

Análisis crítico por expertos de trabajos seleccionados

Resumen del trabajo seleccionado para el análisis crítico

El estado metabólico del padre obeso, la adiposidad y la capacidad reproductiva son indicadores de la salud reproductiva del hijo

Obese father's metabolic state, adiposity, and reproductive capacity indicate son's reproductive health

McPherson NO¹, Fullston T², Bakos HW³, Setchell BP⁴, Lane M⁵

¹Discipline of Obstetrics and Gynaecology, School of Paediatrics and Reproductive Health, Robinson Institute, ² Freemasons Foundation Centre for Men's Health, ³ Discipline of Medicine, School of Medicine, and ⁴ Discipline of Anatomy, School of Medical Sciences, The University of Adelaide, Adelaide, South Australia, Australia; and ⁵ Repromed, Dulwich, South Australia, Australia

Fertility and Sterility. 2014;101:856-873

Resumen

Objetivo: determinar si un régimen de dieta y ejercicio en machos obesos abriría una nueva ventana de intervenciones para mejorar la salud reproductiva de la próxima generación.

Diseño: estudio experimental en animales.

Animales: ratones C57BL6 machos y hembras.

Intervención: los ratones fueron alimentados con dieta control (6% de tenor graso) o dieta de alto contenido graso (21% de tenor graso), por 9 semanas. Luego de este período, los ratones alimentados con dieta grasa se sometieron a intervenciones dietarias y/o ejercicio por otras 9 semanas más. Al finalizar la intervención, los machos fueron apareados con hembras alimentadas con dieta estándar (4% tenor graso), previo y durante la gestación.

Principales parámetros medidos: se evaluó en las crías la movilidad, número y morfología espermática, la capacitación, la función mitocondrial, la unión espermática a zona pelúcida y el peso de los órganos reproductivos.

Resultados: nuestro resultado principal fue que la intervención dietaria paterna mejoró en la cría la cali-

dad y motilidad espermática y los parámetros mitocondriales de salud espermática (disminución de especies reactivas de oxígeno y potencial de membrana mitocondrial), mejorando la capacidad de unión a zona pelúcida. La capacidad de unión espermática y la capacitación también mejoró en la cría de machos que recibieron intervención dietaria y ejercicio. Los parámetros espermáticos y dosajes metabólicos en respuesta a la dieta y al ejercicio (homeostasis de lípidos y glucosa, cuenta espermática y morfología) en los padres mostraron correlación con la función espermática de la cría en forma independiente del tipo de intervención de los padres. Esto implica que el estado metabólico y reproductivo paterno puede predecir la salud reproductiva de la cría.

Conclusión: este es el primer estudio que demuestra mejoras tanto metabólicas (lípidos, glucosa y sensibilidad a la insulina) como en la función reproductiva (motilidad espermática y morfología) en padres obesos sometidos a intervención dietaria y ejercicio, que evidencia que estas pueden, en forma subsiguiente, mejorar la salud reproductiva de la cría.

Comentario

Lic. Juliana Burdet y Lic. María Belén Mazzucco

Comentarios

Numerosos son los trabajos y grupos de investigación que estudian el efecto del ambiente intrauterino sobre la programación de alteraciones metabólicas en la descendencia. Muchos han abordado este tema utilizando modelos murinos de obesidad y/o diabetes y han demostrado que la descendencia de estos animales desarrolla alteraciones metabólicas a lo largo de su vida (1-4).

Al igual que el estado metabólico materno, el paterno ha demostrado influir sobre la programación de la salud de la descendencia (5-7). Dentro de esta problemática se enmarca el trabajo bajo análisis, que estudia la influencia de la obesidad paterna sobre la salud reproductiva de su descendencia. Para ello, los autores utilizaron como modelo experimental ratones macho obesos que presentaban alteraciones en su espermograma y pusieron a prueba la hipótesis de que la reducción de su adiposidad (general y gonadal) y la mejora de su salud metabólica se traducían en una mejora en la salud reproductiva de sus crías macho.

Con el objetivo de restablecer la salud metabólica de los progenitores machos obesos realizaron dos intervenciones: un cambio desde una dieta con exceso de grasas (la cual originó el fenotipo obeso) a una de dieta balanceada y/o la incorporación de ejercicio físico. Luego del período de intervención, los machos fueron puestos en apareo y se estudió la salud reproductiva de su descendencia macho. Por un lado, evaluaron los parámetros seminales estándar como movilidad, recuento, morfología y viabilidad espermática y, por otro lado, realizaron un análisis de funcionalidad espermática como ensayos de unión de espermatozoides a la zona pelúcida de ovocitos en metafase II, capacitación y reacción acrosomal. También estudiaron parámetros de estrés oxidativo como la producción de radicales libres del oxígeno (ROS) y el potencial de membrana mitocondrial. Estos son métodos muy utilizados en la evaluación de la calidad espermática ya que dan información tanto de las características básicas del espermatozoide como de su función y capacidad fertilizante, y de la tendencia a producirse efectos patológicos en la gameta masculina debido al aumento de la producción de ROS.

