares que interfieren en este daño a la diferenciación (Charo, 2016), así como también es escaso el conocimiento acerca de cómo se puede cuantificar el deterioro presente en este tejido (Glastonbury, 2016; Hatch-Stein, 2016). Recientes publicaciones han demostrado que el tejido adiposo subcutáneo tiene la capacidad de

incrementarse a tales proporciones que puede causar la muerte en el paciente obeso. El comité médico de cirujanos especialistas en los centros de Nutrición, Obesidad y Alteraciones Metabólicas ha reportado que los pacientes con obesidad mórbida tienen muy pocas esperanzas de vida por todas las afectaciones que sufren órganos como el hígado, corazón y páncreas, debido al exacerbado depósito de grasa tanto en estos órganos como de manera generalizada (Papamargaritis, 2012; van de Laar, 2016).

Para los centros de salud es importante poder atender de manera oportuna a este paciente e intervenir positivamente para la pérdida de peso, a pesar de ello diversos proyectos de investigación están siendo dirigidos con mucho interés en tratar de entender el comportamiento y desempeño fisiológico de este tejido. Existen estudios en pacientes obesos jóvenes y adultos donde analizan por medio de absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) mediciones de grasa visceral y abdominal, así como la interacción en la regulación de la expresión génica de muestras de tejido adiposo analizadas por RNA-seq, los cuales demuestran que existe una correlación entre estos parámetros, pero además que hay una marcada heterogeneidad no solo entre cada individuo sino también entre cada muestra de tejido adiposo (Garvey, 2016; Glastonbury, 2016; Tello-Winniczuk, 2016).

Estudios de experimentación básica dentro de nuestro grupo realizados en tejido adiposo peri-gonadal de ratas machos que fueron expuestos a una dieta alta en grasas durante su vida prenatal, mostraron mayor peso del tejido adiposo, incremento en el tamaño de la célula adiposa, así como diferente morfología del adipocito en estos animales en la vida adulta comparados con ratas que fueron alimentadas con dieta control (Zambrano, 2010). Estas observaciones basadas en el hecho de que los adipocitos adoptan una configuración poliédrica cuando están agrupados en el tejido adiposo y que al momento de ser analizados en dos dimensiones tienen un aspecto reticular característico en el que se observan celdas delimitadas por polígonos correspondientes a cada célula, nos permitieron sugerir un análisis bajo un diagrama de Poisson-Voronoi; el cual es un caso particular de la división del espacio en dos dimensiones, donde dado un número de centros distribuidos al azar, el plano es dividido de acuerdo a sus áreas de influencia y así cada celda contiene todos los puntos más

cercanos a su centro de origen (Figura 9) (Tanemura, 2003). Se ha propuesto que la distribución de tamaño de las celdas de Poisson-Voronoi se ajusta a la función de densidad de probabilidad gamma. De esta manera se puede modelar la frecuencia relativa del tamaño del adipocito como función del área del adipocito mediante la distribución gamma.

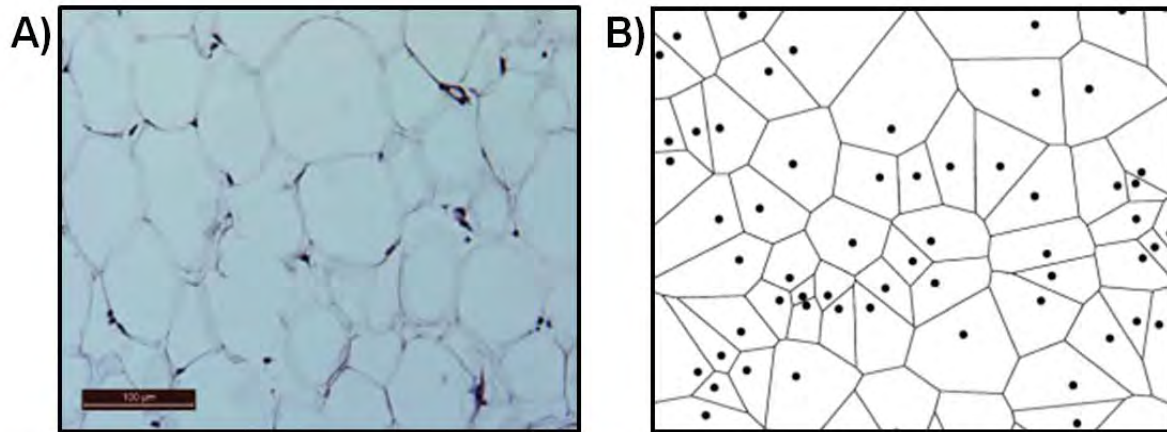


Figura 9. Microfotografía del tejido adiposo (20x) y diagrama de Poisson-Voronoi. A) Tinción de hematoxilina y eosina de adipocitos del tejido adiposo subcutáneo en humanos, B) Diagrama de Poisson-Voronoi. Los polígonos se denominan celdas de Voronoi y contienen los puntos del espacio que están más cerca del centro de la misma representada por cada punto. Tomado de Tanemura, 2003.

En conclusión, este modelo nos permite identificar la heterogeneidad del tejido adiposo, además de conocer los diferentes rangos de distribución en relación a su tamaño, lo cual de manera temprana podría tener implicaciones clínicas importantes al estar identificando una variable dependiente del grado de obesidad del paciente, pero no solo eso, también nos permite conocer cuál es el rango máximo de área en el adipocito de pacientes obesos, así como cuáles son los beneficios en el tamaño celular y la recuperación del área del adipocito cuando estos pacientes son intervenidos con dieta o cirugía y finalmente si este tiene alguna injerencia directa o indirecta con la función molecular y celular, además de poder correlacionar estos cambios con los parámetros bioquímicos del paciente.

3. JUSTIFICACIÓN

El Sistema Nacional de Salud ha emitido una alerta sanitaria debido a que existe una epidemia de obesidad en México que está afectando la productividad laboral, el desempeño escolar y el desarrollo económico, desafortunadamente nuestros hospitales no tienen un área de asistencia que trate en conjunto este problema de salud (García-García, 2008). Por lo que la implementación de proyectos de investigación que involucren la participación de sujetos experimentales y que ayuden a entender de manera conjunta las características fenotípicas y genotípicas de esta enfermedad son necesarios. El proponer un estudio que ayude a explicar la etiología de este padecimiento, pero además los beneficios de la pérdida de peso sobre la distribución del tamaño del tejido adiposo y la relación con el metabolismo de lípidos, permitirá implementar posibles soluciones a esta epidemia nacional.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Si bien es cierto que existen estudios que son dirigidos a evaluar la distribución del tejido adiposo y su relación con las enfermedades derivadas de la obesidad, existen pocos estudios que detallan el tamaño del tejido adiposo frente a la obesidad y son aún menos aquellos que describen los cambios a nivel celular después de un año de la cirugía bariátrica, así como el impacto positivo que tiene la pérdida de peso en el paciente sobre su metabolismo. Debido a que el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán brinda la cirugía bariátrica como opción de tratamiento, fue posible dar de alta un proyecto de investigación encargado de obtener biopsias de tejido adiposo subcutáneo para estudiar el tamaño, distribución y frecuencia relativa del tejido adiposo por medio de técnicas histológicas. Finalmente, se podrán relacionar estos valores con parámetros bioquímicos antes de la cirugía y un año después, para caracterizar a este paciente.

5. HIPÓTESIS

La cirugía bariátrica en sujetos con obesidad mórbida, acompañada de dieta y ejercicio, reducirá el tamaño y la distribución de las células del tejido adiposo subcutáneo como consecuencia de la pérdida de peso y de los cambios en el perfil metabólico, lo que mejorará el fenotipo característico de la obesidad tras un año de la obesidad.

6. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO GENERAL

Estudiar los parámetros antropométricos, bioquímicos y la relación con el tamaño de las células del tejido adiposo subcutáneo tanto de hombres como de mujeres con obesidad mórbida, así como el impacto positivo, a un año de la cirugía bariátrica, sobre estos parámetros y compararlos con los de sujetos control.

6.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Llevar a cabo el reclutamiento de sujetos experimentales control y obesos tipo III.
- Determinar la concentración de glucosa, colesterol, triacilglicéridos y leptina antes y después de la cirugía.
- Realizar el seguimiento de la pérdida de peso así como el cálculo del índice de masa corporal de los sujetos sometidos a cirugía bariátrica.
- Realizar el procesamiento de biopsias de tejido adiposo subcutáneo en sujetos control y antes y después de cirugía en el caso de los sujetos obesos.
- Realizar el análisis histológico de laminillas con tejido adiposo subcutáneo.
- Calcular la frecuencia de distribución del tamaño de los adipocitos y analizar las diferencias en los sujetos experimentales antes y después de la cirugía bariátrica y compararlos con el control.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

Este protocolo fue revisado y aprobado por el comité de ética en humanos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) bajo la siguiente clave: DIA-1076-13/15-1.

7.1. Grupos de estudio

7.1.1. Grupo Control (CTR)

Se incluyeron muestras de 20 sujetos experimentales (10 hombres y 10 mujeres) con datos de peso e IMC dentro de rango ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$), quienes voluntariamente aceptaron participar en un protocolo de CLAMP euglucémico (que tiene como objetivo identificar los mecanismos por los cuales ciertos individuos pudieran tener predisposición genética a generar hiperglucemia, para este caso, sólo nos quedamos con los que no presentaban la predisposición). Los voluntarios fueron reclutados en el INCMNSZ y firmaron carta de consentimiento informado (Anexo).

El promedio de edad para los hombres fue de 39.4 ± 5.5 (22 – 72) años y para las mujeres de 34 ± 3.2 (22 – 48) años.

7.1.2. Grupo Obeso (OB)

Se incluyeron en el estudio 20 sujetos (10 hombres y 10 mujeres) con diagnóstico de obesidad ($IMC > 35 \text{ kg/m}^2$) y quienes por sus condiciones físicas y de salud resultaron candidatos a cirugía bariátrica. Los voluntarios fueron reclutados en el INCMNSZ, a quienes después de haberseles explicado a detalle el estudio aceptaron por escrito la realización del procedimiento bajo la firma del consentimiento informado en presencia de un testigo. El promedio de la edad para los hombres fue 41.7 ± 2.4 (26 – 51) años y para las mujeres 35.9 ± 1.7 (25 – 48) años.

7.1.2.1. Criterios de selección

Pacientes candidatos a cirugía bariátrica (bypass gástrico laparoscópico) para el tratamiento de la obesidad mórbida con IMC > 40 kg/m², en los que hayan fracasado los intentos previos de pérdida de peso mediante tratamiento convencional (dieta, ejercicio y fármacos), así como aquellos pacientes con un IMC > 35 kg/m² que presenten comorbilidades asociadas que pueden mejorar con la pérdida de peso.

7.1.3. Grupo Obeso con intervención (Ob-INT)

Se incluyeron todos los sujetos del grupo con obesidad que habían cumplido un año de haber sido intervenidos quirúrgicamente y que de manera voluntaria autorizaron la toma de esta segunda biopsia al firmar la carta de consentimiento informado, fueron localizados y agendados para la obtención de la muestra. El promedio de la edad corresponde al mismo que el del grupo con obesidad.

7.2. Análisis antropométricos

Se recabaron del expediente los datos antropométricos (peso y altura), los cuales fueron determinados antes de la obtención de la biopsia en todos los sujetos. Este procedimiento se realizó en el departamento de Endocrinología y Metabolismo del INCMNSZ. Se utilizó un analizador de composición corporal (ioi 353, Jawon Medical, 2009).

Los cálculos de IMC se realizaron de acuerdo a la Ec. 1.

Ec. 1. Determinación del IMC

$$IMC = \frac{\text{Peso actual (kg)}}{\text{Talla (m)}^2}$$

7.3. Toma de muestra sanguínea y obtención de suero

Se obtuvieron 10 mL de sangre periférica (ayuno de 10-12 h) de los voluntarios obesos en el día de su cirugía y un año después, en el día de la toma de biopsia. En el caso del grupo CTR, esta se realizó en ayuno en el día de estudio de su CLAMP. La sangre fue colocada en tubos para suero con activador de coagulación (BD Vacutainer[®], Ref.: 368175) previamente etiquetados. Los tubos fueron centrifugados a 1300xg a 4°C por 15 min en una centrifuga refrigerada (Sorvall RT7), se separó el sobrenadante (suero) cuidadosamente con pipetas Pasteur estériles y se alicuotó en fracciones de aproximadamente 1 mL en 2 microtubos de 1.5 mL debidamente etiquetados, los cuales se mantuvieron a 4°C o congelados a -70°C en cajas de criomacetenaje hasta su análisis.

7.4. Parámetros bioquímicos

Se determinaron las concentraciones sanguíneas de glucosa, colesterol y triacilglicéridos por análisis espectrofotométrico de ensayos enzimáticos mediante sistema automatizado (Beckman-Coulter, Synchron CX[®] 5 Delta) con el correspondiente multicalibrador (Multi[™] Synchron CX) y control de calidad interno. Las muestras de suero fueron previamente descongeladas a temperatura ambiente antes de su análisis y se depositaron 10 µL en una cubeta dispensadora del equipo.

Los ensayos enzimáticos realizados se describen a continuación:

7.4.1. Glucosa

La glucosa se determinó por un método de punto final a tiempo fijo utilizando un reactivo denominado GLU (Ref.:467825), compuesto por ATP 3.8 mM, NAD⁺ 2.7 mM, hexocinasa (HK) 2.0 KUI/L, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) 3.0 KUI/L, además de otras sustancias no reactivas necesarias para el funcionamiento óptimo del sistema. El sistema dispensa en forma automática los volúmenes de muestra y reactivo. La proporción es 1 parte de muestra a 100 partes de reactivo. En las reacciones dadas en el sistema de análisis durante la corrida la HK cataliza la transferencia de un grupo

fosfato a partir del ATP a la glucosa formándose ADP y glucosa-6-fosfato. Posteriormente la glucosa-6-fosfato se oxida a 6-fosfogluconolactona con la reducción concomitante de NAD⁺ a NADH por la acción catalítica de la G6PDH (Figura 10). El NADH muestra un pico de absorbancia a 340 nm, el cual es directamente proporcional a la concentración de glucosa en la muestra expresada en mg/dL.

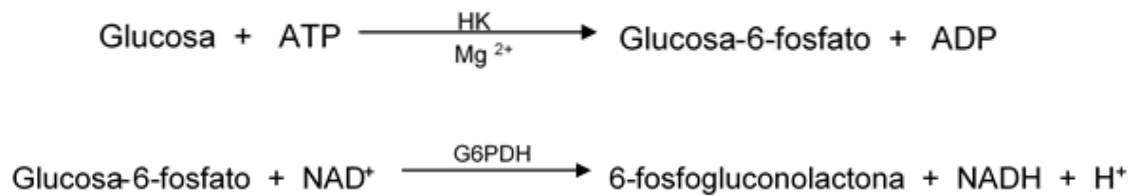


Figura 10. Reacciones químicas empleadas en la cuantificación de glucosa sérica.

7.4.2. Colesterol

Se utilizó un método de punto final a tiempo fijo empleando el reactivo CHOL (Ref.: 467825) el cual se compone de 4-aminoantipirina (4-AAP) 0.28 mM, fenol 8.06 mM, colesterol esterasa (CE) 211 UI/L, colesterol oxidasa (CO) 216 UI/L, peroxidasa 6667 UI/L, además de otras sustancias no reactivas necesarias para el funcionamiento óptimo del sistema. El sistema dispensa en forma automática los volúmenes apropiados de muestra y reactivo en una cubeta, en proporción de 1 parte de muestra a 100 partes de reactivo. En las reacciones efectuadas en el equipo la CE hidroliza los ésteres de colesterol a colesterol libre y ácidos grasos, el colesterol libre es oxidado a colestén-3-ona y peróxido de hidrógeno por medio de la CO, la peroxidasa cataliza la reacción del peróxido de hidrógeno con 4-AAP y fenol produciendo quinoneína, un producto colorido (Figura 11). El sistema determina el cambio de absorbancia a $\lambda=582$ nm, proporcional a la concentración de colesterol en la muestra en mg/dL.

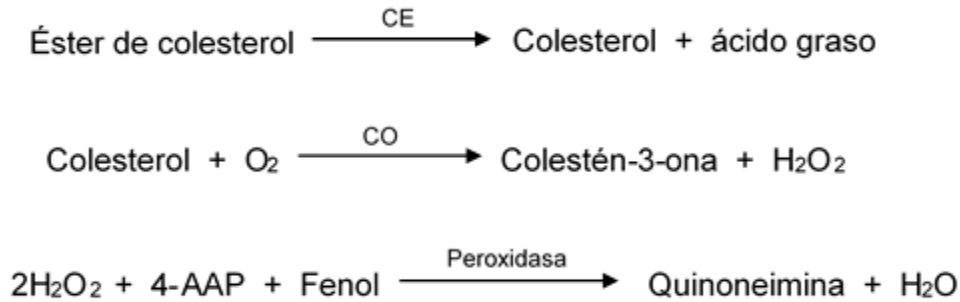


Figura 11. Reacciones químicas empleadas en la cuantificación de colesterol sérico.

7.4.3. Triacilglicéridos

Para esta determinación se requiere del reactivo GPO (Ref.: 445850), con el cual mediante el método de punto final a tiempo fijo el sistema dispensa automáticamente los volúmenes en proporción de 1 parte de muestra por cada 100 partes de reactivo. El reactivo se compone de lipasa 68 U/L, ATP 2.56 mM, glicerol cinasa (GK) 4 KUI/L, glicerofosfato oxidasa (GPO) 1.1 KUI/L, 4-AAP 0.71 mM, ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibenzeno sulfónico (DHBS) 1.56 mM, peroxidasa de rábano (HPO) 9 KUI/L, además de otras sustancias no reactivas necesarias para el funcionamiento óptimo del sistema. Los triacilglicéridos de la muestra por la adición del reactivo son hidrolizados a glicerol y ácidos grasos libres por medio de la lipasa. Se da así una secuencia de tres pasos enzimáticos, el glicerol se transforma en glicerol-3-fosfato por la GK y este por acción de la GPO se transforma en dihidroxiacetona y H₂O₂ y así la HPO causa el acoplamiento oxidante a partir del peróxido de hidrógeno generado junto con el DHBS y la 4-AAP forman un colorante rojo de quinoneímina (Figura 12).

El sistema monitoriza la variación de la absorbancia a $\lambda=520$ nm justo antes de la adición de lipasa y durante un intervalo fijo de tiempo tras su adición. Esta variación de la absorbancia es directamente proporcional a la concentración de triacilglicéridos en la muestra en mg/dL.

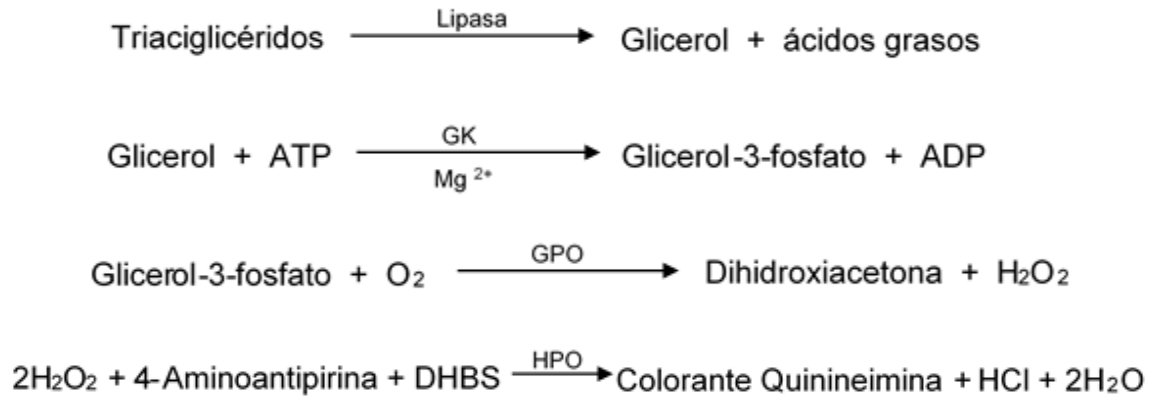


Figura 12. Reacciones químicas empleadas en la cuantificación de triacilglicéridos.

7.5. Determinación de leptina

Se determinó la concentración de leptina mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas sobre fase sólida (ELISA por sus siglas en inglés). Las muestras séricas conservadas a -80°C fueron descongeladas a temperatura ambiente. Se usaron $100\ \mu\text{L}$ de muestra y se empleó el estuche de ELISA para leptina humana “Rango Dual” (Cat. #EZHL-80SK, Merck Millipore®) que contiene sus propios estándares de leptina con los cuales se elaboró la curva patrón. El procedimiento se llevó a cabo de acuerdo a las recomendaciones del fabricante.

Esta técnica emplea anticuerpos monoclonales dirigidos contra diferentes epítomos de la leptina humana los cuales se encuentran sobre una superficie inerte, por lo general una placa de poliestireno de 96 pocillos. La técnica se basa en la adición de estándares de concentración conocida, controles y la muestra de interés a los pocillos recubiertos con el anticuerpo para permitir que el antígeno de las muestras se una específicamente. Después de un lavado, se añade un anticuerpo de detección (anti-leptina humana biotinilado) que se une al antígeno inmovilizado capturado durante la primera incubación. Se hace un segundo lavado para eliminar el anticuerpo de detección en exceso y se añade la enzima estreptavidina conjugada con peroxidasa de rabano (HRP) para detectar al antígeno capturado. Se realiza nuevamente un lavado y se añade la solución cromogénica TMB (3, 3', 5, 5'-tetrametilbencidina) que actúa sobre

la enzima unida para producir color (Figura 13). La intensidad de color se mide espectrofotométricamente a una longitud de onda de 450 – 590 nm. Dado que la intensidad de este producto colorido es directamente proporcional a la cantidad del antígeno presente en la muestra original, la concentración del antígeno es determinada por interpolación con la curva de calibración.



Figura 13. Esquema del método general de ELISA.

7.6. Obtención de las muestras de tejido adiposo

Todas las biopsias fueron realizadas por el médico cirujano a cargo previa explicación del método al sujeto de estudio. Las biopsias de tejido adiposo subcutáneo fueron obtenidas mediante técnicas de asepsia y bajo anestesia general en el día de la cirugía de cada uno de los sujetos participantes, la incisión se realizó en la región periumbilical (Figura 14). En el caso del grupo CTR, estos fueron agendados para la obtención de la biopsia en los días posteriores a la realización de su CLAMP, mientras que en el grupo Ob-INT la biopsia fue realizada un año después de la intervención quirúrgica. En ambos casos las biopsias fueron obtenidas bajo condiciones estériles, se utilizó anestesia local y la incisión fue hecha en el mismo sitio sobre el que se había obtenido la biopsia anterior para el caso del grupo Ob-INT y en la región periumbilical en el caso de los sujetos del grupo CTR. En todos los casos se extrajeron aproximadamente 900 mg de tejido adiposo, el cual fue inmediatamente lavado en solución PBS 0.05M (0.006M NaH_2PO_4 /0.04M Na_2HPO_4 /0.15M NaCl) para eliminar restos de sangre. Aproximadamente 200 mg de muestra fue colocada en un tubo para centrifuga que contenían 15 mL de la misma solución y el cual fue puesto en hielo hasta su traslado al laboratorio, el resto de tejido fue repartido proporcionalmente en 6

microtubos libres de DNAsas y RNAsas debidamente etiquetados que fueron sumergidos en nitrógeno líquido y posteriormente guardados en cajas de crioalmacenaje a -70°C .

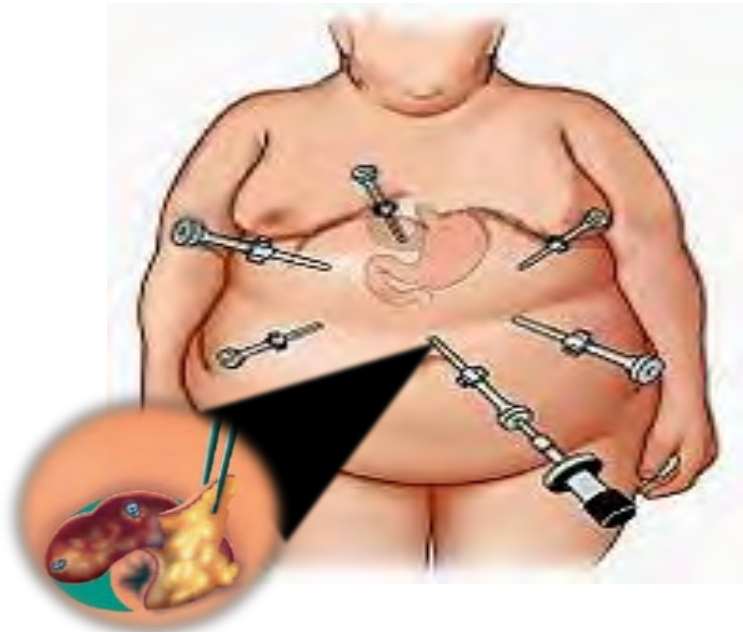


Figura 14. Incisiones para cirugía bariátrica laparoscópica. La localización, número y tamaño de las incisiones puede variar. Adaptado de Schauer, 2014.

7.7. Preparación de las muestras de tejido adiposo

Una vez en el laboratorio, las muestras sumergidas en PBS se colocaron en un casete de hidratación para análisis histológico (Histosette I, Simport[®]) debidamente etiquetado, posteriormente se fijaron en formaldehído al 10% para luego ser deshidratadas en concentraciones crecientes de alcohol, iniciando con etanol al 96% tres veces por 1 h cada una y después en etanol absoluto dos veces por 1 h cada una, continuando con la secuencia en etanol absoluto (50%) - xilol (50%) por 1 h, seguido de xilol dos veces por 1 h cada uno y finalizando con parafina dos veces por 1 h cada una, este proceso fue realizado de manera automática en Histoquinete (TP1020, Leica[®]). Una vez terminado el procesamiento del tejido, las muestras fueron incluidas en parafina (Paraplast[®]) en un procesador de tejidos (Arcadia H, Leica[®]), para

posteriormente obtenerse cortes en micrótomo (RM2125 RTS, Leica[®]) de 5 μ m que se colocaron en laminillas etiquetadas y previamente tratadas con Poli-L-Lisina (P8920, Sigma-Aldrich[®]), las cuales fueron desparafinadas en un horno a 60°C durante 20 min. Se continuó con la desparafinización y tinción del tejido colocando las laminillas en un rack que contenía xilol, concentraciones decrecientes de alcohol y colorantes (Figura 15). El proceso de tinción fue el siguiente: las laminillas fueron sumergidas en xilol tres veces por 10 min cada una y después fueron rehidratadas en alcohol a concentraciones decrecientes empezando con etanol al 100% dos veces por 5 min cada una, después en etanol al 95% dos veces por 3 min cada una, seguido de etanol al 70% una vez por 1 min y finalmente por etanol al 50% por 1 min seguidos por un lavado de agua para eliminar el exceso de alcohol, posteriormente fueron teñidas con hematoxilina de Harris (6765003, Thermo Scientific[®]) durante 10 min y nuevamente fueron lavadas en agua y transferidas rápidamente a alcohol al 100%. Se realizó nuevamente un lavado con agua para después ser contrateñidas con eosina (Sigma-Aldrich[®]) por 1 min. Se realizó la deshidratación del tejido pasando las laminillas por alcoholes a concentraciones crecientes, empezando con etanol al 95% una vez por tres minutos y después con etanol al 100% dos veces por tres minutos y finalmente fueron selladas con entellan (Merck[®]).



Figura 15. Carril de tinción Hematoxilina-Eosina (H&E).

7.8. Análisis microscópico

De las laminillas obtenidas se tomaron 50 imágenes en microscopio de campo claro a un objetivo de 20x usando el software LAS EZ V3.2.0 (© Leica Microsystems, 2015) en diferentes campos al azar. El análisis de cada uno de los pacientes se hizo por duplicado y sin conocer el tratamiento del paciente.

Finalmente, usando el software AxioVision Rel. 4.8 (© Carl Zeiss Microscopy GmbH, 2009) se delimitaron manualmente los bordes de 250 adipocitos enteros presentes en las microfotografías del tejido adiposo de cada paciente y se obtuvo el diámetro de los mismos en μm . Cada microfotografía fue calibrada con la barra de escala basada en el aumento del microscopio utilizado.

7.9. Análisis estadístico

La edad se expresa como la media aritmética \pm error estándar (EE). Debido al tamaño y distribución de los datos se realizó un análisis estadístico no paramétrico. Se empleó la prueba de Kruskal-Wallis ANOVA por rangos seguido de la prueba de comparación múltiple de Dunn's, se consideró diferencia significativa con $p < 0.05$. Los datos fueron expresados en diagramas de dispersión para observar de manera individual el comportamiento de cada uno de los sujetos, las líneas en los gráficos expresan la mediana aritmética de los datos.

Con el objetivo de tener una visión general de la distribución del tamaño de los adipocitos en nuestros grupos de estudio, se construyó un histograma de frecuencias relativas para cada grupo utilizando en conjunto todos los datos de área obtenidos. Para la elaboración de los histogramas se determinó el número de intervalos de clase en función del total de datos empleados mediante la regla de Sturges (Sturges, 1926) (Ec. 2), posteriormente este dato se usó para definir el ancho de las categorías (Ec.3).

Ec. 2. Número de intervalos de clase

$$k = 1 + (3.322 \times (\log n))$$

Donde n representa el número de datos empleados.

Ec. 3. Ancho de categoría

$$w \approx \frac{\text{Valor máximo} - \text{Valor mínimo}}{k}$$

Los datos se agruparon en categorías correspondientes a intervalos de $800 \mu\text{m}^2$ en el caso de los hombres y $2200 \mu\text{m}^2$ en el caso de las mujeres, el ancho de la categoría de cada grupo se definió por aproximación a múltiplos de 100 del valor de w obtenido en el grupo CTR de cada sexo.

Dado que los datos del tamaño del adipocito no se pudieron modelar con la distribución normal, estos fueron ajustados a la función de densidad de probabilidad gamma. La función de densidad de probabilidad gamma (Ec. 4) consta de un parámetro de forma (a), relacionado directamente con la asimetría en la agrupación de los datos y el parámetro de escala inverso (b), relacionado inversamente con la dispersión de la distribución (Panik, 2005).

Ec. 4. Función de densidad de probabilidad gamma

$$f(x) = \frac{b^a}{\Gamma(a)} x^{a-1} e^{-bx}$$

Dónde:

$f(x)$ = Frecuencia relativa

x = Área del adipocito

a = Parámetro de forma

b = Parámetro de escala inverso

$\Gamma(a)$ = Función gamma

$e = 2.71828 \dots$ = Base de los logaritmos naturales

Los parámetros de forma (a) y de escala inverso (b) se obtuvieron de estimadores por el método de los momentos (Ec. 5 y 6) (Panik, 2005), los cuales permiten utilizar el total de los datos del área de los adipocitos obtenidos en cada grupo.

Ec. 5. Estimador del parámetro de forma

$$\hat{a} = \frac{n\bar{x}^2}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Ec. 6. Estimador del parámetro de escala inverso

$$\hat{b} = \frac{n\bar{x}}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Dónde:

n = Número de adipocitos medidos

\bar{x} = Área promedio del adipocito

x_i = Área del i -ésimo adipocito

La función gamma (Ec.7) aparece en el denominador de la función de densidad de probabilidad gamma (Ec. 4) y es una integral definida.

Ec. 7. Función gamma

$$\Gamma(a) = \int_0^{\infty} t^{a-1} e^{-t} dt$$

Donde:

t = Variable real

$e = 2.71828 \dots$ = Base de los logaritmos naturales

Con los parámetros estimados se construyó la función de densidad de probabilidad para cada grupo y se realizó la prueba de bondad de ajuste por χ^2 al histograma correspondiente.

Para observar la distribución del tamaño de los adipocitos se construyeron gráficas de porcentaje de frecuencia acumulada y de frecuencia relativa en función del diámetro obtenido. Las gráficas de frecuencia acumulada fueron elaboradas a partir del porcentaje de la frecuencia relativa acumulada del valor considerado dado por la ecuación:

Ec. 8. Frecuencia relativa acumulada

$$H_i = \frac{F_i}{N} = \frac{f_1 + f_2 + \dots + f_i}{N}$$

Dónde:

H_i = Frecuencia relativa acumulada

$F_i = f_1 + f_2 + \dots + f_i$ = Frecuencia acumulada

N = Número total de datos

Se realizó la prueba de bondad de ajuste por Kolmogorov-Smirnov para dos muestras estadísticas, se consideró diferencia significativa con $p < 0.05$.

Para la elaboración de las gráficas de porcentaje de frecuencia relativa, los datos fueron agrupados en categorías que corresponden a un intervalo de 20 μm para los hombres y 30 μm para las mujeres. El número de intervalos de clase y el ancho de las categorías fue determinado a partir de las ecuaciones descritas anteriormente (Ec. 2 y 3, respectivamente), y usado para calcular el porcentaje de frecuencia relativa en el programa Microsoft Excel 2013, $n=2500$ diámetros por grupo.

8. RESULTADOS

8.1. Hombres

8.1.1. Características antropométricas

El peso de los sujetos hombres fue mayor en el grupo OB (Mediana= Me= 135.1 kg; Rango intercuartílico= RIC, 111.6 – 148.9) respecto del CTR (Me= 82.7 kg; RIC, 69.8 – 89.2), indicando que el grupo obeso tiene 41.3% más peso con respecto al control. Tras un año de la intervención observamos que la mayoría de los participantes lograron disminuir su peso y la mitad de ellos logró disminuir significativamente (Me= 86.2 kg; RIC, 81.4 – 112.4), llegando a ser estadísticamente diferente respecto a su peso inicial, esto se puede ver gracias al análisis de puntos independientes (Figura 16A). Cabe mencionar que sólo uno de los participantes no ha logrado el objetivo deseado tras esta intervención.

Los cambios en el IMC fueron directamente proporcionales a las diferencias en el peso, donde observamos que de acuerdo con la clasificación de la OMS, todos los sujetos del grupo OB se clasifican como individuos con obesidad mórbida (obesidad tipo III) (Me= 49.5 kg/m²; RIC, 39.8 – 51.8) y después de haber sido intervenidos estos reducen su IMC (Me= 33.3 kg/m², RIC, 28.5 – 38.9) llegando a ser estadísticamente diferente del grupo control (Me= 26.3 kg/m²; RIC, 23.4 – 28.4), con esta pérdida de peso podemos re-clasificar a nuestros sujetos intervenidos como individuos con sobrepeso y obesidad I y II (Figura 16B).

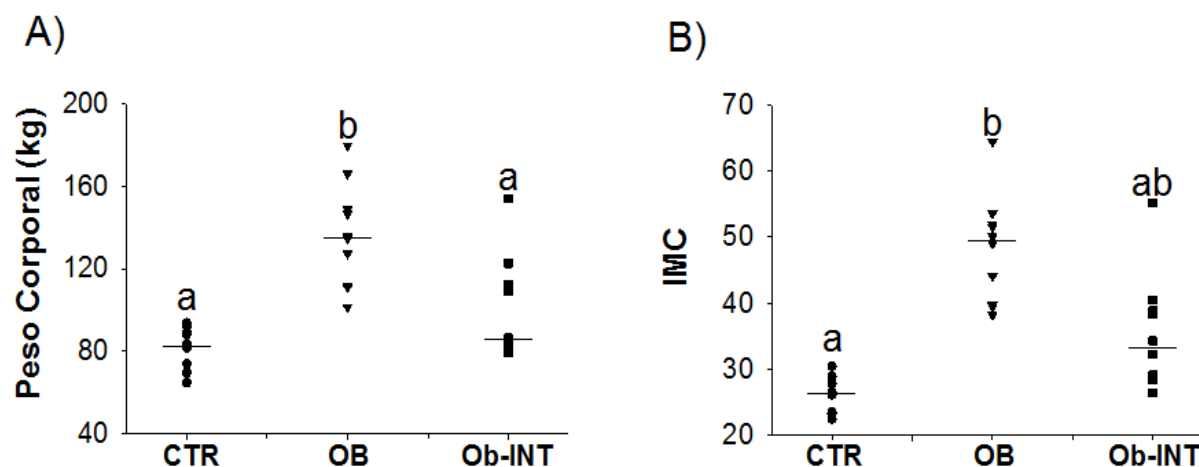


Figura 16. Características antropométricas de hombres. A) Peso corporal (kg). B) Índice de Masa Corporal (IMC). La línea indica la mediana de los datos, n=10 por grupo. Grupo control (CTR), Obeso (OB) y Obeso intervenido (Ob-INT). Grupos que no comparten la misma letra son estadísticamente diferentes ($p < 0.05$).

8.1.2. Parámetros bioquímicos

Los sujetos del grupo obeso presentaron concentraciones de glucosa en ayuno fuera de valores de referencia (Me= 107.0 mg/dL; RIC, 92.0 – 143.0) mientras que los del grupo control se encuentran dentro de los valores normales. Después de un año, el grupo Ob-INT redujo sus concentraciones quedando dentro de los valores de referencia (Me= 86.5 mg/dL; RIC, 80.0 – 95.0), mostrando diferencias significativas comparadas con el grupo de obesidad, pero también contra el grupo control (Me= 95.5 mg/dL; RIC, 92.0 – 103.0), en donde podemos observar que sólo dos de los voluntarios presentan concentraciones elevadas de dicho parámetro (Figura 17A).

En lo que respecta a los niveles de colesterol y triacilglicéridos en suero no se observaron diferencias significativas alrededor de todos los grupos, sin embargo los triacilglicéridos tienen tendencia a encontrarse más elevados en el grupo obeso (Figura 17B y C). Por otra parte, las concentraciones de leptina las encontramos elevadas en el grupo obeso (Me= 17.8 ng/mL; RIC, 11.6 – 34.2) y disminuyen tras la intervención (Me= 5.4 ng/mL; RIC, 2.2 – 8.1) logrando ser iguales a las del grupo control (Me= 5.4 ng/mL;

RIC, 2.5 – 7.4) (Figura 17D), que se encuentra dentro de los valores de referencia. Cabe destacar que sólo un paciente del grupo obeso presenta valores más elevados en todos los parámetros en comparación con los sujetos del mismo grupo y los mantiene elevados después de la intervención, el cual se muestra señalado en la figura con una flecha y círculo.

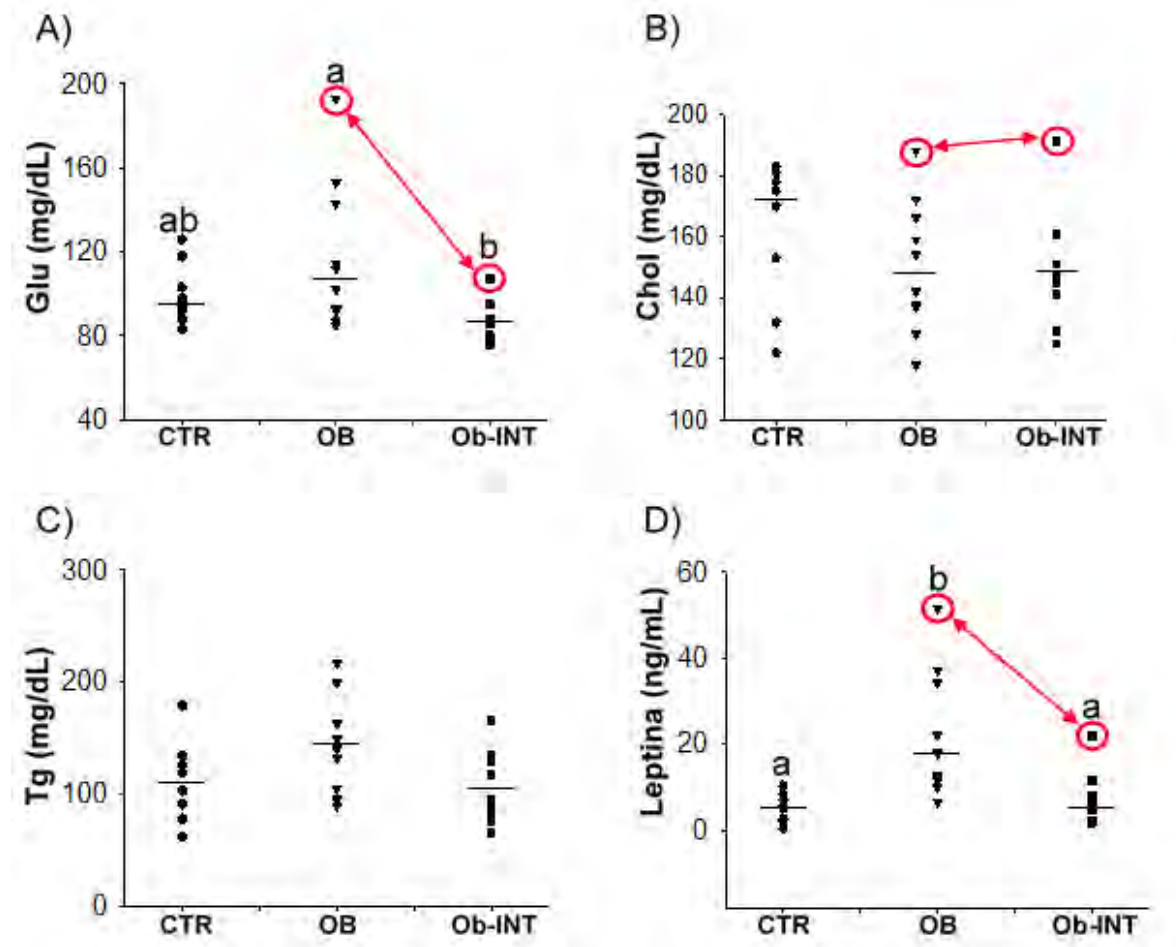


Figura 17. Parámetros bioquímicos en hombres. A) Glucosa, B) Colesterol, C) Triacilglicéridos y D) Leptina. La línea indica la mediana de los datos, n=10 por grupo. Grupo control (CTR), Obeso (OB) y Obeso intervenido (Ob-INT). Grupos que no compartan la misma letra son estadísticamente diferentes ($p < 0.05$).

8.1.3. Tamaño del adipocito

De acuerdo con los resultados obtenidos observamos que todos los grupos presentan la mayor densidad de adipocitos alrededor de la mediana, sin embargo el grupo obeso tiene adipocitos más grandes los cuales al compararlos con ellos mismos un año después de su intervención reducen significativamente su diámetro (señalados con un óvalo rojo, Figura 18A). Con respecto al área, en el grupo Ob-INT se reduce totalmente de tal manera que logra ser igual al grupo control (Figura 18B), a pesar de que todavía hay presencia de adipocitos grandes, mientras que el grupo obeso es estadísticamente mayor respecto a estos dos grupos. Estas diferencias en tamaño podemos observarlas en la figura 19.

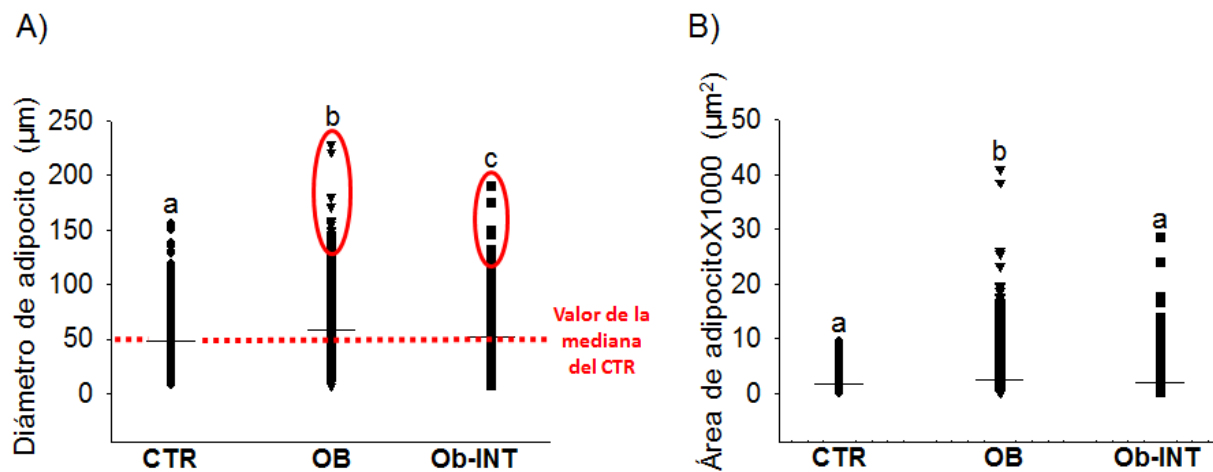


Figura 18. Tamaño del adipocito en hombres. A) Diámetro (µm), B) Área (µm²). La línea indica la mediana de los datos, n=2500 por grupo. Grupo control (CTR), Obeso (OB) y Obeso intervenido (Ob-INT). Grupos que no comparten la misma letra son estadísticamente diferentes (p<0.05).