Los autores determinaron que el fenotipo reproductivo paterno alterado debido a la obesidad (elevada adiposidad gonadal, alteradas concentraciones de lípidos séricos, intolerancia a la glucosa y baja sensibilidad a la insulina) se correlacionaba con la salud reproductiva de su descendencia macho. Observaron que el cambio en la dieta paterna produjo en sus crías una disminución del

estrés mitocondrial y además, un aumento de espermatozoides con movilidad progresiva y del porcentaje de espermatozoides unidos a zona pelúcida comparado con los machos nacidos de padres obesos sin intervención dietaria.

Numerosos trabajos han demostrado tanto en humanos como en roedores los efectos benéficos de la pérdida de peso corporal sobre el perfil de hormonas sexuales y parámetros reproductivos como la funcionalidad espermática (8,9). Sin embargo, los autores evaluaron el efecto de la pérdida de peso paterna no solo sobre su propia salud reproductiva, sino también sobre la de su descendencia. Observaron que la simple restricción calórica en los ratones obesos debida al cambio de dieta regulaba su adiposidad y el metabolismo de lípidos y de la glucosa, y aumentaba la funcionalidad espermática de su descendencia. Al igual que lo observado en humanos, en este modelo encontraron que el ejercicio físico por sí solo (continuando con la dieta con alto contenido graso) no alcanzaba para reducir los altos niveles de adiposidad gonadal (10) y colesterol plasmáticos, produciendo solo leves mejorías en los parámetros reproductivos de la descendencia. Mejorías más marcadas en las características espermáticas se observaron en las crías machos de padres sometidos al cambio de dieta junto con la incorporación de ejercicio. Estos resultados demuestran que las mejoras en las alteraciones metabólicas en el fenotipo obeso paterno, logradas a través de la combinación de una dieta balanceada y ejercicio físico, conllevan a una mejor calidad espermática de su descendencia.

Los autores proponen que la intervención dietaria y el ejercicio mejorarían el microambiente de los órganos reproductivos paternos y consecuentemente los determinantes moleculares responsables de la programación de la salud reproductiva de la descendencia macho.

Al momento de intentar explicar los aún desconocidos mecanismos responsables de la programación de anomalías reproductivas desde el padre obeso hacia su descendencia, los autores proponen que el estado metabólico paterno durante la preconcepción alteraría la epigenética espermática, contribuyendo con este mecanismo de programación. Los autores citan evidencias acerca del impacto de los altos niveles de adiposidad característicos de la obesidad sobre el estado epigenético del espermatozoide y la conocida alteración de patrones de metilación del ADN en otros tejidos debida a la obesidad (11).

Cambios epigenéticos como la metilación del ADN y la acetilación de histonas se asocian con una amplia gama de enfermedades incluyendo trastornos en la

fertilidad. Recientemente, se ha observado que los espermatozoides de ratones obesos poseen cambios en la acetilación de las histonas que generan alteraciones en el proceso de protaminación (12). Esto se asocia con una mayor susceptibilidad al daño en el ADN espermático e involucra fallas en la función espermática, lo cual podría ser transmitido a generaciones posteriores. Otros grupos han demostrado que la obesidad y la diabetes pregestacional materna producen alteraciones en la metilación del ADN de los espermatozoides de su descendencia (13).

Este trabajo demuestra que existe un componente paterno involucrado en la programación de la salud reproductiva de la descendencia macho y que este componente puede ser intervenido y alterado mediante la regulación del estado metabólico paterno en la etapa preconcepcional.

Hoy en día, la epidemia de obesidad se ha convertido en un problema creciente de salud pública. Este estudio es un hallazgo muy interesante ya que daría indicio de que hombres obesos sometidos a cambios en los hábitos dietarios e incorporación de actividad física, no solo mejorarían su estado de salud en distintos aspectos, sino que contribuirían a la prevención de posibles alteraciones metabólicas y de fertilidad de las generaciones futuras.