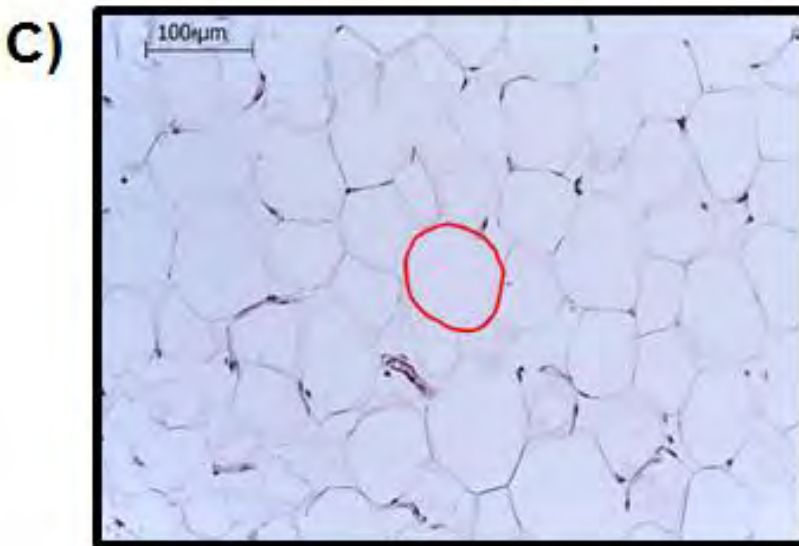
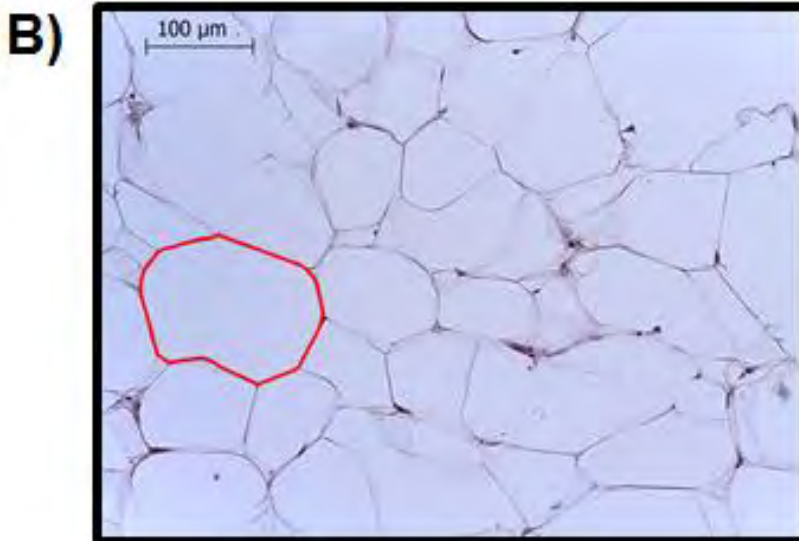
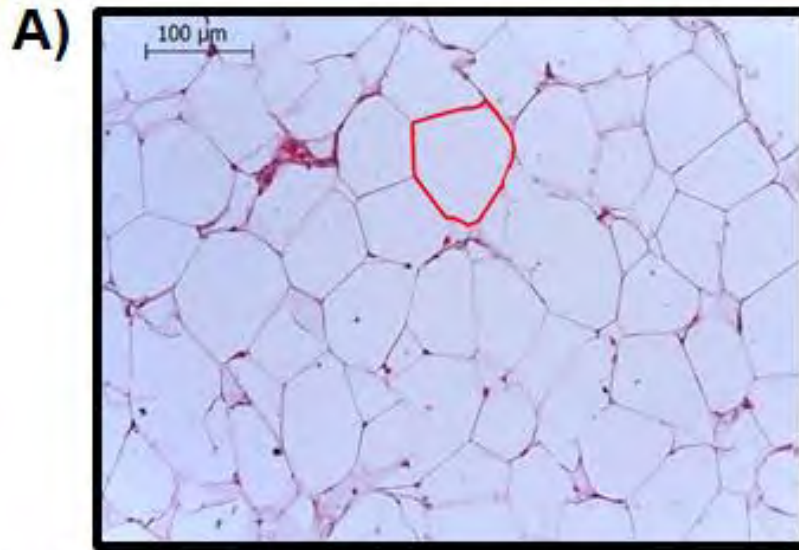


Figura 19. Microfotografías del tejido adiposo subcutáneo en hombres. A) CTR, B) OB, C) Ob-INT. Microfotografías obtenidas a partir de cortes en parafina teñidos con hematoxilina y eosina y observados a 20x. La línea roja resalta el diámetro de uno de los adipocitos presentes en cada grupo.

8.1.4. Cambios en el tamaño del adipocito

El grupo obeso presentó aumento en la cantidad de adipocitos mayores a 100 μm , respecto al CTR y al Ob-INT (Tabla 3). En el grupo obeso esta relación nos permite saber que del total de datos analizados, cerca del 90% de los adipocitos tienen un diámetro menor a 100 μm , mientras que los demás grupos tendrán mayor cantidad de estos adipocitos, considerados funcionales por su tamaño. Biológicamente, estos porcentajes nos hablan de una mayor inducción de hipertrofia en el grupo obeso. Cabe destacar que tras un año de la intervención la presencia de adipocitos mayores a 100 μm disminuye significativamente (1.6%) y es igual a la del grupo control, lo cual nos dice que la intervención disminuyó totalmente el tamaño del adipocito en el tejido adiposo subcutáneo de los sujetos obesos (Tabla 3).

Tabla 3. Número y porcentaje de adipocitos mayores a 100 μm en hombres. Se presenta la media \pm EE del valor obtenido en cada grupo y su equivalente en porcentaje, n= 250 por sujeto de estudio. Grupo control (CTR), Obeso (OB) y Obeso intervenido (Ob-INT). Grupos que no comparten la misma letra son estadísticamente diferentes ($p < 0.05$).

	CTR	OB	Ob-INT
Número de adipocitos mayores a 100 μm	4 \pm 1 ^a (1.6%)	24 \pm 5 ^b (9.6 %)	4 \pm 1 ^a (1.6)

8.1.5. Distribución del tamaño de los adipocitos

De acuerdo con los resultados obtenidos observamos que la distribución del tamaño de los adipocitos fue asimétrica sesgada a la derecha y se ajustó a la función de densidad de probabilidad gamma en todos los grupos.

En el grupo OB la frecuencia relativa de adipocitos pequeños (con marca de clase menor a $4,000 \mu\text{m}^2$) fue menor (0.20), en comparación con el grupo CTR (0.27, aproximadamente) (Figura 20A y B). También podemos observar que el grupo OB muestra aumento en el área de las células adiposas, llegando a tener adipocitos de hasta $40,000 \mu\text{m}^2$ (Figura 20B).

Después de la intervención, observamos que hay un incremento en la frecuencia relativa de los adipocitos menores a $4,000 \mu\text{m}^2$ (0.25) en comparación con el grupo OB, siendo ahora similar a la del grupo CTR. También se observó en el grupo Ob-INT disminución en el tamaño de los adipocitos hipertrofiados, reduciendo su tamaño a $30,000 \mu\text{m}^2$ (Figura 20C).

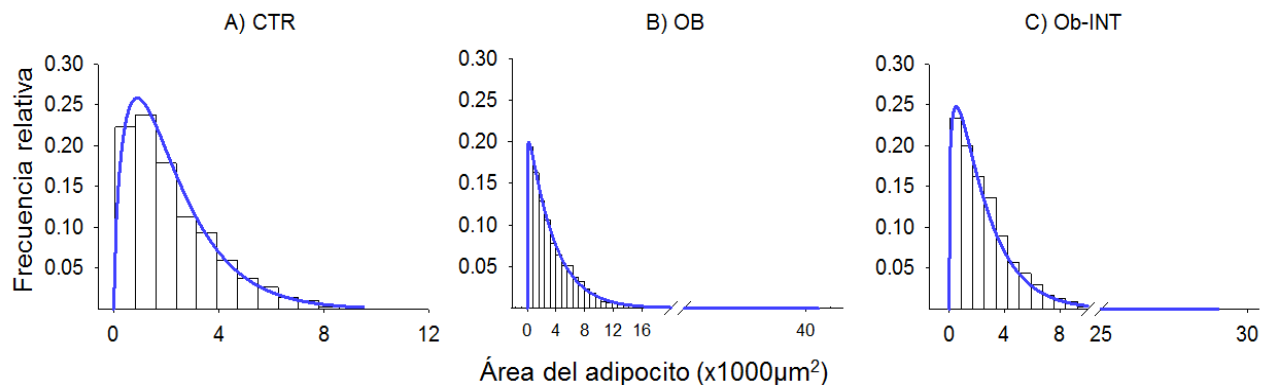


Figura 20. Distribución del tamaño del adipocito en hombres. Histogramas de frecuencias relativas (barras) y función de densidad de probabilidad gamma (línea continua azul) con los parámetros estimados en cada grupo. Grupo control (CTR), Obeso (OB) y Obeso intervenido (Ob-INT).

Debido a que el tamaño de los adipocitos se pudo ajustar a la distribución gamma fue posible elaborar gráficas de frecuencia relativa en función del tamaño del adipocito, cuyos resultados se detallan a continuación.

8.1.6. Frecuencia acumulada del tamaño de los adipocitos

La disposición de los adipocitos en el gráfico de porcentaje de frecuencia acumulada en el grupo OB muestra un desplazamiento hacia la derecha en comparación con el grupo CTR, este comportamiento en el grupo OB expresa aumento en la mediana del tamaño de los adipocitos (percentil 50) el cual fue de 58.2 μm de diámetro, mientras que el grupo CTR fue de 47.5 μm . Por otra parte observamos que después de un año de la intervención la curva de frecuencia acumulada se recupera hacia la izquierda de la curva del grupo OB, siendo ahora la mediana del diámetro de 52.5 μm , indicándonos que después de la cirugía los adipocitos han disminuido de tamaño y en el análisis estadístico se demuestra que el grupo Ob-INT es significativamente mayor que CTR ($p < 0.0001$) pero el grupo OB es mucho más elevado que CTR ($p < 0.0001$) demostrando la recuperación en el tamaño del adipocito en el grupo Ob-INT (Figura 21A).

Finalmente, los adipocitos de la zona final de las curvas de frecuencia acumulada (Figura 21B) fueron más grandes en el grupo OB (228 μm de diámetro) ya que se demostró que la ojiva termina en un rango mayor al Ob-INT y CTR, lo que confirma la hipertrofia celular en este grupo.

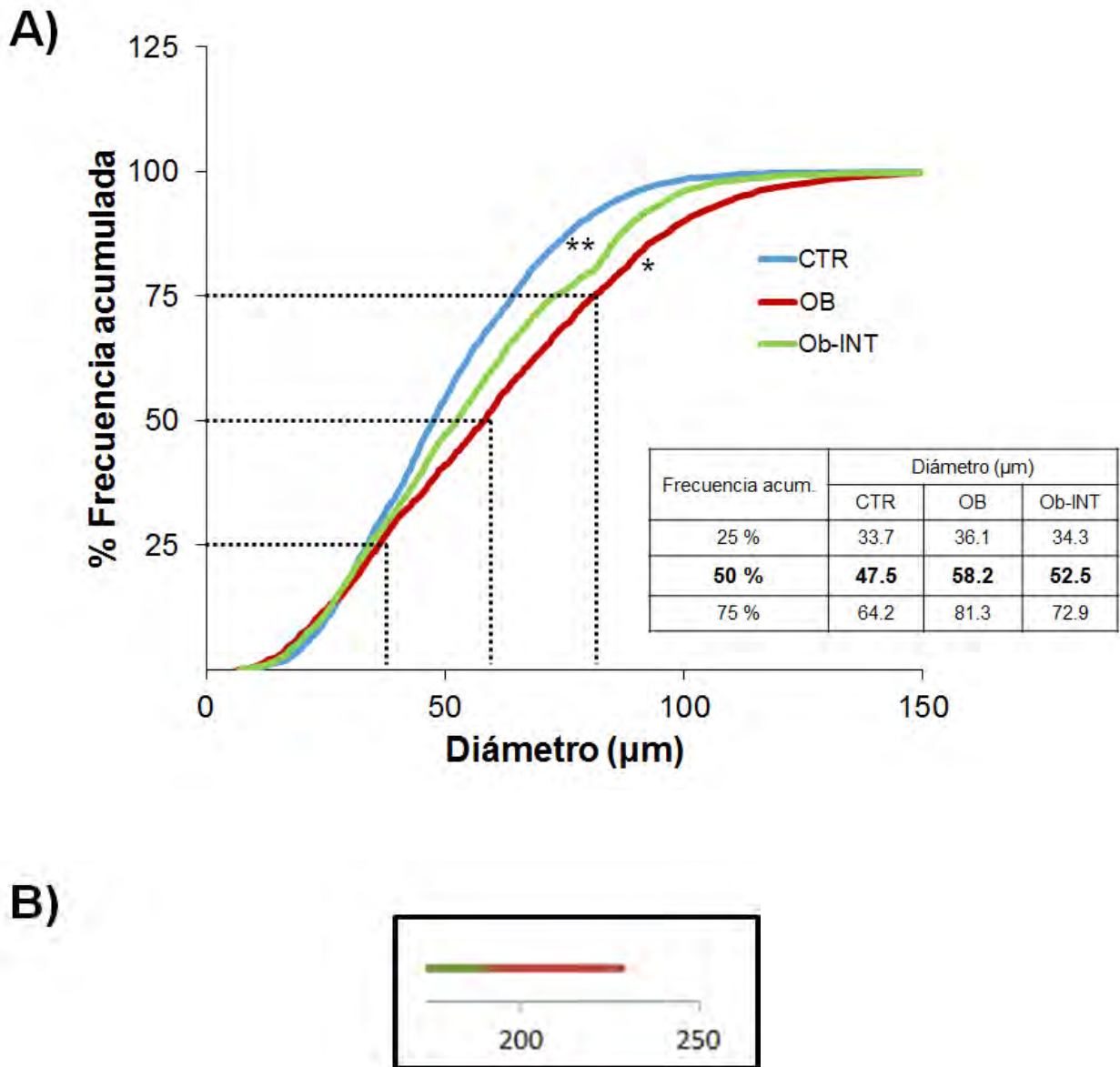


Figura 21. Porcentaje de frecuencia acumulada del tamaño del adipocito en hombres. A) Frecuencia acumulada en porcentaje del diámetro de los adipocitos en los tres grupos de estudio medidos a partir de las microfotografías de tejido adiposo subcutáneo, n= 2500 por grupo. Grupo control (CTR), Obeso (OB) y Obeso intervenido (Ob-INT). *C vs OB y **C vs Ob-INT diferencias estadísticas por Kolmogorov-Smirnov prueba para dos grupos $p < 0.0001$. B) Ampliación del punto final de las curvas del gráfico de frecuencia acumulada.

8.1.7. Frecuencia relativa del tamaño de los adipocitos

El análisis de porcentaje de frecuencia relativa muestra, en qué rango se encuentra mayor acumulación de adipocitos de cada grupo dependiendo su tamaño. En el grupo obeso se observa que los datos tienen una distribución bimodal, lo cual indica acumulación o agrupación de los datos con mayor frecuencia en los intervalos de 30 a 40 μm y en 70 a 80 μm , lo que puede referir dos conductas importantes, una inducción de diferenciación y dos inducción de hipertrofia, por otra parte los datos tienden a desplazarse hacia rangos mayores a 230 μm de diámetro, en comparación con el grupo control y Ob-INT. La información obtenida por medio de este análisis es sumamente importante ya que en esta gráfica se observa con claridad el punto máximo de crecimiento celular en el grupo OB, que en comparación con el grupo CTR es estadísticamente menor, además observamos que los adipocitos con más frecuencia en el grupo control son aquellos que tienen intervalos de 45 a 55 μm de diámetro, cabe destacar que la frecuencia con la que esos adipocitos se distribuyen es mayor en el control que en el intervenido (Figura 22). Esto refleja que después de un año de ser intervenidos quirúrgicamente los sujetos del grupo obeso han logrado reducir el tamaño de sus células adiposas y revertir el proceso de hipertrofia teniendo ahora mayor probabilidad de preservar adipocitos fisiológicamente normales como los del grupo CTR.

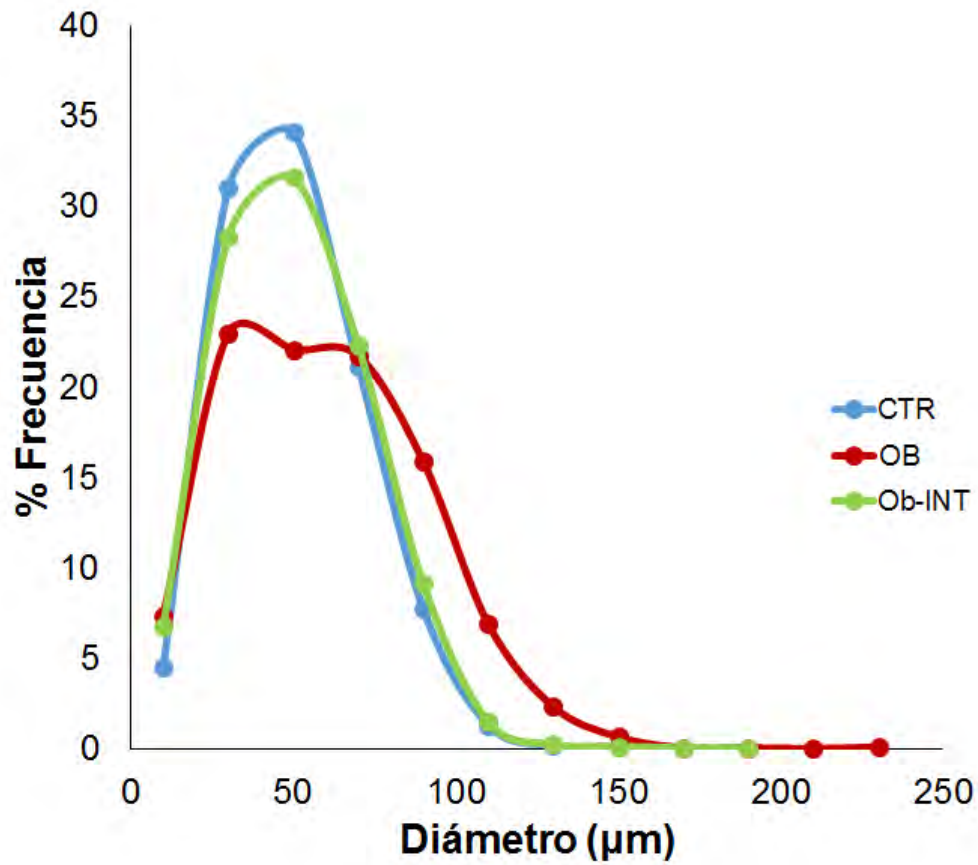


Figura 22. Porcentaje de frecuencia relativa del tamaño del adipocito en hombres. Distribución del diámetro de los adipocitos en los tres grupos de estudio medidos a partir de las microfotografías de tejido adiposo subcutáneo, n= 2500 por grupo. Grupo control (CTR), Obeso (OB) y Obeso intervenido (Ob-INT).

8.2. Mujeres

8.2.1. Características antropométricas

En lo que respecta a las mujeres, observamos que después de la intervención todas estas logran disminuir significativamente su peso (Me= 81.3 kg; RIC, 60.9 – 90.1) y por tanto su IMC (Me= 32.3 kg/m²; RIC, 25.0 – 33.6), siendo estadísticamente diferente de su peso e IMC en condiciones de obesidad (Me= 117.0 kg; RIC, 99.7 – 137.0 y Me= 48.9 kg/m²; RIC, 38.5 – 51.4, respectivamente), cabe destacar que incluso algunas de ellas logran disminuir totalmente su peso de tal manera que es considerado normal para su edad y talla (el óvalo rojo señala a estas sujetos experimentales), estos datos comparados con el grupo control no fueron diferentes (Figura 23A y B), mientras que en el resto de los sujetos se logró alcanzar pérdida de peso suficiente para clasificarlas ahora en los rangos de sobrepeso u obesidad tipo I y II lo cual resulta benéfico, debido al tiempo que llevan con la intervención esto les permite tener la posibilidad de que con el transcurso del tiempo logren alcanzar su peso e IMC ideal.

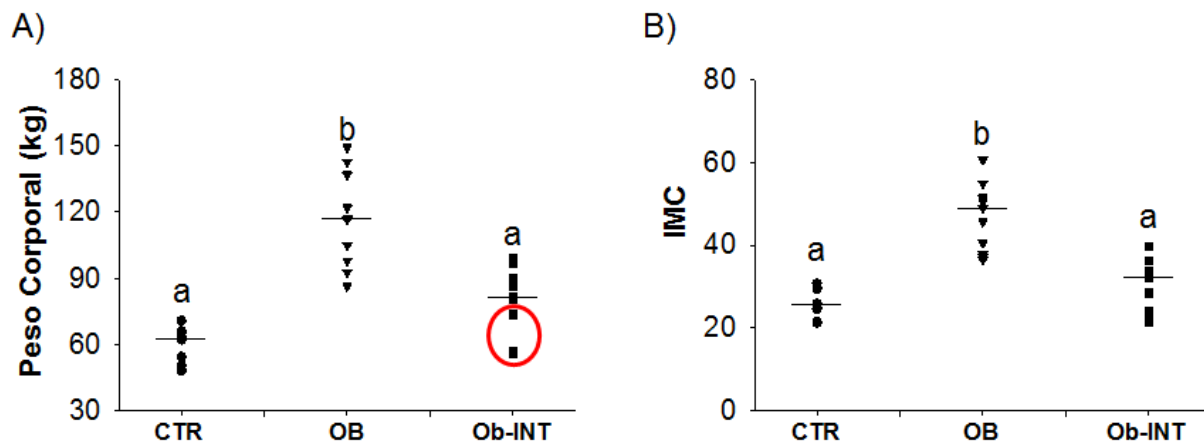


Figura 23. Características antropométricas de mujeres. A) Peso corporal (kg). B) Índice de Masa Corporal (IMC). La línea indica la mediana de los datos, n=10 por grupo. Grupo control (CTR), Obeso (OB) y Obeso intervenido (Ob-INT). Grupos que no comparten la misma letra son estadísticamente diferentes ($p < 0.05$).

8.2.2. Parámetros bioquímicos

En el grupo obeso 40% de las mujeres presentaron concentraciones séricas de glucosa en ayuno dentro de valores de referencia (Me= 107.0 mg/dL; RIC, 91.2 – 128.5), mientras que en el resto se encuentran fuera de rango. El grupo obeso después de un año de su intervención (Ob-INT) disminuye significativamente estas concentraciones (Figura 24A), considerándolas dentro de valores normales (Me= 85.0 mg/dL; RIC, 79.5 – 86.7) y mostrando diferencia estadística con respecto a sus niveles de glucosa anteriores. Cabe destacar que tenemos una participante que no logró reestablecer sus concentraciones de glucosa después de doce meses, la cual se muestra señalada en la figura con una flecha y círculo (Figura 24A).

Con respecto a las concentraciones de colesterol en ayuno (Figura 24B) no se observaron diferencias significativas. Por otra parte, las concentraciones de triacilglicéridos y leptina fueron mayores en el grupo obeso (Me= 141.0 mg/dL; RIC, 130.2 – 209.2 y Me= 39.5 ng/mL; RIC, 32.3 – 55.8, respectivamente) en comparación con el grupo CTR (Me= 102.0 mg/dL; RIC, 87.5 – 178.2 y Me=16.4 ng/mL; RIC, 9.6 – 18.5, respectivamente), a pesar de que los triacilglicéridos muestran tendencia a mantenerse elevados en este grupo estos no se encuentran fuera de los valores de referencia. Ambos parámetros disminuyen después de un año de la cirugía (Me= 107.0 mg/dL; RIC, 88.0 – 133.0 y Me=12.7 ng/mL; RIC, 7.4 – 18.4, respectivamente) siendo los triacilglicéridos significativamente diferentes del grupo OB y del CTR, mientras que la leptina sólo muestra diferencia estadística con el grupo OB (Figura 24C y D).

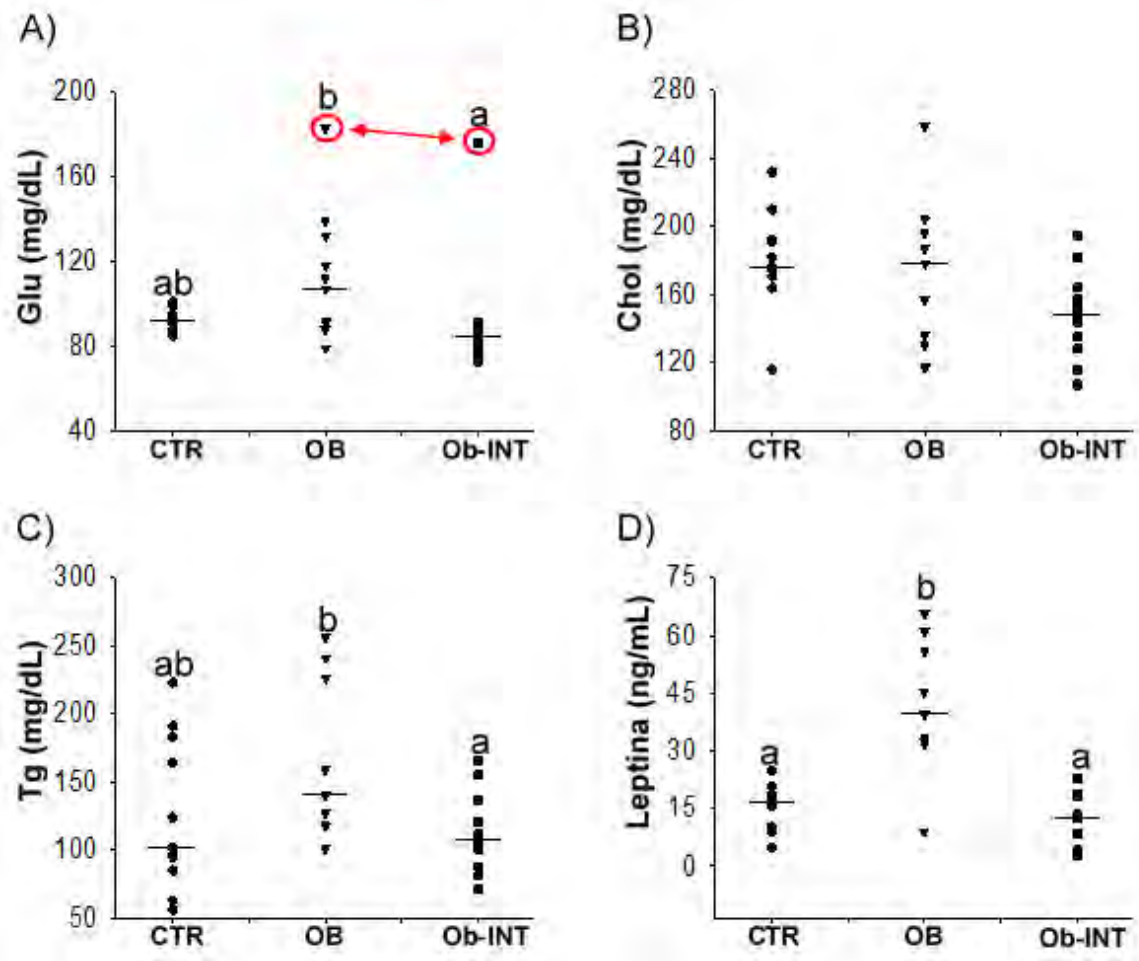


Figura 24. Parámetros bioquímicos en mujeres. A) Glucosa, B) Colesterol, C) Triacilglicéridos, D) Leptina. La línea indica la mediana de los datos, n=10 por grupo. Grupo control (CTR), Obeso (OB) y Obeso intervenido (Ob-INT). Grupos que no compartan la misma letra son estadísticamente diferentes ($p < 0.05$).

8.2.3. Tamaño del adipocito

Todos los grupos presentan la mayor densidad de adipocitos alrededor de la mediana, sin embargo el grupo OB tiene células más grandes, las cuales reducen significativamente su diámetro un año después de la cirugía (Figura 25A; señaladas con un ovalo rojo), cabe mencionar que a pesar de su reducción el grupo CTR sigue siendo significativamente menor que ambos grupos. Con respecto al área, el grupo OB tiene el mayor valor y cuando este es intervenido (Ob-INT) reduce significativamente este parámetro, pero debido a que todavía hay presencia de adipocitos grandes (Figura 25B), este no alcanza los valores del grupo control. En las microfotografías podemos observar las diferencias en tamaño entre grupos así como los cambios después de la intervención (Figura 26).

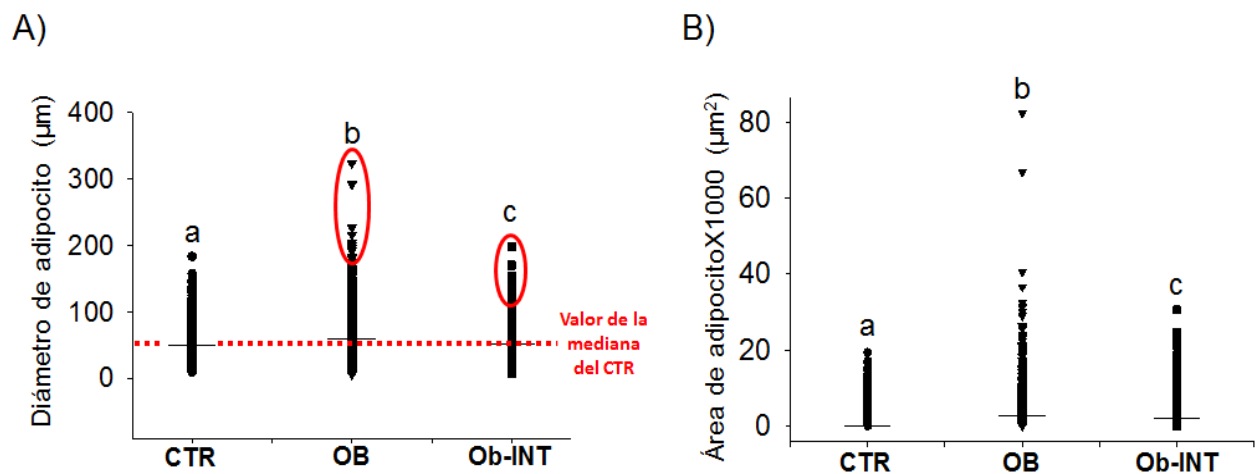


Figura 25. Tamaño del adipocito en mujeres. A) Diámetro (µm), B) Área (µm²). La línea indica la mediana de los datos, n=2500 por grupo. Grupo control (CTR), Obeso (OB) y Obeso intervenido (Ob-INT). Grupos que no comparten la misma letra son estadísticamente diferentes (p<0.05).

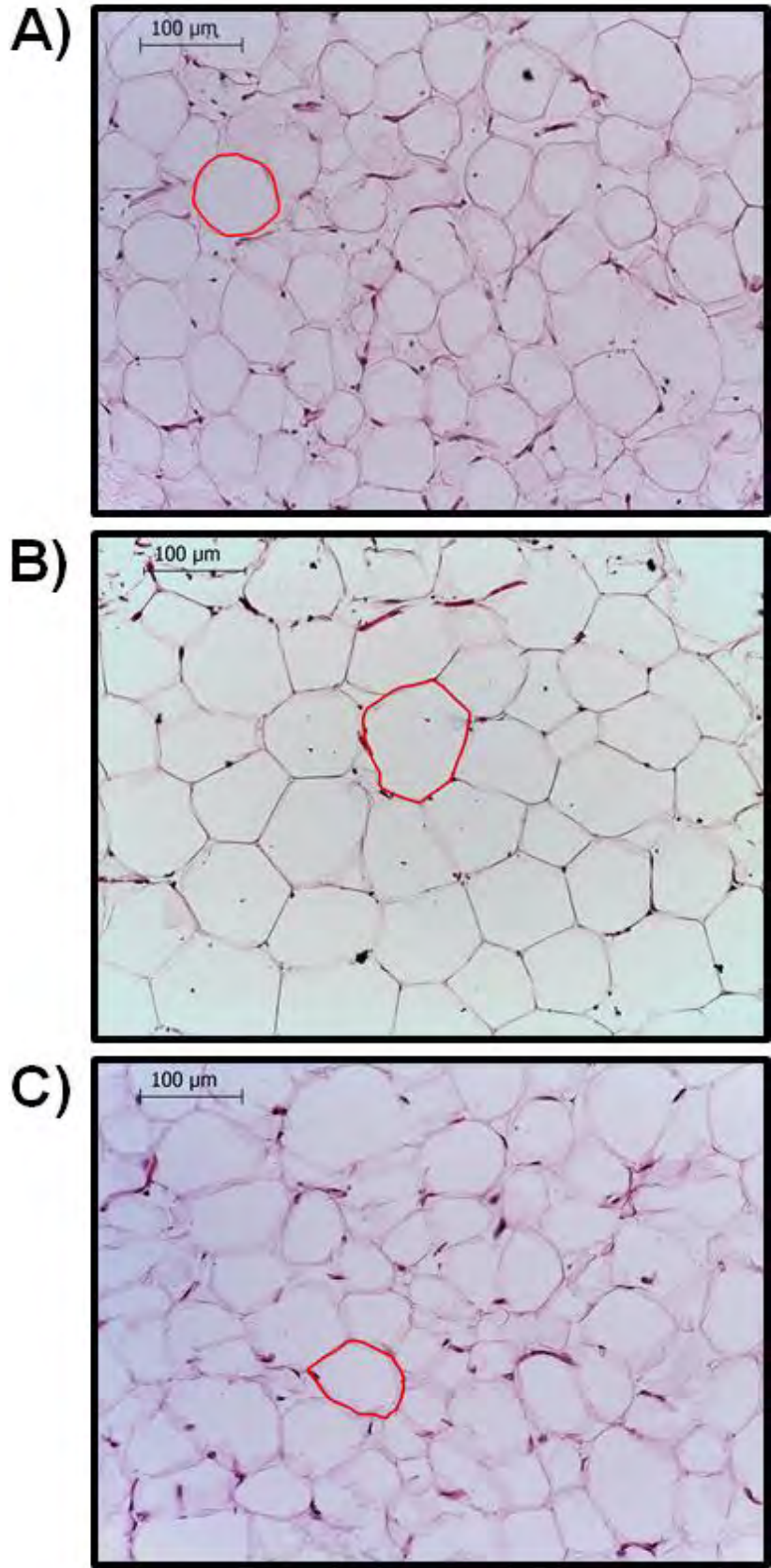


Figura 26. Microfotografías del tejido adiposo subcutáneo en mujeres. A) CTR, B) OB, C) Ob-INT. Microfotografías obtenidas a partir de cortes en parafina teñidos con hematoxilina y eosina y observados a 20x. La línea roja resalta el diámetro de uno de los adipocitos presentes en cada grupo.

8.2.4. Cambios en el tamaño del adipocito

El grupo obeso presentó mayor cantidad de adipocitos con tamaño superior a 100 μm respecto a los otros grupos (CTR: 2.8, OB: 11.2, Ob-INT: 3.6%). Esta relación nos permite determinar el total de adipocitos funcionales que hay en cada uno de los grupos, siendo en el grupo OB menor la cantidad de estas células (89%) en comparación con el grupo CTR (97%), esta diferencia en el porcentaje de adipocitos mayores a 100 μm que hay entre los dos grupos nos hablan del desarrollo de un proceso de hipertrofia en el tejido adiposo de los individuos del grupo OB. Cabe destacar que después de un año de la cirugía se incrementa la presencia de adipocitos menores a 100 μm y disminuyen significativamente los de mayor tamaño (Ob-INT: 3.6%) (Tabla 4), mostrando que el efecto de la intervención es positivo sobre el tamaño y número de los adipocitos del tejido adiposo subcutáneo de los sujetos obesos.

Tabla 4. Número y porcentaje de adipocitos mayores a 100 μm en mujeres. Se presenta la media \pm EE del valor obtenido en cada grupo y su equivalente en porcentaje, n= 250 por sujeto de estudio. Grupo control (CTR), Obeso (OB) y Obeso intervenido (Ob-INT). Grupos que no comparten la misma letra son estadísticamente diferentes ($p < 0.05$).

	CTR	OB	Ob-INT
Número de adipocitos mayores a 100 μm	7 ± 2^a (2.8%)	28 ± 5^b (11.2%)	9 ± 2^a (3.6%)

8.2.5. Distribución del tamaño de los adipocitos

De acuerdo con lo observado en los histogramas de frecuencia, la distribución del tamaño de los adipocitos fue asimétrica sesgada a la derecha en todos los grupos y sólo se ajustó a la función de densidad de probabilidad gamma el grupo CTR (Figura 27A), mientras que en el grupo OB y Ob-INT mostraron ajustarse a una distribución exponencial (Figura 27B y C).

Por otra parte, en el grupo OB la frecuencia relativa de adipocitos pequeños (con marca de clase menor a $5,000 \mu\text{m}^2$) fue menor (0.40), en comparación con el grupo CTR (0.50, aproximadamente) (Figura 27A y B); sin embargo, dada la distribución con la que se ajustaron los datos en el grupo OB observamos que este grupo tiene mayor tendencia al aumento en la frecuencia de adipocitos pequeños y además aumento en el área de las células adiposas, las cuales llegaron a ser de hasta $80,000 \mu\text{m}^2$ (Figura 27B).

En el grupo Ob-INT, hay incremento en la frecuencia relativa de los adipocitos con áreas menores a $5,000 \mu\text{m}^2$ (Ob-INT: 0.50) en comparación con su mismo grupo (Sjostrom) un año previo a la cirugía. Finalmente hay disminución en el tamaño de los adipocitos hipertrofiados, lo cual se reflejó en la reducción de su tamaño a $30,000 \mu\text{m}^2$ (Figura 27C).

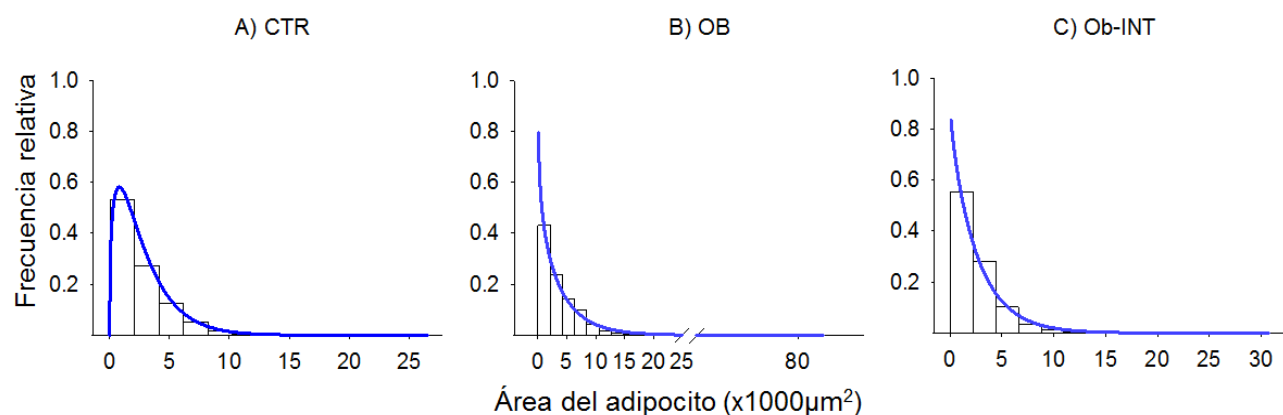


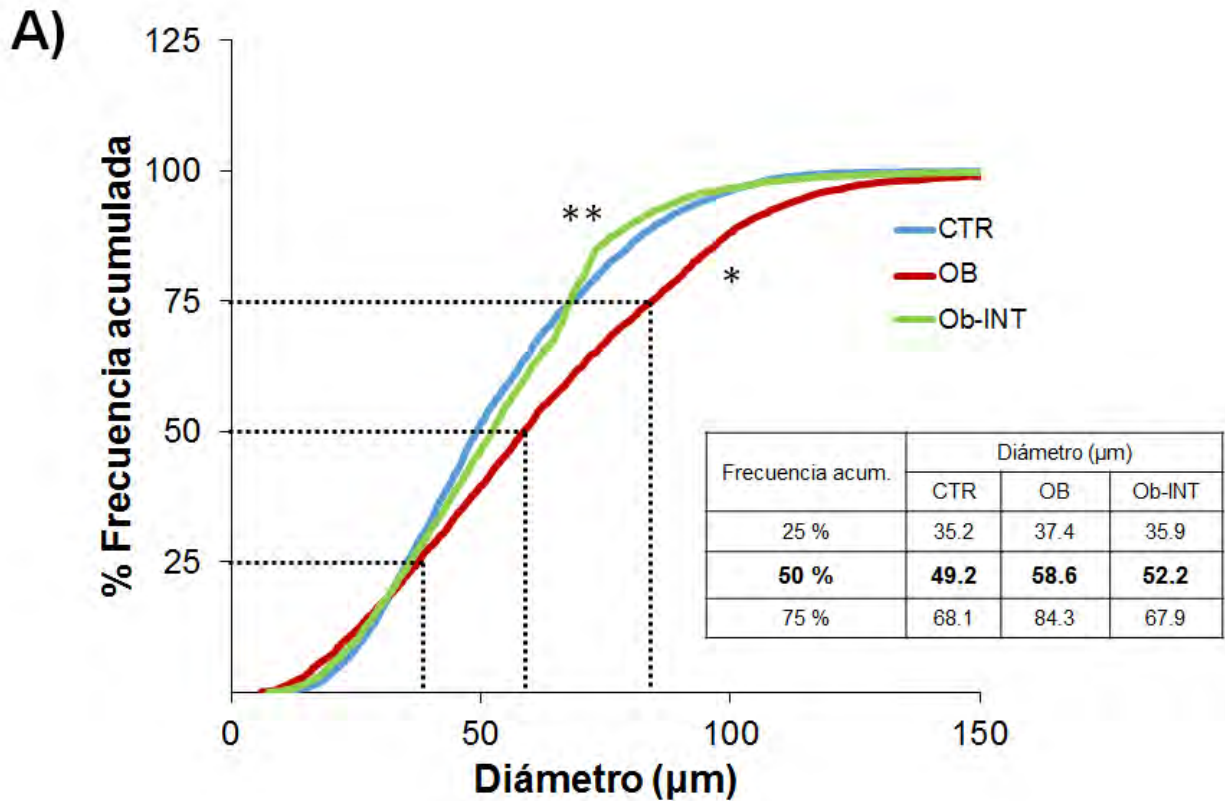
Figura 27. Distribución del tamaño del adipocito en mujeres. Histogramas de frecuencias relativas (barras) y función de densidad de probabilidad gamma (línea continua azul) con los parámetros estimados en cada grupo. Grupo control (CTR), Obeso (OB) y Obeso intervenido (Ob-INT).

8.2.6. Frecuencia acumulada del tamaño de los adipocitos

Los adipocitos del grupo OB incrementaron su probabilidad de distribuirse hacia el rango de mayor diámetro en comparación con el grupo CTR de acuerdo con la disposición de los adipocitos en el gráfico de porcentaje de frecuencia acumulada, dando como resultado que el diámetro de la mediana del tamaño de los adipocitos (percentil 50) del grupo OB sea de 58.6 μm , en comparación con la mediana del grupo CTR 49.2 μm (Figura 28A)

Después de un año de la intervención, el diámetro de los adipocitos en la curva de frecuencia acumulada tiene una recuperación total mostrando adipocitos de 52.2 μm de diámetro (percentil 50), indicándonos que después de la cirugía los adipocitos han disminuido de tamaño y presentan diámetros similares a los del grupo CTR.

Por último, en el análisis de la zona final de las curvas de frecuencia acumulada los adipocitos del grupo OB fueron más grandes (323 μm de diámetro) respecto a los demás grupo, lo que confirma la hipertrofia celular en este grupo (Figura 28B).



B)

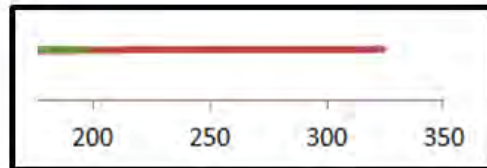


Figura 28. Porcentaje de frecuencia acumulada del tamaño de los adipocitos en mujeres. A) Frecuencia acumulada en porcentaje del diámetro de los adipocitos en los tres grupos de estudio medidos a partir de las microfotografías de tejido adiposo subcutáneo, $n = 2500$ por grupo. Grupo control (CTR), Obeso (OB) y Obeso intervenido (Ob-INT). *C vs OB y **C vs Ob-INT diferencias estadísticas por Kolmogorov-Smirnov prueba para dos grupos $p < 0.0001$. B) Ampliación del punto final de las curvas del gráfico de frecuencia acumulada.

8.2.7. Frecuencia relativa del tamaño de los adipocitos

En el grupo obeso la mayoría de los datos se agrupan con mayor frecuencia alrededor del intervalo de 50 a 70 μm de diámetro y tienden a desplazarse hacia rangos mayores a 330 μm de diámetro como consecuencia de la inducción de hipertrofia, en comparación con el grupo control, que tiene menor probabilidad de aumentar el tamaño de sus adipocitos y estos se encuentran con mayor frecuencia agrupados en el intervalo de 45 a 55 μm de diámetro. Sin embargo, después de la intervención la frecuencia de distribución de este grupo es igual a la del grupo CTR, indicándonos que los adipocitos han reducido su tamaño y revertido el proceso de hipertrofia teniendo ahora mayor probabilidad de presentar adipocitos pequeños y fisiológicamente normales como los del grupo control (Figura 29).

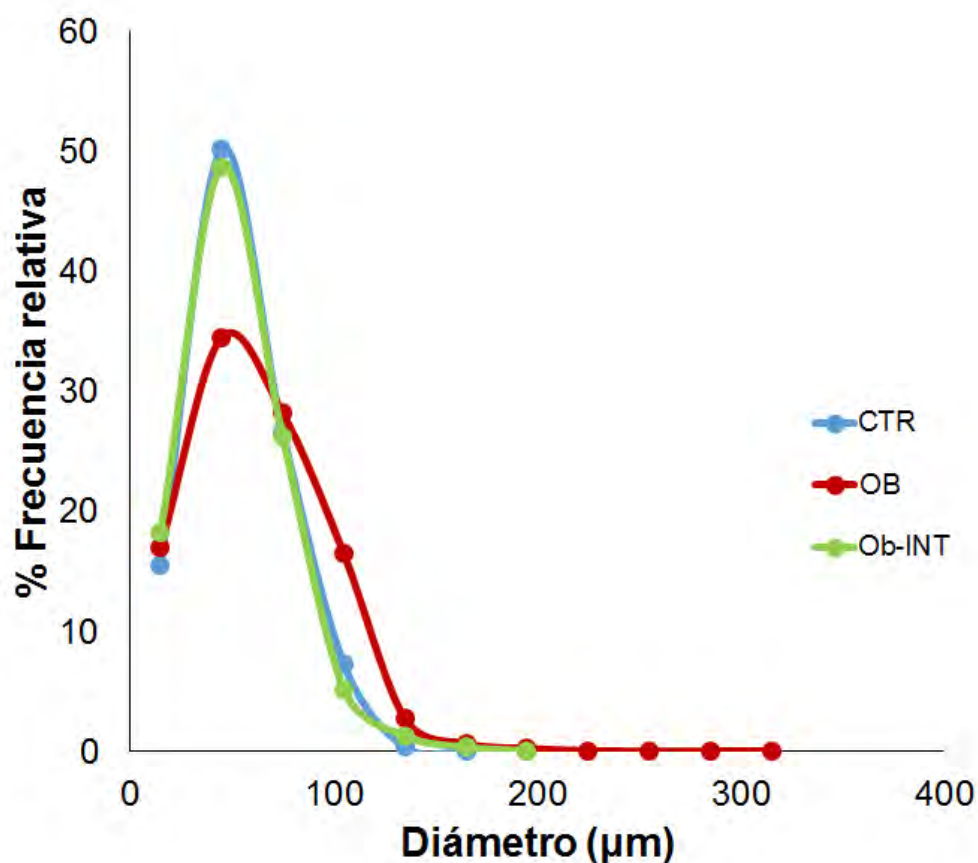


Figura 29. Porcentaje de frecuencia relativa del tamaño del adipocito en mujeres. Distribución del diámetro de los adipocitos en los tres grupos de estudio medidos a partir de las microfotografías de tejido adiposo subcutáneo, n= 2500 por grupo. Grupo control (CTR), Obeso (OB) y Obeso intervenido (Ob-INT).

9. DISCUSIÓN

La obesidad impacta de manera negativa la salud y calidad de vida de quien la padece por las complicaciones físicas, sociales, psicológicas, médicas y económicas que desencadena, las anteriores aumentan su frecuencia e intensidad dependiendo del grado de obesidad que se padezca, siendo la obesidad de tipo III aquella con el mayor índice de morbilidad y mortalidad. Se ha reportado que la disminución en el peso corporal en sujetos con obesidad mórbida mejora o elimina las comorbilidades asociadas: enfermedad coronaria, hipertensión, diabetes tipo 2, hiperlipidemia, insuficiencia cardiorrespiratoria y otras enfermedades crónicas degenerativas (Pasanisi, 2001; Poirier, 2006). Sin embargo en este tipo de sujetos es más difícil lograr la pérdida de peso con dieta y ejercicio que pueda mantenerse a largo plazo y que ayude a mejorar la calidad de vida. Esto ha generado incremento en el número de individuos que buscan mejorar su salud al recurrir al tratamiento quirúrgico. Por lo general, la cirugía bariátrica ofrece resultados superiores al tratamiento médico convencional en cuanto a la pérdida de peso, disminución o solución de las comorbilidades y mejoría en la calidad de vida (Ocón-Bretón, 2005). Se ha reportado que durante los primeros meses tras la cirugía ocurre una rápida e importante pérdida de peso y entre los 12 a 18 meses posteriores se alcanza un promedio del 62-65% de peso perdido (Buchwald, 2004; Herrera, 2011; Ocón-Bretón, 2005).

En nuestro estudio, el promedio de pérdida de exceso de peso en la mayoría de los sujetos analizados durante los primeros 12 meses post-cirugía fue de 37 kg. En general, la cirugía bariátrica redujo significativamente el peso en la mitad de los hombres, mientras que en el resto la pérdida de exceso de peso fue menor al 30% con respecto a su peso anterior, e incluso uno de los sujetos sólo redujo un 10% su peso después de un año de haber sido intervenido. En contraste con los hombres, todas las mujeres del grupo obeso mostraron cambios significativos en su peso con respecto a su peso anterior. Si bien, el éxito de la cirugía se basa en la restricción de la cantidad de alimentos que una persona ingiere tras la creación de un pequeño reservorio, hay que recordar que la ausencia de pérdida de peso después de un bypass se debe a la falta

de apego a la dieta y estilo de vida que los pacientes deben seguir después de su operación.

Los beneficios tras la cirugía, tanto de hombres como de mujeres, son más notables en el IMC en donde observamos que todos los sujetos analizados disminuyen al menos 10 kg/m^2 , lo que permite reclasificarlos como sujetos con sobrepeso u obesidad tipo II. Existen reportes que tras un año de la intervención la disminución en el IMC es de 10 kg/m^2 , lo que concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio, incluso estos estudios han demostrado que esta reducción en el IMC puede llegar a ser de hasta 16.4 kg/m^2 durante los 12 a 24 meses posteriores a la operación (Monteforte, 2000).

A pesar de que nuestros resultados coinciden con los reportados por otros estudios en cuanto a la pérdida de peso lograda después de un bypass gástrico después del primer año postoperatorio, es necesario seguir evaluando la pérdida de peso corporal a largo plazo en estos sujetos para garantizar el éxito de la cirugía bariátrica sobre el tratamiento de la obesidad mórbida y sus comorbilidades. Estudios han descrito que puede haber una ganancia de peso entre los 2 a 5 años siguientes a la cirugía (Herrera, 2011; Ocón-Bretón, 2005), por no tener un seguimiento y constancia en el tratamiento ofrecido, por lo que se puede considerar que la cirugía bariátrica ha sido exitosa cuando se consigue una pérdida de peso superior al 50% durante los primeros 5 años postoperatorios (Balsiger, 2000; Herrera, 2011).

En nuestros días existe una amplia disponibilidad pero también apego al gusto por los alimentos con alto contenido en grasas que sumado al aumento en las porciones de alimentos que consumimos y al exceso en el consumo de bebidas azucaradas proporcionan enormes cantidades de calorías lo cual inducen la ganancia de peso. Esta transición nutricional a largo plazo se refleja directamente en el perfil bioquímico del paciente obeso.

En el caso de los sujetos experimentales analizados en el presente trabajo, observamos que el aumento desmedido de peso estuvo acompañado de dos diferentes perfiles metabólicos, uno donde se mostraban sujetos con concentraciones de triacilglicéridos, leptina y glucosa altos y otro donde eran metabólicamente sanos, ambos perfiles se han considerado característicos de su condición.

Hablando de los sujetos con perfil metabólico alterado observamos, tanto en hombres como en mujeres, que sus concentraciones de leptina y triacilglicéridos eran altos, pero de mayor alarma es que estos pacientes ya eran considerados pre-diabéticos por sus niveles elevados de glucosa, sin embargo después de 12 meses de la intervención quirúrgica, todos disminuyen notablemente los valores séricos de estos parámetros, llegando a ser similares a los del grupo control, cabe mencionar que también tuvimos sujetos que mantuvieron estos parámetros sin cambios tras la cirugía, esto como consecuencia de un menor apego a la dieta, así como incumplimiento en las instrucciones dadas por el nutriólogo y poca actividad física. Es importante resaltar que los cambios positivos en las concentraciones séricas de los parámetros metabólicos en sangre se deben en gran medida al cambio en la dieta y a la actividad física que desempeñe el sujeto intervenido. Si bien es cierto que las porciones reducidas en el tamaño de su comida son debidas a la cirugía es su responsabilidad consumir alimentos saludables así como practicar ejercicio.

Por otro lado también observamos sujetos que a pesar de presentar exceso de peso, estos tienen un perfil metabólico sano característico de sujetos con peso normal. En estos casos, después de la intervención siguen manteniendo sus valores pre-quirúrgicos. Algunos estudios reportan que hay entre un 10 y 20% de sujetos obesos que no presentan trastornos o alteraciones en el metabolismo de carbohidratos o lípidos o enfermedades como hipertensión y resistencia a la insulina las cuales tienen un vínculo directo con la obesidad (Griera-Borrás, 2014; Phillips, 2013). Dado lo anterior, el beneficio comprendido en estos sujetos es directo sobre la pérdida de peso lo cual implica una serie de mejoras en su estado físico y salud mental.

En general cuando se sufre de obesidad existe una serie de trastornos que alteran la calidad de vida del individuo, sin embargo, la pérdida de peso en ambos perfiles metabólicos resulta positiva para tratar el problema de apnea-obstructiva del sueño, alteraciones musculo-esqueléticas e incluso para disminuir el riesgo de desarrollar ciertos tipos de neoplasias (Griera-Borrás, 2014).

Este estudio también incluyó un análisis en donde se observaba si existía relación entre los parámetros metabólicos y la fisiología de las células del tejido adiposo. Está establecido que el tamaño del adipocito en el tejido adiposo subcutáneo está asociado con el aumento o disminución del peso corporal (Salans, 1968), sin embargo hoy en día diversos estudios tratan de saber si existe una asociación entre concentraciones de glucosa, triacilglicéridos y leptina en sangre con el aumento o disminución en la talla de la célula adiposa (Andersson, 2014). Nuestro estudio muestra, que el exceso de peso y el incremento en las concentraciones de los parámetros bioquímicos analizados estuvieron acompañados de un aumento en el tamaño de los adipocitos, tanto en diámetro como en área en el grupo obeso de ambos sexos. En este grupo el proceso de hipertrofia fue evidente ya que se observó que la frecuencia y el número de adipocitos grandes (mayores a 100 μm) era notablemente mayor en comparación con el grupo control, independientemente del sexo de los sujetos.

El adipocito con hipertrofia tiene mayor secreción de factores como citocinas, quimiocinas, adipocinas, entre otros, en comparación con aquellas células más pequeñas; estos factores juegan un papel importante en la regulación del apetito, el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina (Ali, 2013; Arner, 2010). Estudios en roedores y en humanos mostraron que cuando hay un exacerbado aumento en el tamaño del adipocito, la célula como tal no puede emitir señales de saciedad por daño en la sensibilidad o menor expresión de factores de transcripción, lo cual afecta directamente la regulación del apetito a nivel del hipotálamo provocando en este paciente mayor demanda de alimento (Friedman, 2002; Havel, 2004). El metabolismo de la glucosa puede verse modificado por el tamaño del adipocito debido a

que este requiere mayor síntesis de componentes de almacenaje, lo cual descompensa la vía de la glucólisis y produce un desequilibrio a nivel de la información celular provocando el aumento en la concentración de glucosa. Existe un estudio que ha reportado que las mejoras en la fisiología del adipocito se relacionan con una reducción en la concentración de glucosa (Varady, 2009).

Por otra parte, otra respuesta al proceso de hipertrofia de la célula adiposa es que su capacidad de almacenar el exceso de energía en forma de triacilglicéridos se ve modificada, llevando a este adipocito a sufrir procesos de adaptación que hacen que pueda seguir teniendo la capacidad de acumular grandes cantidades de grasa, ocasionando también aumento excesivo de peso existiendo incluso sujetos de entre 500 y 800 kg. Esta condición hace que se liberen a la circulación todos estos componentes grasos mostrando en estos sujetos un perfil lipídico elevado en una prueba en ayuno, mismo que fue observado en nuestro estudio pero que posterior un año de la intervención disminuyó, reduciendo el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas.

La leptina regula los procesos de ingesta-saciedad emitidos por el tejido adiposo y actualmente se sabe que su regulación es muy compleja debido a que su expresión está regulada por otros órganos, sin embargo se postula que un aumento en las concentraciones de leptina tendrá implicación en la cantidad de tejido adiposo, además se ha demostrado que el sujeto obeso puede tener resistencia a la leptina, dañando el sistema regulador y compensatorio de las señales de ingesta. Dado lo anterior, los niveles de leptina en suero tienden a ser directamente proporcionales a la cantidad de tejido adiposo y al peso corporal, esto debido a que a mayor número de células adiposas mayor número de receptores de expresión de leptina. Nuestro estudio encontró que las concentraciones de leptina en los sujetos femeninos obesos eran más altas incluso que en los masculinos obesos, y que su consumo de alimento, determinado por un cuestionario de frecuencia de alimentos, era de alrededor de 5400 calorías por día, lo cual nos sugiere que estos sujetos cursan por un proceso de resistencia a la leptina.

Existen reportes donde muestran que bajas concentraciones de leptina en suero están asociados con pérdida de peso (Schols, 1999; Wallace, 1998). Tal es el caso de dos estudios en los que se demostró reducción significativa en los niveles de leptina en pacientes sometidos a bypass gástrico, a pesar de que el IMC se encontraba todavía en el rango de sobrepeso u obesidad (Hickey, 1998; Rubino, 2004), lo cual es consistente con nuestro grupo intervenido y sus concentraciones de leptina un año después ya que estos disminuyeron su concentración; pero no sólo eso, al parecer estos datos también tienen relación con los cambios en el tamaño del tejido adiposo como consecuencia de la pérdida de peso inducida quirúrgicamente.

Como se ha mencionado anteriormente la obesidad se caracteriza por el agrandamiento del tejido adiposo, fenotipo que está influenciado tanto por la dieta como por factores genéticos. Diversas publicaciones describen el desarrollo anormal del tejido adiposo, en términos del tamaño promedio y número de adipocitos (Drolet, 2008; Faust, 1978; Johnson, 1972; Spalding, 2008), estudios en ratas alimentadas con dieta alta en grasa han reportado aumento en el número y tamaño de los adipocitos del tejido adiposo retroperitoneal (Belzung, 1993; Corbett, 1986). Actualmente existen diversas técnicas de análisis que permiten determinar el tamaño de los adipocitos (Bradshaw, 2003; Lee, 2004; Maroni, 1990), así como la distribución en el tamaño de estas células, lo que permite caracterizar el proceso de crecimiento del tejido adiposo.

De la misma manera, en nuestro estudio el análisis de la distribución representado por medio de histogramas y su ajuste con la distribución gamma nos brinda un panorama de los cambios en el tamaño de los adipocitos, ya que este tipo de gráficos nos permite tener el alcance de analizar adipocitos extremadamente pequeños, pero también extremadamente grandes, dándonos la información de que adipocitos están hipertrofiados y cuál es la tasa de adipocitos hiperplásicos. Tal es el caso del grupo obeso de ambos sexos, en el que pudimos observar la existencia de adipocitos extremadamente grandes en comparación con su respectivo grupo control, lo cual como previamente se ha descrito, estos están sufriendo un proceso de hipertrofia que posteriormente afectarán la calidad de vida del sujeto. Es importante mencionar que

todos los sujetos incluidos en el estudio mostraron un desconocimiento total del aporte energético de los alimentos que consumían antes de su intervención, información que es básica para poder analizar el crecimiento desmedido del adipocito y de las condiciones bioquímicas tan alteradas de estos sujetos. Morfológicamente, los adipocitos deben ser capaces de cambiar de forma y pasar de ser células esféricas a células poliédricas y ensanchadas y su núcleo capaz de moverse desde el centro hasta la membrana plasmática para almacenar grasa (Ali, 2013). Cuando hay demasiada concentración de grasa los adipocitos pueden alcanzar tamaños muy grandes, mismos cambios que podemos ver reflejados en las microfotografías presentadas de nuestros grupos de estudio, mostrándonos la condición patológica que sufren estos sujetos de estudio.

Se ha sugerido que cuando la obesidad progresa, la hipertrofia de las células adiposas se produce al principio y después provoca hiperplasia (Faust, 1978). Este comportamiento fue observado en el grupo de hombres obesos, ya que a pesar de haber adipocitos con áreas muy grandes también hay adipocitos con áreas cercanas a cero y que se presentan con mayor frecuencia. Esta conducta sigue la proliferación de nuevos adipocitos desencadenados por un proceso de señalización que surge a partir de aquellas células hipertrofiadas, debido a que la cantidad de triacilglicéridos supera su capacidad de almacenamiento, en adición los pre-adipocitos existentes también compensan esta demanda por la división y diferenciación en adipocitos funcionales; gráficamente esta diferenciación es observable en el histograma, al observarse que la frecuencia de los adipocitos pequeños va disminuyendo conforme aumentan de tamaño. Este comportamiento no fue observado en las mujeres. A pesar de que en el grupo obeso de este sexo también se observan adipocitos extremadamente grandes así como proliferación de células nuevas dado por la mayor frecuencia en los adipocitos con áreas cercanas a cero, el ajuste de la distribución para este grupo tiende a ser exponencial, lo que sugiere que el proceso de proliferación en este grupo se encuentra sobre-expresado, como consecuencia estas mujeres tienen mayor predisposición a presentar adipocitos con áreas cercanas a cero con mayor frecuencia. Otro mecanismo que podría explicar este comportamiento podría estar

relacionado con daños en el proceso de diferenciación de estas células, lo que estaría ocasionando que los adipocitos más pequeños se sigan expresando con mayor frecuencia.

En términos generales existen diversas hipótesis de las alteraciones en el incremento del tejido adiposo, dentro de ellas podría existir el término de *programación durante la vida neonatal y posnatal* donde la influencia de la obesidad en la descendencia, puede ser debida por las condiciones ambientales maternas. Estudios epidemiológicos y datos derivados de modelos animales han demostrado que la obesidad materna tiene consecuencias en la descendencia a largo plazo, lo que predispone o programa al desarrollo de obesidad y enfermedades metabólicas en la edad adulta (Segovia, 2014). Estos resultados son un fenómeno que se encuentra fuertemente influenciado por las condiciones *in utero*, tales como un suministro de nutrimentos deficientes o en exceso, durante el embarazo (Segovia, 2014).

En modelos en rata se ha demostrado que la obesidad materna induce adipogénesis, aumento en el índice de adiposidad en la descendencia e hipertrofia de los adipocitos (Samuelsson, 2008; Shankar, 2008; Zambrano, 2010). Otra explicación al desarrollo de obesidad puede ser debida al crecimiento en la urbanización de los países asociado a una pobre alfabetización, en lo cual los gobiernos no han profundizado y en el área de nutrición nos hemos percatado que el paciente no sabe lo que está comiendo por diferentes causas, entre las que destaca la falta de educación nutricional. Finalmente el problema económico y la falta de alimentos a nivel mundial orilla a las industrias alimentarias a producir productos con poco valor nutrimental y con alto contenido energético a precios accesibles para que el consumidor se sacie pronto a expensas de su salud (Hernández, 2016).

Existen estudios que reportan que sujetos con sobrepeso y obesidad que pierden peso por dieta (Larson-Meyer, 2006) o bien por intervención quirúrgica (Andersson, 2014), tienen una disminución en el tamaño de los adipocitos lo cual genera beneficios positivos ya que serán pacientes que no recuperaran rápidamente kilogramos y además

su pérdida de peso será consistente siempre y cuando conserve la condiciones establecidas. El presente estudio demostró reducciones significativas en el tamaño de los adipocitos de los sujetos con obesidad mórbida tras una pérdida de peso de aproximadamente 40% durante el primer año posterior a la intervención. En hombres, el análisis de la distribución gamma del grupo intervenido mostró que la frecuencia de adipocitos pequeños aumentó como consecuencia de la disminución de los adipocitos que anteriormente eran grandes, cambios que se muestran en las microfotografías presentadas en las que observamos que después de un año las células más grandes vuelven a recuperar su forma, siendo morfológicamente iguales a las del grupo control. Estos cambios en el tamaño sugieren dos cosas: que la grasa almacenada fue usada como fuente de energía ante los cambios en la dieta y esquema de ejercicio que estos pacientes deben seguir como parte de su nuevo estilo de vida y la segunda que frente a los cambios quirúrgicos todavía se tengan señales pendientes de hiperplasia que creemos se da en menor porcentaje.

El grupo intervenido de las mujeres a pesar de disminuir el tamaño de sus adipocitos estos siguen teniendo una distribución exponencial, lo que confirma la idea de que otros procesos moleculares podrían estar involucrados, en la regulación de los procesos de proliferación y diferenciación de estos adipocitos.

El estudio de los órganos a nivel celular resulta complejo en las diversas áreas especializadas, esto porque un individuo no es un ente dividido, sino un organismo complejo que comprende un sin fin de organizaciones moleculares que actúan en conjunto. Partiendo de esto, es necesario que los grupos de investigación integren grupos multidisciplinarios que analicen de manera conjunta todos los trastornos en la salud de este paciente. Cuando se habla de multidisciplinarios no sólo incluimos todas las especialidades de salud, si no también gobierno, sociedad, fundaciones e inversiones extranjeras etc. El presente estudio analizó la relación de los parámetros bioquímicos, la pérdida de peso, el área de los adipocitos, el número de adipocitos de diferentes tamaños, la distribución de frecuencias relativas así como sus beneficios después de la intervención bariátrica. Con esta información pudimos comprobar que a nivel celular la intervención quirúrgica ha resultado positiva para los grupos intervenidos

de ambos sexos, de tal manera que un año después tienen adipocitos del mismo tamaño que los grupos control y además aumentan la probabilidad de que a largo plazo estos cambios celulares sigan mejorando, así como también su esperanza de vida. Finalmente este estudio queda abierto no sólo para darles seguimiento y continuidad a los pacientes intervenidos, sino también para presentar ideas científicas que ayuden a explicar los mecanismos celulares y moleculares involucrados en el perfil del paciente obeso.

10. CONCLUSIÓN

La pérdida de peso posterior a un año de la cirugía bariátrica en sujetos con obesidad mórbida logró la disminución en el tamaño de los adipocitos del tejido adiposo subcutáneo. Estos cambios en la fisiología del adipocito se relacionaron directamente con mejoras en el perfil metabólico, disminuyendo así el riesgo de desarrollar comorbilidades a largo plazo.

Medir el tamaño de los adipocitos podría tener implicaciones clínicas importantes y podría ser usado como un parámetro para determinar el impacto en el sobrepeso y obesidad así como en el desarrollo de comorbilidades, permitiendo desarrollar nuevas estrategias tanto preventivas como terapéuticas para disminuir el riesgo asociado a esta enfermedad.

11. PERSPECTIVAS

- Evaluar de la pérdida de peso corporal a largo plazo en los sujetos incluidos en el estudio, para garantizar los beneficios sobre el estado metabólico y la mejoría de comorbilidades.
- Estudiar si existen diferencias en la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo después de un año de la intervención quirúrgica es importante ya que sabe que la obesidad se acompaña de un estado proinflamatorio en el que la infiltración de macrófagos juega un papel relevante.
- Realizar estudios de marcadores de diferenciación de adipocitos para demostrar si existe daño en el proceso de adipogénesis de los sujetos obesos, además de analizar si este proceso pudo haber quedado alterado un año posterior a la intervención.
- Detectar por biología molecular la expresión de proteínas reguladoras de la función lipídica tanto de sujetos obesos como de los intervenidos para saber si existen alteraciones permanentes en la síntesis de estas proteínas.
- Caracterizar los mecanismos celulares y moleculares que acompañan al tejido adiposo disfuncional es esencial para la prevención y tratamiento de los trastornos metabólicos asociados. De esta manera posibles estrategias pueden ser orientadas para mejorar la regulación del tejido adiposo y su metabolismo.

12. ANEXO

CARTA EJEMPLO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

Aplicación de la biología de sistemas en el estudio de la obesidad mórbida.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Sr. (a) _____

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo conocer los mecanismos moleculares que permiten que una persona pueda alcanzar un peso mayor a los 100 kg, identificar los factores genéticos y moleculares que determinan la aparición de problemas o alteraciones metabólicas asociados a la obesidad, y evaluar el efecto de la cirugía bariátrica sobre dichas anomalías.

La duración del estudio es de 1 año a partir de que se realice la cirugía.

Se le invita al estudio debido a que se le realizará una cirugía bariátrica en los días próximos.

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

- Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.
- Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas de sangre y tejidos para ser utilizadas en éste estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.
- Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.
- Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Ha discutido usted otras opciones de tratamiento con el médico participante en el estudio y entiende usted que otras opciones de tratamiento están a su disposición?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l. ¿Entiende que el estudio puede ser suspendido por el patrocinador del estudio en cualquier momento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Declaración del paciente:

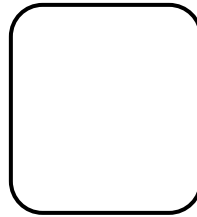
Yo, _____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco, o en la ciudad donde resido), tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Coloque su huella digital si no sabe escribir



Nombre del representante legal
(Si aplica)

Firma del representante legal

Fecha

Nombre del Investigador
que explicó el documento

Firma del Investigador

Fecha

Nombre del Testigo 1

Firma del Testigo 1

Fecha

Relación con el participante: _____

Dirección: _____

Nombre del Testigo 2

Firma del Testigo 2

Fecha

Relación con el participante: _____

Dirección: _____

Lugar y Fecha: _____

13. REFERENCIAS

- Adams, K.F., Schatzkin, A., Harris, T. B., Kipnis, V., Mouw, T., Ballard-Barbash, R., Hollenbeck, A., Leitzmann, M. F. (2006). Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 355, 763-778.
- Aguilar Cordero, M.J., Gonzalez Jimenez, E., Garcia Lopez, A. P., Alvarez Ferre, J., Padilla Lopez, C. A., Guisado Barrilao, R., Rizo Baeza, M. (2011). [Obesity and its implication in breast cancer]. *Nutr Hosp* 26, 899-903.
- Alfaradhi, M.Z., Kusinski, L. C., Fernandez-Twinn, D. S., Pantaleao, L. C., Carr, S. K., Ferland-McCollough, D., Yeo, G. S., Bushell, M., Ozanne, S. E. (2016). Maternal obesity in pregnancy developmentally programs adipose tissue inflammation in young, lean male mice offspring. *Endocrinology*, en20161314.
- Ali, A.T., Hochfeld, W. E., Myburgh, R., Pepper, M. S. (2013). Adipocyte and adipogenesis. *European journal of cell biology* 92, 229-236.
- Andersson, D.P., Eriksson Hogling, Daniel, Thorell, Anders, Toft, Eva, Qvisth, Veronica, Näslund, Erik, Thörne, Anders, Wirén, Mikael, Löfgren, Patrik, Hoffstedt, Johan, Dahlman, Ingrid, Mejhert, Niklas, Rydén, Mikael, Arner, Erik, Arner, Peter (2014). Changes in Subcutaneous Fat Cell Volume and Insulin Sensitivity After Weight Loss. *Diabetes Care* 37, 1831-1836.
- Arner, E., Westermark, P. O., Spalding, K. L., Britton, T., Ryden, M., Frisen, J., Bernard, S., Arner, P. (2010). Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes* 59, 105-109.
- Astrup, A., Dyerberg, J., Selleck, M., Stender, S. (2008). Nutrition transition and its relationship to the development of obesity and related chronic diseases. *Obes Rev* 9 Suppl 1, 48-52.
- Balsiger, B.M., Murr, Michel M., Poggio, Juan Lucas., Sarr, Michael G. (2000). BARIATRIC SURGERY: Surgery for Weight Control in Patients With Morbid Obesity. *Medical Clinics of North America* 84, 477-489.
- Barquera, S., Campos-Nonato, I., Rojas, R., Rivera, J. (2010). Obesidad en México: epidemiología y políticas de salud para su control y prevención. *Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México* 146, 397-407.
- Barquera, S., Flores, M., Olaiz-Fernández, G., Monterrubio, E., Villalpando, S., González, C., Rivera, J. A., Sepúlveda, J. (2007). Dyslipidemias and obesity in Mexico. *Salud Pública de México* 49, s338-s347.
- Belzung, F., Raclot, T., Groscolas, R. (1993). Fish oil n-3 fatty acids selectively limit the hypertrophy of abdominal fat depots in growing rats fed high-fat diets. *The American journal of physiology* 264, R1111-1118.
- Bellinger, L., Lilley, C., Langley-Evans, S. C. (2004). Prenatal exposure to a maternal low-protein diet programmes a preference for high-fat foods in the young adult rat. *Br J Nutr* 92, 513-520.
- Berry, D.C., Stenesen, Drew., Zeve, Daniel., Graff, Jonathan M. (2013). The developmental origins of adipose tissue. *Development* 140, 3939-3949.
- Blair, D., Habicht, J. P., Sims, E. A., Sylwester, D., Abraham, S. (1984). Evidence for an increased risk for hypertension with centrally located body fat and the effect of race and sex on this risk. *Am J Epidemiol* 119, 526-540.
- Bradshaw, A.D., Graves, D. C., Motamed, K., Sage, E. H. (2003). SPARC-null mice exhibit increased adiposity without significant differences in overall body weight. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100, 6045-6050.
- Buchwald, H., Avidor, Y., Braunwald, E., Jensen, M. D., Pories, W., Fahrenbach, K., Schoelles, K. (2004). Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 292, 1724-1737.
- Campos-Nonato, I., Barquera, S., Aguilar-Salinas, C.A. (2012). Efecto de la obesidad sobre otras enfermedades crónicas y la mortalidad. In *Obesidad en México Recomendaciones para una política de Estado*, H.A.M. Rivera Dommarco J, Aguilar Salinas C, Vadillo Ortega F, Murayama

- Rendón C., ed. (México, D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México. Dirección General de Publicaciones y Fomento Editorial), pp. 259-277.
- Cinti, S. (2005). The adipose organ. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 73, 9-15.
- Colon-Gonzalez, F., Kim, G. W., Lin, J. E., Valentino, M. A., Waldman, S. A. (2013). Obesity pharmacotherapy: what is next? *Molecular aspects of medicine* 34, 71-83.
- Corbett, S.W., Stern, J. S., Keeseey, R. E. (1986). Energy expenditure in rats with diet-induced obesity. *The American journal of clinical nutrition* 44, 173-180.
- Chan, J.M., Rimm, E. B., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Willett, W. C. (1994). Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 17, 961-969.
- Charo, N.L., Rodriguez Ceschan, M. I., Galigniana, N. M., Toneatto, J., Piwien-Pilipuk, G. (2016). Organization of nuclear architecture during adipocyte differentiation. *Nucleus* 7, 249-269.
- Chueca, M., Azcona, C., Oyarzabal, M. (2002). [Childhood obesity]. *An Sist Sanit Navar* 25 *Suppl* 1, 127-141.
- Dandona, P., Aljada, A., Bandyopadhyay, A. (2004). Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 25, 4-7.
- Daza, C.H. (2002). La obesidad: un desorden metabólico de alto riesgo para la salud. *Colombia Médica* 33, 72-80.
- de Souza, C.J., Burkey, B. F. (2001). Beta 3-adrenoceptor agonists as anti-diabetic and anti-obesity drugs in humans. *Current pharmaceutical design* 7, 1433-1449.
- Drolet, R., Richard, C., Sniderman, A. D., Mailloux, J., Fortier, M., Huot, C., Rheaume, C., Tchernof, A. (2008). Hypertrophy and hyperplasia of abdominal adipose tissues in women. *International journal of obesity* (2005) 32, 283-291.
- Elder, K.A., Wolfe, B. M. (2007). Bariatric surgery: a review of procedures and outcomes. *Gastroenterology* 132, 2253-2271.
- Engeland, A., Tretli, S., Bjorge, T. (2003). Height, body mass index, and prostate cancer: a follow-up of 950000 Norwegian men. *Br J Cancer* 89, 1237-1242.
- Erondu, N., Wadden, T., Gantz, I., Musser, B., Nguyen, A. M., Bays, H., Bray, G., O'Neil, P. M., Basdevant, A., Kaufman, K. D., Heymsfield, S. B., Amatruda, J. M. (2007). Effect of NPY5R antagonist MK-0557 on weight regain after very-low-calorie diet-induced weight loss. *Obesity (Silver Spring, Md)* 15, 895-905.
- Faust, I.M., Johnson, P. R., Stern, J. S., Hirsch, J. (1978). Diet-induced adipocyte number increase in adult rats: a new model of obesity. *The American journal of physiology* 235, E279-286.
- Flores Lázaro, J.R., Rodríguez Martínez, E., Rivas Arancibia, S. (2011). Consecuencias metabólicas de la alteración funcional del tejido adiposo en el paciente con obesidad. *Rev Med Hosp Gen Mex* 74, 157-165.
- Franssen, R., Monajemi, H., Stroes, E. S., Kastelein, J. J. (2011). Obesity and dyslipidemia. *Med Clin North Am* 95, 893-902.
- Freedman, D.M., Ron, E., Ballard-Barbash, R., Doody, M. M., Linet, M. S. (2006). Body mass index and all-cause mortality in a nationwide US cohort. *International journal of obesity* (2005) 30, 822-829.
- Friedman, J.M. (2002). The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutrition reviews* 60, S1-14; discussion S68-84, 85-17.
- García-García, E., la Llata-Romero, De., Kaufer-Horwitz, Martha., Tusié-Luna, María Teresa., Calzada-León, Raúl., Vázquez-Velázquez, Verónica., Barquera-Cervera, Simón., Caballero-Romo, Alejandro de Jesús., Orozco, Lorena., Velásquez-Fernández, David. (2008). La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública: Una reflexión. *Salud pública de México* 50, 530-547.
- Garvey, W.T., Mechanick, J. I., Brett, E. M., Garber, A. J., Hurley, D. L., Jastreboff, A. M., Nadolsky, K., Pessah-Pollack, R., Plodkowski, R. (2016). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of

- Patients with Obesity. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 22 *Suppl 3*, 1-203.
- Glastonbury, C.A., Vinuela, A., Buil, A., Halldorsson, G. H., Thorleifsson, G., Helgason, H., Thorsteinsdottir, U., Stefansson, K., Dermitzakis, E. T., Spector, T. D., Small, K. S. (2016). Adiposity-Dependent Regulatory Effects on Multi-tissue Transcriptomes. *American journal of human genetics* 99, 567-579.
- Griera-Borrás, J.L., Contrera-Gilbert, José. (2014). ¿Existe el obeso sano? *Endocrinología y Nutrición* 61, 47-51.
- Gutiérrez-Delgado, C., Guajardo-Barrón, V., Álvarez Del Rio, F. (2012). Costo de la obesidad: Las fallas del mercado y las políticas públicas de prevención y control de la obesidad en México. In *Obesidad en México Recomendaciones para una política de Estado*, H.A.M. Rivera Dommarco J, Aguilar Salinas C, Vadillo Ortega F, Murayama Rendón C., ed. (México, D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México. Dirección General de Publicaciones y Fomento Editorial).
- Gutiérrez, J.P., Rivera-Dommarco, J., Shamah-Levy, T., Villalpando-Hernández, S., Franco, A., Cuevas-Nasu, L., Romero-Martínez, M., Hernández-Ávila, M. (2012). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales., I.N.d.S. Pública, ed. (Cuernavaca, México).
- Guzmán, R., Castillo, A., García, M. (2010). Factores psicosociales asociados al paciente con obesidad. In *Obesidad Un enfoque multidisciplinario*, J.A.M. González, ed. (México: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo), pp. 201-218.
- Hatch-Stein, J.A., Kelly, A., Gidding, S. S., Zemel, B. S., Magge, S. N. (2016). Sex differences in the associations of visceral adiposity, homeostatic model assessment of insulin resistance, and body mass index with lipoprotein subclass analysis in obese adolescents. *Journal of clinical lipidology* 10, 757-766.
- Havel, P.J. (2004). Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes* 53 *Suppl 1*, S143-151.
- Helmio, M., Salminen, P., Sintonen, H., Ovaska, J., Victorzon, M. (2011). A 5-year prospective quality of life analysis following laparoscopic adjustable gastric banding for morbid obesity. *Obes Surg* 21, 1585-1591.
- Hernández, A., Morales, A., Zambrano, E., Bautista, C. J. (2016). La obesidad materna: una huella en el futuro. *Revista de la Escuela de Medicina Dr José Sierra Flores Universidad del Noreste* 30, 37 - 46.
- Herrera, M.F., Mosti, M. (2011). *Bypass Gástrico ¿Qué hay más allá de la cirugía?*, 1a edn (México, D.F.: Planeación y Desarrollo Editorial, S.A. de C.V.).
- Hickey, M.S., Pories, W. J., MacDonald, K. G., Jr., Cory, K. A., Dohm, G. L., Swanson, M. S., Israel, R. G., Barakat, H. A., Considine, R. V., Caro, J. F., Houmard, J. A. (1998). A new paradigm for type 2 diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut? *Annals of surgery* 227, 637-643; discussion 643-634.
- Hoffstedt, J., Arner, E., Wahrenberg, H., Andersson, D. P., Qvisth, V., Lofgren, P., Ryden, M., Thorne, A., Wiren, M., Palmer, M., Thorell, A., Toft, E., Arner, P. (2010). Regional impact of adipose tissue morphology on the metabolic profile in morbid obesity. *Diabetologia* 53, 2496-2503.
- Ibrahim, M.M. (2010). Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* 11, 11-18.
- Johnson, P.R., Hirsch, J. (1972). Cellularity of adipose depots in six strains of genetically obese mice. *Journal of lipid research* 13, 2-11.
- Kopelman, P.G. (2000). Obesity as a medical problem. *Nature* 404, 635-643.
- Larson-Meyer, D.E., Heilbronn, Leonie K., Redman, Leanne M., Newcomer, Bradley R., Frisard, Madlyn I., Anton, Steve, Smith, Steven R., Maplstat, Anthony Alfonso, Ravussin, Eric, Pennington, Calerie Team (2006). Effect of Calorie Restriction With or Without Exercise on Insulin Sensitivity, β -Cell Function, Fat Cell Size, and Ectopic Lipid in Overweight Subjects. *Diabetes care* 29, 1337-1344.

- Lee, Y.H., Chen, S. Y., Wiesner, R. J., Huang, Y. F. (2004). Simple flow cytometric method used to assess lipid accumulation in fat cells. *Journal of lipid research* 45, 1162-1167.
- Maroni, B.J., Haesemeyer, R., Wilson, L. K., DiGirolamo, M. (1990). Electronic determination of size and number in isolated unfixed adipocyte populations. *Journal of lipid research* 31, 1703-1709.
- Marti, A., Moleres, A. (2008). Influencia del ambiente y la alimentación en la programación epigenética de la obesidad. *Rev Esp Obes* 2, 66-74.
- Milagro, F.I., Martínez, J.A. (2013). Epigenética en obesidad y diabetes tipo 2: papel de la nutrición, limitaciones y futuras aplicaciones. *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 6, 108-114.
- Monteforte, M.J., Turkelson, Charles M. (2000). Bariatric Surgery for Morbid Obesity. *Obesity Surgery* 10, 391-401.
- Moreno, M.J., Martinez, J. A. (2002). [Adipose tissue: a storage and secretory organ]. *An Sist Sanit Navar* 25 Suppl 1, 29-39.
- OCDE (2013). Health at a Glance 2013: OECD Indicators (OECD Publishing).
- Ocón-Bretón, J., Pérez-Naranjo, S., Gimeno-Laborda, S., Benito-Ruesca, P., García-Hernández, R. (2005). Eficacia y complicaciones de la cirugía bariátrica en el tratamiento de la obesidad mórbida. *Nutrición Hospitalaria* 20, 409-414.
- OMS (2014). Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles (Ginebra, Zuisa).
- OMS (2015). Prevalence of obesity, ages 18+, age standardized: Male and Female, 2014, N. diseases, ed. (Health Statistics and Information Systems (HSI) World Health Organization).
- Ozanne, S.E., Lewis, R., Jennings, B. J., Hales, C. N. (2004). Early programming of weight gain in mice prevents the induction of obesity by a highly palatable diet. *Clin Sci (Lond)* 106, 141-145.
- Panik, M.J. (2005). *Advanced Statistics from an Elementary Point of View* (Elsevier Science).
- Papamargaritis, D., Panteliou, E., Miras, A. D., le Roux, C. W. (2012). Mechanisms of weight loss, diabetes control and changes in food choices after gastrointestinal surgery. *Current atherosclerosis reports* 14, 616-623.
- Pasanisi, F., Contaldo, F., de Simone, G., Mancini, M. (2001). Benefits of sustained moderate weight loss in obesity. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 11, 401-406.
- Phillips, C.M., Dillon, Christina., Harrington, Janas M., McCarthy, Vera JC., Kearney, Patricia M., Fitzgerald, Anthony P., Perry, Ivan J. (2013). Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors. *PLoS One* 8, e76188.
- Poirier, P., Giles, T. D., Bray, G. A., Hong, Y., Stern, J. S., Pi-Sunyer, F. X., Eckel, R. H. (2006). Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 26, 968-976.
- Putnam, S.D., Cerhan, J. R., Parker, A. S., Bianchi, G. D., Wallace, R. B., Cantor, K. P., Lynch, C. F. (2000). Lifestyle and anthropometric risk factors for prostate cancer in a cohort of Iowa men. *Ann Epidemiol* 10, 361-369.
- Ravelli, A.C., van Der Meulen, J. H., Osmond, C., Barker, D. J., Bleker, O. P. (1999). Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *The American journal of clinical nutrition* 70, 811-816.
- Ravelli, G.P., Stein, Z. A., Susser, M. W. (1976). Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 295, 349-353.
- Reisin, E., Frohlich, E. D. (1982). Effects of weight reduction on arterial pressure. *J Chronic Dis* 35, 887-891.
- Rivera-Dommarco, J., Campos Nonato I, Barquera S, Gozález de Cossío T. (2012). Epidemiología de la obesidad en México: magnitud, distribución, tendencias y factores de riesgo. In *Obesidad en México Recomendaciones para una política de Estado*, H.A.M. Rivera Dommarco J, Aguilar Salinas C, Vadillo Ortega F, Murayama Rendón C., ed. (México, D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México. Dirección General de Publicaciones y Fomento Editorial).

- Romero-Talamás, H., Herrera, M.F. (2012). El papel de las opciones quirúrgicas de tratamiento. In *Obesidad en México: Recomendaciones para una política de Estado*, H.A.M. Rivera Dommarco J, Aguilar Salinas C, Vadillo Ortega F, Murayama Rendón C., ed. (México, D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México. Dirección General de Publicaciones y Fomento Editorial.), pp. 393-410.
- Rubino, F., Gagner, M., Gentileschi, P., Kini, S., Fukuyama, S., Feng, J., Diamond, E. (2004). The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Annals of surgery* *240*, 236-242.
- Ruiz-Matus, C., Jimenéz-Corona, M.E., Díaz-Quiñónez, J.A., ed. (2016). *Epidemiológica de enfermedades no transmisibles*. (México, D.F.: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema Único de Información.).
- Salans, L.B., Knittle, Jerome L., Hirsch, Jules. (1968). The role of adipose cell size and adipose tissue insulin sensitivity in the carbohydrate intolerance of human obesity. *Journal of Clinical Investigation* *47*, 153-165.
- Salinas, A. (2016). Bypass gástrico ¿Vale la pena? Precio, ventajas y riesgos.
- Sam, S., Haffner, S., Davidson, M. H., D'Agostino, R. B., Sr., Feinstein, S., Kondos, G., Perez, A., Mazzone, T. (2008). Relationship of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue with lipoprotein particle number and size in type 2 diabetes. *Diabetes* *57*, 2022-2027.
- Samuelsson, A.M., Matthews, P. A., Argenton, M., Christie, M. R., McConnell, J. M., Jansen, E. H., Piersma, A. H., Ozanne, S. E., Twinn, D. F., Remacle, C., Rowlerson, A., Poston, L., Taylor, P. D. (2008). Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* *51*, 383-392.
- Sánchez, G., Carmona, V., Molina, C. (2016). *Grado de obesidad (Queretaro: AmQueretaro)*.
- Schauer, P.R., Schirmer, B. (2014). The Surgical Management of Obesity. In *Schwartz's principles of surgery*, F.C. Brunicaudi, Andersen, D. K., Billiar, T. R., Dunn, D. L., Hunter, J. G., ed. (United States: McGraw-Hill Education).
- Schols, A.M., Creutzberg, E. C., Buurman, W. A., Campfield, L. A., Saris, W. H., Wouters, E. F. (1999). Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* *160*, 1220-1226.
- Secretaría de Salud (2009). *Tratamiento Quirúrgico del Paciente Adulto con Obesidad Mórbida (México)*.
- Secretaría de Salud (2013). *Estrategia Nacional para la Prevención y el Control del Sobrepeso, la Obesidad y la Diabetes (México)*.
- Segovia, S.A., Vickers, M. H., Gray, C. (2014). Maternal obesity, inflammation, and developmental programming. *2014*, 418975.
- Shankar, K., Harrell, A., Liu, X., Gilchrist, J. M., Ronis, M. J., Badger, T. M. (2008). Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* *294*, R528-538.
- Sjostrom, L., Narbro, K., Sjostrom, C. D., Karason, K., Larsson, B., Wedel, H., Lystig, T., Sullivan, M., Bouchard, C., Carlsson, B., Bengtsson, C., Dahlgren, S., Gummesson, A., Jacobson, P., Karlsson, J., Lindroos, A. K., Lonroth, H., Naslund, I., Olbers, T., Stenlof, K., Torgerson, J., Agren, G., Carlsson, L. M., Swedish Obese Subjects, Study (2007). Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* *357*, 741-752.
- Spalding, K.L., Arner, E., Westermark, P. O., Bernard, S., Buchholz, B. A., Bergmann, O., Blomqvist, L., Hoffstedt, J., Naslund, E., Britton, T., Concha, H., Hassan, M., Ryden, M., Frisen, J., Arner, P. (2008). Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* *453*, 783-787.
- Stehno-Bittel, L. (2008). Intricacies of fat. *Phys Ther* *88*, 1265-1278.

- Stemmer, K., Perez-Tilve, D., Ananthakrishnan, G., Bort, A., Seeley, R. J., Tschop, M. H., Dietrich, D. R., Pfluger, P. T. (2012). High-fat-diet-induced obesity causes an inflammatory and tumor-promoting microenvironment in the rat kidney. *Dis Model Mech* 5, 627-635.
- Sturges, H.A. (1926). The choice of a class interval. *Journal of the American Statistical Association* 21, 65-66.
- Tanemura, M. (2003). Statistical distributions of Poisson Voronoi cells in two and three dimensions. *FORMA-TOKYO*- 18, 221-247.
- Tello-Winniczuk, N., Vega-Morales, D., Garcia-Hernandez, P. A., Esquivel-Valerio, J. A., Garza-Elizondo, M. A., Arana-Guajardo, A. C. (2016). Value of body mass index in the diagnosis of obesity according to DEXA in well-controlled RA patients. *Reumatologia clinica*.
- Unikel, C., Vázquez-Velázquez, V., Kaufer-Horwitz, M. (2012). Determinantes psicosociales del sobrepeso y la obesidad. In *Obesidad en México Recomendaciones para una política de Estado*, H.A.M. Rivera Dommarco J, Aguilar Salinas C, Vadillo Ortega F, Murayama Rendón C., ed. (México, D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México. Dirección General de Publicaciones y Fomento Editorial).
- Valladares-Salgado, A., Suarez-Sanchez, F., Burguete-Garcia, A. I., Cruz, M. (2014). [Epigenetics of childhood obesity and diabetes]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 52 *Suppl* 1, S88-93.
- van de Laar, A.W., de Brauw, L. M., Meesters, E. W. (2016). Relationships between type 2 diabetes remission after gastric bypass and different weight loss metrics: arguments against excess weight loss in metabolic surgery. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 12, 274-282.
- Varady, K.A., Tussing, Lisa, Bhutani, Surabhi, Braunschweig, Carol L. (2009). Degree of weight loss required to improve adipokine concentrations and decrease fat cell size in severely obese women. *Metabolism* 58, 1096-1101.
- Wallace, A.M., Sattar, N., McMillan, D. C. (1998). Effect of weight loss and the inflammatory response on leptin concentrations in gastrointestinal cancer patients. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 4, 2977-2979.
- WHO (1995). *Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry*. (World Health Organization, Geneva.: WHO Tech. Rep. Ser. no. 854).
- Wu, Q., Suzuki, M. (2006). Parental obesity and overweight affect the body-fat accumulation in the offspring: the possible effect of a high-fat diet through epigenetic inheritance. *Obes Rev* 7, 201-208.
- Zambrano, E., Bautista, C. J., Deas, M., Martinez-Samayoa, P. M., Gonzalez-Zamorano, M., Ledesma, H., Morales, J., Larrea, F., Nathanielsz, P. W. (2006). A low maternal protein diet during pregnancy and lactation has sex- and window of exposure-specific effects on offspring growth and food intake, glucose metabolism and serum leptin in the rat. *The Journal of physiology* 571, 221-230.
- Zambrano, E., Martinez-Samayoa, P.M., Rodriguez-Gonzalez, G.L., and Nathanielsz, P.W. (2010). Dietary intervention prior to pregnancy reverses metabolic programming in male offspring of obese rats. *The Journal of physiology* 588, 1791-1799.
- Zambrano, E., Martinez-Samayoa, P. M., Rodriguez-Gonzalez, G. L., Nathanielsz, P. W. (2010). Dietary intervention prior to pregnancy reverses metabolic programming in male offspring of obese rats. *The Journal of physiology* 588, 1791-1799.
- Zambrano, E., Nathanielsz, P. W. (2013). Mechanisms by which maternal obesity programs offspring for obesity: evidence from animal studies. *Nutrition reviews* 71 *Suppl* 1, S42-54.

14. TRABAJOS RELACIONADOS

artículo de revisión

LA OBESIDAD MATERNA: UNA HUELLA EN EL FUTURO

Alejandra Hernández¹, Angélica Morales¹, Elena Zambrano¹ y Claudia J. Bautista¹ *

RESUMEN

La obesidad en el transcurso de los años ha sido definida como el aumento de peso corporal debido a la ausencia de voluntad, quebranto de la autoestima, falta de autocontrol y/o problemas emocionales, los cuales condicionan alteraciones en la condición física asociados en la gran mayoría a enfermedades metabólicas. Actualmente, se reconoce que es un problema de salud pública, socioeconómica, ambiental, cultural y educativa, por tanto se conoce que existe una variedad de causas subyacentes y que los grupos con mayor susceptibilidad son principalmente las mujeres en edad reproductiva y los niños en desarrollo, esto debido a que cuando la mujer decide procrear se sabe que la única proveedora de nutrientes para su hijo será ella y que la conducta alimentaria que ésta desempeñe le permitirán el buen desarrollo y maduración final a su hijo, siendo vulnerable a cambios ambientales maternos quedando sensible a una programación negativamente desde etapas tempranas del desarrollo a causa de la malnutrición materna. La obesidad se describe como una enfermedad multifactorial que conducen a mayor morbimortalidad a quien la padece. Esto sin duda nos da un panorama impresionante de motivos de alerta. Si hoy retrocedieramos en el pasado observaríamos que la abundancia en comida era símbolo de poder político, opulencia, estatus económico y fuente de fertilidad y prosperidad humana, el tener una mayor concentración de grasa permitía tener reservas de energía suficiente para subsistir al embate de enfermedades durante las epidemias; sin embargo, en nuestro presente dichas circunstancias se perciben de manera diferente. Hoy podemos decir que más no es mejor, al contrario el tamaño de las porciones, la fuente y la calidad del alimento debe ser nuestro lema y que de acuerdo al apego que tengamos a éste serán las ventajas que tendremos en salud y vida. Nuestro futuro es la huella del pasado y presente, de cada uno depende construir bases sólidas que soporten y conserven nuestra existencia o bien escribir una vida en desequilibrio y con poco éxito de sobrevivencia.

Recibido: 26 de enero de 2016
Aceptado: 12 de mayo de 2016

¹ Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F.

Correspondencia:

Claudia J. Bautista, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga 15, Sección XVI, Tlalpan, 14000, México, D.F. Tel: (52) 55-5487-0900 Ext. 2417
E-mail: bautiscaribajal@yahoo.com.mx

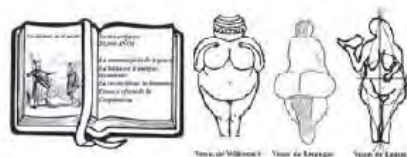
SUMMARY

Obesity throughout time has been assumed as the increment in body weight due to the lack of will, loss of self-esteem, deficiency of self-control and / or emotional problems. Currently, obesity is recognized as a socioeconomic, environmental, cultural and educational health problem. It is known that there are a variety of underlying causes, being women of reproductive age and children in developing stages the groups with more susceptibility. It is well documented that increases in body weight produce changes in physical conditions that are associated with metabolic diseases. Additionally, obesity is described as a multifactorial disease that leads to increased morbidity and mortality. When a woman decides to procreate she is the only provider of nutrients to the fetus, hence, her eating behavior plays a key role in the fetal development as well as in the final maturation of her children. Unbalanced alimentary habits induce harmful maternal environmental conditions to the fetus. This toxic maternal environments increase the vulnerability of the fetus to a negative programming from early stages of development due to maternal malnutrition. All of the negative outcomes observed in the young due to maternal obesity give us enough reasons to pay attention to maternal nutrition. For many years, gluttony and overweight have been a representation of wealth, social status, political power, fertility and a symbol of human prosperity. However, in our present the circumstances are radically different. Today we can say "more is not better". We need to estimate the portion size, and the source and quality of our food. The diet has to be personalized according to our life style, age, general health conditions and special requirements. Our future is the imprint of the past and the making in the present. It is in our hands either building solid foundations that support and preserve a healthy existence or live a life of imbalance and miserable survival.

LA OBESIDAD EN EL PASADO

En el transcurso de la historia, la humanidad ha pasado por eventos que han permitido determinar qué cambios ocurren a partir de la mala alimentación y su asociación con la obesidad y las enfermedades derivadas de ello. La obesidad está presente desde épocas remotas. Las primeras representaciones de la vida y la fertilidad la encontramos en la Venus de Willendorf (orillas del Danubio), la Venus de Lespugue, y la Venus de Laussel (en Francia), son efigies de la edad de piedra con una antigüedad de 20,000 años expuestas en el museo de Historia Natural de Viena (Figura 1).

Figura N° 1. Representación de la obesidad desde la antigüedad (22.000 AÑOS)



Las estatuas son representadas con una gran cantidad de grasa abdominal y voluminosas mamas péndulas, simbolizando la maternidad abundante y fecundidad exitosa debido al peso excedente. En el Antiguo Testamento la obesidad es referida en el Génesis 41 y salmo 92 donde el Faraón promete a José "toda la grasa de la Tierra" ¹. En Grecia (siglo V. a.C.), Hipócrates desarrolla varias teorías basadas en los elementos y humores y por primera vez señala que las personas obesas sufren de muerte súbita ². Durante los siglos II-VI a.C., Galeno señala dos tipos de obesidad la moderada e inmoderada, considerando a la primera como natural y la segunda como mórbida. Galeno explica en su libro De Sanitate Tuenda, que la obesidad está relacionada al estilo de vida inadecuado de la época ³. En el siglo XII en Japón, pergaminos expuestos en el Museo de Arte de la Ciudad de Fukuoka, exhiben grabados que indican la relación entre la obesidad con la ingesta excesiva de alimentos. En el contexto espiritual, la obesidad como karma es el sufrimiento de la mujer

obesa como fracaso moral en esta vida o vidas anteriores. Pasajes de la muerte de Buda y la entrada al Nirvana, las mujeres eran representadas con obesidad femoro-glútea. Durante el siglo XV, el Holandés Hieronymus Bosch, pinta la obra titulada "Mesa de los siete pecados capitales" en el cual la gula es uno de ellos, en esta pintura se presenta un pequeño círculo central representando el Ojo de Dios, que todo lo ve ² (Figura 1).

Entre los siglos XV-XVI, pinturas de Michelangelo Buonarroti y Rafael Sanzio fusionan la idea de lo divino y la corpulencia en la mujer con mayor adiposidad. Continuando con los eventos del pasado textos de William Shakespeare (1564-1616) y John Dryden (1613-1700), describen "que las mujeres tienen al hombre alrededor de su grasa" ³ y otros textos escritos en la época mencionan factores causales de obesidad como tipo y cantidad de alimento, los fluidos ingeridos, el estado emocional, todos estos factores dependen del control moral del individuo. El primer libro sobre obesidad se publicó en 1727 titulado: "Discourse on the causes and effects of corpulency together with the method for its prevention and cure". (el término corpulencia era designado en esa época para obesidad), en el cual se describe la ingesta de alimentos con altos contenidos de azúcar y grasas ⁴. Cabe destacar que por la época de la cual estamos describiendo y de cómo era visto el término de obesidad, sabemos que no existe ningún reporte que publique o detalle alguna cifra de obesidad en la población, sin embargo es de nuestro conocimiento que el fenómeno existía por las pinturas, estatuas y pasajes bíblicos ⁵. Por lo que podemos resumir que los relatos antiguos convergen con la idea de que el sobre peso y obesidad en las personas daban mayor esperanza de vida y en las mujeres era un signo para poder procrear y tener mayor tasa de reproducción.

Por tanto, lo que hemos vivido en el pasado nos ha permitido hacer avances importantes en la salud, cultura, ciencia, conocimiento, etc. Pero ciertamente nuestra evolución como especie no se ha adaptado, ya que se conserva el criterio de que entre mayor sea el consumo de alimento, incluso en los niños, mejor salud ten-

drán por lo que la alimentación que ejercemos, el excesivo consumo calórico y la vida sedentaria, no se ha modificado a través de los años y esto nos ha llevado al desequilibrio corporal y como consecuencia la obesidad y sus correspondientes problemas de salud.

Por lo que estudios precursores establecen en 1835 la curva antropométrica donde el peso corporal está en función a la estatura (kg/m²) llamado índice de Quételet, conocido como IMC (índice de masa corporal), usado en la actualidad en la clínica y en los estudios epidemiológicos⁵. Durante el siglo XIX, dos conceptos son desarrollados en la fisiopatología de la obesidad, el primero depende de las grasas de los alimentos ingeridos y su acumulación corporal y el segundo concepto es un desequilibrio calórico entre la ingesta y la pérdida⁶. En 1994 Friedman y col., publican en la revista Nature el artículo: "Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue", donde en un modelo experimental de ratón, la mutación del gen *ob* que codifica a la leptina (proteína), produce obesidad, hiperfagia, concentraciones elevadas de lípidos e insulina, en este artículo demostraron que la administración de leptina revertía estas alteraciones⁷, otros hallazgos describieron a la hormona como una proteína de 167 aminoácidos que regulaba los procesos de ingesta y saciedad, por lo que se creyó que funcionaba como una hormona anti-obesidad^{8,9}; sin embargo, estudios clínicos demostraron que su regulación es más compleja, ya que el sistema nervioso central a nivel de las neuronas de varios núcleos hipotalámicos, regulaban su expresión, así que el hecho de pensar que la administración exógena podría hacer la función deseada no fue del todo exitosa a pesar de que los pacientes con obesidad cursaban con hiper-leptinemia, esta información atrajo a diversos grupos a nivel mundial a realizar estudios sobre los mecanismos moleculares y genómicos involucrados en la obesidad¹⁰. Por lo que el descubrimiento de la leptina y el hecho de que su administración a ratones *ob/ob* evitara la obesidad, sentó las bases de posibles soluciones en la obesidad humana, además de conocer que la obesidad en humanos muestra alteraciones trans- o post- transcripcionales del

receptor dando como resultado una resistencia a la leptina. La posibilidad de que la leptina pudiera ser un marcador predictivo en cuanto a los cambios de peso durante estudios de obesidad no ha sido muy acertada. Niveles bajos de leptina en ratones podrían predecir una ganancia de peso, mientras que niveles basales de leptina en humanos con sobrepeso y/o obesidad no tienen valor predictivo sobre modificaciones de peso en el futuro¹¹. Podemos resumir que desde tiempos remotos la obesidad ya era descrita y reconocida con un enfoque de supervivencia y fertilidad. Estudios precedentes del siglo XX nos permitieron conocer los mecanismos moleculares sobre la ingesta de alimento, ganancia de peso, sobrepeso y obesidad para ver en un presente la obesidad como grave problema de salud a nivel mundial.

LA OBESIDAD EN EL PRESENTE

La historia de salud en el mundo se escribe en la Organización Mundial para la Salud (OMS). En México los primeros datos obtenidos son de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, que surge en 1986 a partir de la necesidad de conocer las condiciones de salud y nutrición de nuestra población. Esto nos ha permitido saber que en el 2012 más de 20 millones de mexicanos padecen sobrepeso y obesidad, lo que genera en la actualidad un importante problema de Salud¹². Además también nos ha permitido saber que nuestro país ocupa el primer lugar en obesidad y que los grupos vulnerables son:

- 1) Mujeres en edad reproductiva
- 2) Niños entre 4-12 años de edad¹².

Para el primer grupo se conoce que la alimentación juega un papel importante en el desarrollo de sobrepeso y/o obesidad, ya que durante la gestación y la lactancia, la madre desarrolla obesidad por una condición de estrés lo cual predispone al feto en crecimiento a desarrollar enfermedades metabólicas a partir de la niñez hasta la vida adulta^{13,14}, como resistencia a la insulina, hiperglucemia, aumento de tejido adiposo abdominal y presión arterial alta¹⁵, mientras que para el segundo grupo se sabe que es el resultado de múltiples factores como lo fue la exposición materna a un ambiente de

malnutrición, además de la conducta alimenticia, sedentarismo, estilos de vida que practique el infante durante su vida son condiciones que lo predisponen a la enfermedad. Estudios epidemiológicos y evidencias experimentales ya han demostrado la relación entre obesidad materna durante el desarrollo temprano con la predisposición de alteraciones en el fenotipo en la vida adulta de la progenie. De estas evidencias ha surgido la hipótesis del "Desarrollo de la salud y la enfermedad DOHAD" que propone que una mal-nutrición fetal desencadena adaptaciones endócrinas que cambian permanentemente la morfología, fisiología y el metabolismo del individuo¹⁵. Esta programación se lleva a cabo durante periodos críticos del crecimiento, teniendo efectos a largo plazo^{17, 18}, por lo que durante la gestación y la lactancia es de suma importancia que la madre proporcione a su bebé componentes nutricionales en cantidad y calidad adecuada para que éste pueda desarrollarse y crecer de manera normal. Por tanto, es importante decir que la salud del individuo estriba mucho de los hábitos alimenticios y estilo de vida que practica durante el transcurso de su existencia; sin embargo, durante el desarrollo cuando los procesos de maduración, división celular y formación de un individuo dependen de hábitos alimenticios y estilo de vida materno, deben de establecerse bases de información, prevención y educación nutricional para la madre con beneficios para el producto.

Actualmente diversos grupos de investigación epidemiológica¹⁹⁻²⁴ y de experimentación básica²⁵⁻²⁷ trabajan en conocer las causas, factores y eventos que predisponen al individuo a desarrollar obesidad la cual ya es conocida como una epidemia mundial. Estos avances han sido publicados y nos han permitido conocer lo que sucede a nivel molecular, durante la programación intrauterina en crías de madres sometidas durante la gestación a una mala nutrición como son dietas hipo-proteicas²⁸⁻³⁰, dietas con alto contenido en grasa^{27, 31}, dietas con diferentes contenidos en azúcares³², y/o dietas con suplementos alimentarios y fármacos^{33,34}. Un modelo que está siendo ampliamente estudiado es el de la obesidad materna, este modelo utiliza ratas alimentadas con altos contenidos de grasa HFD

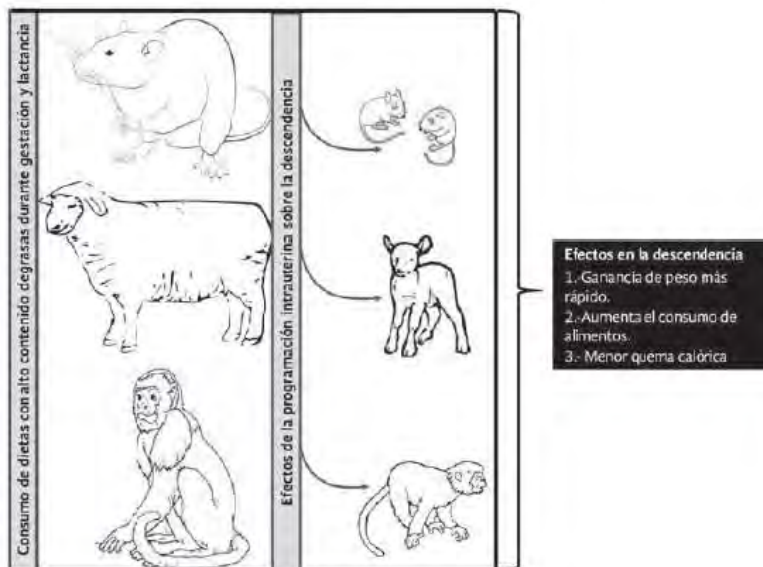
(high fat diet-fed mothers), mostrando que las crías provenientes de estas madres presentan mayor peso corporal, un elevado índice de adiposidad, hiperglucemia, fosfolípidos y colesterol aumentados al momento del destete³⁵⁻³⁹. Otros grupos han reportado que estas crías de madres obesas, pero alimentadas con dietas altas en grasa durante periodos más prolongados presentan aumento de células adiposas y trastornos hiperfágicos^{40, 41}. Nuestro grupo de trabajo evidenció en un modelo de ratas alimentadas con dietas altas en grasas, que las madres obesas tienen un incremento importante en el peso, un índice elevado de adiposidad, concentraciones elevadas de leptina e hígado graso²⁷, mientras que sus crías en ambos sexos mantuvieron un peso similar al nacimiento y al destete (día 21 postnatal), pero a partir de la pubertad y vida adulta se incrementa el peso a expensas del tejido adiposo hipertrofiado; otros hallazgos fueron concentraciones elevadas de colesterol, triglicéridos y leptina^{40, 42} y sobre esta misma línea pero analizando los efectos transgeneracionales encontramos que únicamente la exposición durante la vida fetal y/o neonatal, a una mal nutrición, los efectos adversos de la programación son transmitidos por línea germinal a generaciones subsecuentes sin que éstas hayan estado en contacto directo con los factores tóxicos. En otros términos ratas identificadas como generación (F0) con mal nutrición en el embarazo y/o la lactancia conciben crías hembra generación (F1) que transmiten daños metabólicos adversos a su siguiente generación (F2)⁴³. Mientras que las crías macho (F1) aumentan la tendencia a explorar ambientes desconocidos, estos machos que fueron apareados con hembras no experimentales tuvieron un linaje hembra (F2) semejante a ellos, lo cual nos hizo demostrar que la abuela (F0) que tuvo el reto nutricional durante la gestación y lactancia hace que su hijo y nieta, los cuales no fueron expuestos a ninguna condición adversa, tengan daño a nivel de la conducta innata y exploratoria, demostrando que la programación negativa que tuvo la primera generación a nivel del hipocampo ventral y que se expresó por cambios en la conducta también lo manifestó la segunda generación⁴⁴.

Otros modelos animales como el de oveja, trabajando con las mismas dietas altas en grasa mostraron que durante los primeros 75 días de embarazo, la cantidad de aminoácidos, glucosa y oxígeno disminuye^{45, 46} mientras que en el último periodo gestacional aumenta el contenido de lípidos lo que incrementa hasta un 30% el peso de las crías al nacimiento presentando concentraciones elevadas de glucosa, colesterol y lípidos y una disminución de enzimas cardio-protectoras que alteran la función cardiaca en etapas tempranas^{46, 47}. Finalmente, estudios de obesidad materna en primates no humanos, demostraron que la descendencia queda programada negativamente observándose alteración en la fisiopatología del hígado^{43, 49} y que estos efectos variaban de acuerdo al sexo, ya que los machos desarrollaban esteatosis hepática y alteraciones en la expresión de genes asociados a la insulina, además de un incremento en la lipogénesis, mientras que las hembras desarrollan resistencia en la expresión génica de factores de regulación de beta oxidación y una desregulación de la homeostasis de los lípidos⁵⁰. Por lo que podemos resumir que en la madre el consumo de dietas con alto contenido de grasas durante toda la vida y/o durante la

gestación y la lactancia generan daños en las crías, como: ganancia de peso más rápido, la descendencia aumenta el consumo de alimentos en la edad adulta, además los mecanismos de regulación de la ingesta y saciedad se ven alterados^{36, 43, 49, 51} (Figura 2).

Estos hallazgos en experimentación básica y estudios epidemiológicos⁵²⁻⁵⁴ nos permiten comprender de manera global el complejo mecanismo de la obesidad y los procesos patológicos que desencadena esta enfermedad⁵⁴. Hasta el día de hoy con la finalidad de combatir esta tendencia en las personas, se han llevado a cabo programas gubernamentales y privados los cuales se centran en llevar una alimentación más saludable en combinación con la práctica de ejercicio¹². Finalmente es importante promover a que los centros de salud puedan ofrecer de manera pertinente y temprana la atención oportuna a este sector de la población, así como dar seguimiento a sus planes de nutrición y estilo de vida, ya que esto puede hacer la diferencia.

Figura N° 2. El presente de la obesidad estudios de experimentación básica



Por lo que sabemos el camino es largo, de mucho empeño y dedicación, ya que debe existir la participación unánime de grupos multidisciplinares que trabajen en colaboración para resolverlo, sin buscar responsables o culpables de los hechos, todo lo contrario proponiendo soluciones y mejoras a lo que está ocurriendo, el éxito de las acciones que tomemos va a repercutir en la salud de nuestra población, en el ahorro sobre el fondo monetario de los gobiernos y el poder tener mejor calidad en el servicio de salud pública.

LA OBESIDAD EN EL FUTURO

Nuestro futuro se percibe hasta el día de hoy con el continuo aumento de obesidad a nivel mundial y complicaciones derivadas de ella a corto y a largo plazo, este resultado, es motivo de alerta en los sectores de salud en todo el mundo; desarrollar a la brevedad posible programas de prevención e intervención que mejore la calidad de vida de la población es nuestra mejor opción, ya que de lo contrario el futuro de nuestra población degenerará en incapacidad de los trabajos, por invalidez física debido al sobrepeso, además de padecer enfermedades crónico-degenerativas⁴².

Los costos de tratamiento y cuidado de estas enfermedades derivadas de dicha patología deterioran ya el presupuesto global mundial, así como los sistemas de Salud, pero con el paso de los años se acentuará este gasto dejando una crisis económica mundial severa que no podrá rescatarse con ningún fondo monetario. Urge la intervención temprana, por los eventos positivos tanto en la salud de la población, así como la reducción de los costos de los servicios hospitalarios ya que se disminuye tanto el número de consultas como el consumo de medicamentos de por vida. Sin lugar a dudas, la intervención con mayor posibilidad de éxito es el cambio nutricional y de estilo de vida que previene el desarrollo de la obesidad en la mujer antes de los años reproductivos^{55, 56}. Las áreas de la salud, necesitan bases firmes y evidencias científicas reproducibles, que ayuden a persuadir a las mujeres obesas de reducir su índice de masa corporal, ya sea antes o durante

el embarazo, recordemos que las decisiones y estilo de vida que se tenga en el presente afectarán en el futuro de las subsecuentes generaciones (nuestros hijos y nietos). Los que serán sin duda los que ocupen nuestro lugar en la sociedad, en el área laboral y en el hogar y para que este conjunto funcione adecuadamente se requiere de salud mental, emocional y física.

El planeta es el conjunto de todos los seres vivos que en el habitan si estos son saludables la existencia de vida nunca terminará, sin embargo el que no se pueda asumir con madurez y responsabilidad los problemas en salud que se tienen en el presente sin duda afectará el futuro del planeta, desde la conservación de la especie humana hasta la destrucción de la misma⁵⁷⁻⁶⁰ (Figura 3)

Figura N° 3. Elegir el estilo de vida saludable y no saludable. el futuro de la obesidad



CONCLUSIÓN

En el presente hemos creído que la especie humana es tenaz. Ningún otro ser vivo del planeta ha logrado ser dueño, muchas especies controlan su destino, aunque no por esto controlan el mundo de su destino como nosotros. Hemos afrontado infinidad de peligros por cuya causa perecimos y hemos aprendido a resguardarnos de los elementos y de los depredadores; hemos ideado curas y tratamien-

tos para una multitud de enfermedades mortales y transformado los pequeños huertos de nuestros ancestros en vastos campos agrícolas mecanizados; sin embargo para nuestro futuro estamos criando hijos que con dificultad podemos decir que serán sanos como nunca antes, y afirmar que la especie humana durará por múltiples generaciones es difícil de aseverar. Por la antigüedad que tiene este problema de salud y el poco éxito que hasta el momento hemos tenido, debemos entender que nuestro futuro está en riesgo, es claro que hemos hecho caso omiso a todos los eventos que hemos vivido a través de los años en relación a la obesidad y de nada sirve seguir haciendo ciencia básica y epidemiológica si en nuestra mente no está un proyecto de vida nueva, donde empecemos desde nuestra casa sobre los criterios de educación nutricia y planes de ejercicio, promoviendo en el gobierno nuevas políticas de comercialización de consumo y propaganda de comida chatarra, esto desde el entendimiento de que las grandes empresas fabricantes de estos productos si bien están invirtiendo en nuestro país, también lo están perjudicando, ya que al hacer realmente los cálculos de inversión, ganancias y beneficios, el país sale perdiendo, debido a que es cierto que estas empresas generan fuentes de trabajo, inversión, aumento en la economía, etc, pero también inducen a la población al consumismo y aumento de peso, lo que posteriormente genera un desorden en el metabolismo y salud integral de la población.

Es importante decir que el libro de nuestra vida ya está escrito desde que fuimos concebidos, sin embargo también se nos dio libre albedrío para tomar decisiones, así como autoridad para hacer lo correcto, el desconocimiento de que es lo mejor no nos exime de responsabilidad, por lo que una vida en salud no nos debe costar trabajo practicar.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Valera R. Sagrada Biblia. sagrada biblia. 1569;1:1-500.
- 2.- Hieronymus Bosch KGB, J. Bruyn. Hieronymus Bosch. Hieronymus Bosch Exhibition Foundation. 1967:235.
- 3.- Bloom H. Shakespeare. La invención de lo humano. Anagrama. 1930.
- 4.- Short T. Discourse on the causes and effects of corpulency together with the method for its prevention and cure. Gale ECCO, 1727;8:7-79.
- 5.- Teicholz N. The Big Fat Surprise: Why Butter, Meat & Cheese Belong in a Healthy Diet. Simon & Schuster Paperbacks, editor 2014.
- 6.- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization technical report series. 2000;894:i-xii, 1-253. Epub 2001/03/10.
- 7.- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature. 1994;372(6505):425 -32. Epub 1994/12/01.
- 8.- Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Lollmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. Nature medicine. 1995;1(12):1311 -4. Epub 1995/12/01.
- 9.- Koivisto V. [Reducing weight with leptin]. Duodecim; laaketieteellinen aikakauskirja. 1995;111(18):1731 -3. Epub 1995/01/01. Leptiinilla laihaksi.
- 10.- McGarry JD. Appetite control: Does leptin lighten the problem of obesity? Current biology : CB. 1995;5(12):1342 -4. Epub 1995/12/01.
- 11.- Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. Cell. 1995;83(7):1263 -71. Epub 1995/12/29.
- 12.- Gutierrez JR SJ, Oropeza C, Hernandez Avila M. . Encuesta Nacional de Nutrición ENSANUT. ENSANUT. 2012;1:18-180.
- 13.- Khan I, Dekou V, Hanson M, Poston L, Taylor P. Predictive adaptive responses to maternal high-fat diet prevent endothelial dysfunction but not hypertension in adult rat offspring. Circulation. 2004;110(9):1097 -102. Epub 2004/08/25.
- 14.- Altimiras J, Milberg P. Letter regarding article by Khan et al, "predictive adaptive responses to maternal high-fat diet prevent endothelial dysfunction but not hypertension in adult rat offspring". Circulation. 2005;111(12):e166; author reply e. Epub 2005/03/30.

- 15.- Power TG, O'Connor TM, Orlet Fisher J, Hughes SO. Obesity Risk in Children: The Role of Acculturation in the Feeding Practices and Styles of Low-Income Hispanic Families. *Child Obes.* 2015. Epub 2015/11/20.
- 16.- Flanagan DE, Moore VM, Godsland IF, Cockington RA, Robinson JS, Phillips DI. Fetal growth and the physiological control of glucose tolerance in adults: a minimal model analysis. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism.* 2000;278(4):E700 -6. Epub 2000/04/06.
- 17.- Thompson JN. Fetal nutrition and adult hypertension, diabetes, obesity, and coronary artery disease. *Neonatal network : NN.* 2007;26(4):235 -40. Epub 2007/08/23.
- 18.- Jackson AA, Burdge GC, Lillycrop KA. Diet, nutrition and modulation of genomic expression in fetal origins of adult disease. *World review of nutrition and dietetics.* 2010;101:56-72. Epub 2010/05/04.
- 19.- Vickers MH, Breier BH, Cutfield WS, Hofman PL, Gluckman PD. Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism.* 2000;279(1):E83 -7. Epub 2000/07/14.
- 20.- El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. *Digestive diseases and sciences.* 2008;53(9):2307 -12. Epub 2008/07/25.
- 21.- El Hajj N, Schneider E, Lehnen H, Haaf T. Epigenetics and life-long consequences of an adverse nutritional and diabetic intrauterine environment. *Reproduction.* 2014;148(6):R111 -20. Epub 2014/09/05.
- 22.- Kim HD, Park JS. [The effect of an exercise program on body composition and physical fitness in obese female college students]. *Taehan Kanho Hakhoe chi.* 2006;36(1): 5-14. Epub 2006/03/08.
- 23.- Utter AC, Whitcomb DC, Nieman DC, Butterworth DE, Vermillion SS. Effects of exercise training on gallbladder function in an obese female population. *Medicine and science in sports and exercise.* 2000;32(1):41 -5. Epub 2000/01/27.
- 24.- Bianchi VE, Ribisl PM. Reactive Oxygen Species Response to Exercise Training and Weight Loss in Sedentary Overweight and Obese Female Adults. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention.* 2015;35(4):263 -7. Epub 2015/03/26.
- 25.- Rodriguez-Gonzalez GL, Vega CC, Boeck L, Vazquez M, Bautista CJ, Reyes-Castro LA, et al. Maternal obesity and overnutrition increase oxidative stress in male rat offspring reproductive system and decrease fertility. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(4):549-56. Epub 2014/12/17.
- 26.- Shasa DR, Odhiambo JF, Long NM, Tuer-sunjiang N, Nathanielsz PW, Ford SP. Multigenerational impact of maternal overnutrition/obesity in the sheep on the neonatal leptin surge in granddaughters. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(4):695 -701. Epub 2014/10/31.
- 27.- Vega CC, Reyes-Castro LA, Bautista CJ, Larrrea F, Nathanielsz PW, Zambrano E. Exercise in obese female rats has beneficial effects on maternal and male and female offspring metabolism. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(4):712 -9. Epub 2013/08/21.
- 28.- Zambrano E, Bautista CJ, Deas M, Martinez-Samayoa PM, Gonzalez-Zamorano M, Ledesma H, et al. A low maternal protein diet during pregnancy and lactation has sex- and window of exposure-specific effects on offspring growth and food intake, glucose metabolism and serum leptin in the rat. *The Journal of physiology.* 2006;571(Pt 1):221 -30. Epub 2005/12/13.
- 29.- Guzman C, Garcia-Becerra R, Aguilar-Medina MA, Mendez I, Merchant-Larios H, Zambrano E. Maternal protein restriction during pregnancy and/or lactation negatively affects follicular ovarian development and steroidogenesis in the prepubertal rat offspring. *Archives of medical research.* 2014;45(4):294 -300. Epub 2014/05/14.
- 30.- Bautista CJ, Rodriguez-Gonzalez GL, Torres N, Hernandez-Pando R, Ramirez V, Rodriguez-Cruz M, et al. Protein restriction in the rat negatively impacts long-chain polyunsaturated fatty acid composition and mammary gland development at the end of gestation. *Archives of medical research.* 2013;44(6):429 -36. Epub 2013/09/21.

- 31.- Padmanabhan V, Salvetti NR, Matiller V, Ortega HH. Developmental programming: prenatal steroid excess disrupts key members of intraovarian steroidogenic pathway in sheep. *Endocrinology*. 2014;155(9):3649 -60. Epub 2014/07/26.
- 32.- Diaz-Aguila Y, Castelan F, Cuevas E, Zambrano E, Martinez-Gomez M, Munoz A, et al. Consumption of sucrose from infancy increases the visceral fat accumulation, concentration of triglycerides, insulin and leptin, and generates abnormalities in the adrenal gland. *Anatomical science international*. 2015. Epub 2015/04/04.
- 33.- Chong MF, Ong YL, Calder PC, Colega M, Wong JX, Tan CS, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acid status during pregnancy and maternal mental health in pregnancy and the postpartum period: results from the GUSTO study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2015;76(7):e848 -56. Epub 2015/08/01.
- 34.- Franco JG, Dias-Rocha CP, Fernandes TP, Albuquerque Maia L, Lisboa PC, Moura EG, et al. Resveratrol treatment rescues hyperleptinemia and improves hypothalamic leptin signaling programmed by maternal high-fat diet in rats. *European journal of nutrition*. 2015. Epub 2015/03/25.
- 35.- Steenweg-de Graaff JC, Tiemeier H, Basten MG, Rijlaarsdam J, Demmelmair H, Koletzko B, et al. Maternal LC-PUFA status during pregnancy and child problem behavior: the Generation R Study. *Pediatric research*. 2015;77(3):489 -97. Epub 2014/12/19.
- 36.- Anne Buisson MS, Huiqing Lu, M.S., Feng Guo, M.S., K-L. Catherine Jen, Ph.D. High-fat feeding of different fats during pregnancy and lactation in rats: Effects on maternal metabolism, pregnancy outcome, milk and tissue fatty acid profiles. *Nutrition Research*. 1997;17(10):1541 -54.
- 37.- Guo F, Jen KL. High-fat feeding during pregnancy and lactation affects offspring metabolism in rats. *Physiology & behavior*. 1995;57(4):681 -6. Epub 1995/04/01.
- 38.- Song Y, Yu Y, Wang D, Chai S, Liu D, Xiao X, et al. Maternal high-fat diet feeding during pregnancy and lactation augments lung inflammation and remodeling in the offspring. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2015;207:1-6. Epub 2014/12/17.
- 39.- Ashino NG, Saito KN, Souza FD, Nakutz FS, Roman EA, Velloso LA, et al. Maternal high-fat feeding through pregnancy and lactation predisposes mouse offspring to molecular insulin resistance and fatty liver. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2012;23(4): 341-8. Epub 2011/05/06.
- 40.- Samuelsson AM, Matthews PA, Argenton M, Christie MR, McConnell JM, Jansen EH, et al. Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. *Hypertension*. 2008;51(2):383 -92. Epub 2007/12/19.
- 41.- King JC. Maternal obesity, metabolism, and pregnancy outcomes. *Annual review of nutrition*. 2006;26:271-91. Epub 2006/05/18.
- 42.- Bautista CJ, Montano S, Ramirez V, Morales A, Nathanielsz PW, Bobadilla NA, et al. Changes in milk composition in obese rats consuming a high-fat diet. *The British journal of nutrition*. 2015:1-9. Epub 2015/11/27.
- 43.- Zambrano F, Martinez-Samayoa PM, Bautista CJ, Deas M, Guillen L, Rodriguez-Gonzalez GL, et al. Sex differences in transgenerational alterations of growth and metabolism in progeny (F2) of female offspring (F1) of rats fed a low protein diet during pregnancy and lactation. *The journal of physiology*. 2005;566(Pt 1):225 -36. Epub 2005/04/30.
- 44.- Reyes-Castro LA, Rodriguez-Gonzalez GL, Chavira R, Ibanez C, Lomas-Soria C, Rodriguez S, et al. Paternal line multigenerational passage of altered risk assessment behavior in female but not male rat offspring of mothers fed a low protein diet. *Physiology & behavior*. 2015;140:89-95. Epub 2014/12/17.
- 45.- Long NM, Rule DC, Tuersunjiang N, Nathanielsz PW, Ford SP. Maternal obesity in sheep increases fatty acid synthesis, upregulates nutrient transporters, and increases adiposity in adult male offspring after a feeding challenge. *PloS one*. 2015;10(4):e0122152. Epub 2015/04/16.
- 46.- Rees S, Mallard C, Breen S, Stringer M, Cock M, Harding R. Fetal brain injury following prolonged hypoxemia and placental insuffi-

- ciency: a review. *Comparative biochemistry and physiology Part A, Molecular & integrative physiology*. 1998;119(3):653 -60. Epub 1998/07/31.
- 47.- Wang JX, Norman RJ, Wilcox AJ. Incidence of spontaneous abortion among pregnancies produced by assisted reproductive technology. *Hum Reprod*. 2004;19(2):272 -7. Epub 2004/01/30.
- 48.- McCurdy CE, Bishop JM, Williams SM, Grayson BE, Smith MS, Friedman JE, et al. Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates. *The Journal of clinical investigation*. 2009;119(2):323 -35. Epub 2009/01/17.
- 49.- Grant WF, Gillingham MB, Batra AK, Fewkes NM, Comstock SM, Takahashi D, et al. Maternal high fat diet is associated with decreased plasma n-3 fatty acids and fetal hepatic apoptosis in nonhuman primates. *PLoS one*. 2011;6(2):e17261. Epub 2011/03/03.
- 50.- Suter M, Bocock P, Showalter L, Hu M, Shope C, McKnight R, et al. Epigenomics: maternal high-fat diet exposure in utero disrupts peripheral circadian gene expression in nonhuman primates. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2011;25(2):714 -26. Epub 2010/11/26.
- 51.- Long NM, George LA, Uthlaut AB, Smith DT, Nijland MJ, Nathanielsz PW, et al. Maternal obesity and increased nutrient intake before and during gestation in the ewe results in altered growth, adiposity, and glucose tolerance in adult offspring. *Journal of animal science*. 2010;88(11):3546 -53. Epub 2010/07/14.
- 52.- Wen LM, Simpson JM, Rissel C, Baur LA. Maternal "Junk Food" Diet During Pregnancy as a Predictor of High Birthweight: Findings from the Healthy Beginnings Trial. *Birth-Is Perinat C*. 2013;40(1):46 -51.
- 53.- Bayol SA, Simbi BH, Fowkes RC, Stickland NC. A maternal "junk food" diet in pregnancy and lactation promotes nonalcoholic fatty liver disease in rat offspring. *Endocrinology*. 2010;151(4):1451 -61. Epub 2010/03/09.
- 54.- Bayol SA, Farrington SJ, Stickland NC. A maternal 'junk food' diet in pregnancy and lactation promotes an exacerbated taste for 'junk food' and a greater propensity for obesity in rat offspring. *The British journal of nutrition*. 2007;98(4):843 -51. Epub 2007/08/19.
- 55.- Long NM, Rule DC, Zhu MJ, Nathanielsz PW, Ford SP. Maternal obesity upregulates fatty acid and glucose transporters and increases expression of enzymes mediating fatty acid biosynthesis in fetal adipose tissue depots. *Journal of animal science*. 2012;90(7):2201 -10. Epub 2012/01/24.
- 56.- Wallace JM, Bourke DA, Aitken RP, Palmer RM, Da Silva P, Cruickshank MA. Relationship between nutritionally-mediated placental growth restriction and fetal growth, body composition and endocrine status during late gestation in adolescent sheep. *Placenta*. 2000;21(1):100 -8. Epub 2000/02/29.
- 57.- Wallace JM, Bhattacharya S, Campbell DM, Horgan GW. Inter-pregnancy weight change impacts placental weight and is associated with the risk of adverse pregnancy outcomes in the second pregnancy. *BMC pregnancy and childbirth*. 2014;14:40. Epub 2014/01/24.
- 58.- Zambrano E, Nathanielsz PW. Mechanisms by which maternal obesity programs offspring for obesity: evidence from animal studies. *Nutrition reviews*. 2013;71 Suppl 1:S42-54. Epub 2013/10/30.
- 59.- Zambrano E, Reyes-Castro LA, Nathanielsz PW. Aging, glucocorticoids and developmental programming. *Age (Dordr)*. 2015;37(3):9774. Epub 2015/05/09.
- 60.- Vasquez-Garibay EM, Gonzalez-Rico JL, Romero-Velarde E, Sanchez-Talamantes E, Navarro-Lozano ME, Napoles-Rodriguez F. [Considerations on family dynamics and the malnutrition syndrome in Mexican children]. *Gaceta medica de Mexico*. 2015;151(6):788 -97. Epub 2015/11/20. Consideraciones sobre la dinamica familiar y el sindrome de la mala nutricion en niños mexicanos.



LA SOCIEDAD MEXICANA DE NUTRICIÓN Y ENDOCRINOLOGÍA

Otorga la presente constancia a:

Alejandra Hernandez Rojas

Por su participación en el LVI Congreso Internacional celebrado en la Ciudad de Monterrey, Nuevo León del 29 de noviembre al 3 de diciembre de 2016

Con el TRABAJO LIBRE:

BENEFICIOS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA SOBRE EL TAMAÑO Y DISTRIBUCIÓN DEL ADIPOCITO Y SU RELACIÓN CON EL METABOLISMO EN PACIENTES OBESOS

La Sociedad lo felicita e invita a seguir con sus trabajos en el futuro

Dr. Moisés Mercado Atri
Secretario

Dr. Miguel Agustín Fernández del Castillo
Presidente

Dr. Alejandro Romero Zazueta
Tesorero