Referencias

1. Stupin JH, Arabin B. Overweight and Obesity before, during and after Pregnancy: Part 1: Pathophysiology, Molecular Biology and Epigenetic Consequences. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2014 Jul;74(7):639-45. PubMed PMID: 25100878.
2. Arabin B, Stupin JH. Overweight and Obesity before, during and after Pregnancy: Part 2: Evidence-based Risk Factors and Interventions. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2014 Jul;74(7):646-55. PubMed PMID: 25100879.
3. Westermeier F, Saez PJ, Villalobos-Labra R, Sobrevia L, Farias-Jofre M. Programming of Fetal Insulin Resistance in Pregnancies with Maternal Obesity by ER Stress and Inflammation. *BioMed research international*. 2014;2014:917672. PubMed PMID: 25093191. Pubmed Central PMCID: 4100392.
4. Higa R, Jawerbaum A. Intrauterine effects of impaired lipid homeostasis in pregnancy diseases. *Current Medicinal Chemistry*. 2013;20(18):2338-50. PubMed PMID: 23521676.
5. Danielzik S, Langnase K, Mast M, Spethmann C, Muller MJ. Impact of parental BMI on the manifestation of overweight 5-7 year old children. *European Journal of Nutrition*. 2002 Jun;41(3):132-8. PubMed PMID: 12111051.
6. Li L, Law C, Lo Conte R, Power C. Intergenerational influences on childhood body mass index: the effect of parental body mass index trajectories. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009 Feb;89(2):551-7. PubMed PMID: 19106237.
7. Fullston T, Palmer NO, Owens JA, Mitchell M, Bakos HW, Lane M. Diet-induced paternal obesity in the absence of diabetes diminishes the reproductive health of two subsequent generations of mice. *Human Reproduction*. 2012 May;27(5):1391-400. PubMed PMID: 22357767.
8. Hakonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Olsen J, Bonde JP, Andersen CY, et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reproductive Health*. 2011;8:24. PubMed PMID: 21849026. Pubmed Central PMCID: 3177768.
9. Palmer NO, Bakos HW, Owens JA, Setchell BP, Lane M. Diet and exercise in an obese mouse fed a high-fat diet improve metabolic health and reverse perturbed sperm function. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 2012 Apr 1;302(7):E768-80. PubMed PMID: 22252945.
10. Dwyer-Lindgren L, Freedman G, Engell RE, Fleming TD, Lim SS, Murray CJ, et al. Prevalence of physical activity and obesity in US counties, 2001-2011: a road map for action. *Population Health Metrics*. 2013;11:7. PubMed PMID: 23842197. Pubmed Central PMCID: 3718620.
11. Barres R, Zierath JR. DNA methylation in metabolic disorders. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011 Apr;93(4):897S-900. PubMed PMID: 21289222.
12. Palmer NO, Fullston T, Mitchell M, Setchell BP, Lane M. SIRT6 in mouse spermatogenesis is modulated by diet-induced obesity. *Reproduction, Fertility, and Development*. 2011;23(7):929-39. PubMed PMID: 21871212.
13. Ge ZJ, Liang QX, Hou Y, Han ZM, Schatten H, Sun QY, et al. Maternal obesity and diabetes may cause DNA methylation alteration in the spermatozoa of offspring in mice. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2014;12:29. PubMed PMID: 24721882. Pubmed Central PMCID: 3984639.

Comentario

Dra. Pamela Nicotra Perassi

Sabemos que la obesidad se ha convertido en un problema mundial de salud; en las últimas décadas el número de pacientes obesos se ha incrementado considerablemente; hoy se la considera una epidemia. El incremento más pronunciado y alarmante se ha visto en niños, sobre todo en países desarrollados (1). Desafortunadamente el metabolismo basal disminuye con la edad. Después de los 18 años la tasa metabólica en reposo disminuye el 2% con cada década. En personas que continúan realizando ejercicio físico de resistencia con regularidad no se observa esta disminución, pero luego de los 30 años, si no se modifica la ingesta calórica o el nivel de ejercicio, inevitablemente se aumentará de peso.

La obesidad consiste en el almacenamiento de cantidades excesivas de triglicéridos (TG) en las células adiposas. Aumenta tanto el tamaño como el número de adipocitos. El parámetro utilizado para evaluar obesidad que correlaciona directamente con síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular, y que forma parte de los criterios internacionales para su diagnóstico, es la medición de la cintura. La obesidad central se define como circunferencia de cintura ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres caucásicas, con valores étnicos específicos para otros grupos.

El cambio endocrino más importante en la obesidad es el aumento de la concentración sérica de insulina y su resistencia en las células. En estado de insulino-resistencia (IR) hay un incremento compensatorio en la concentración de insulina, reducción en la secreción de hormona transportadora de esteroides sexuales (SHBG) con la consecuente hiperandrogenemia, y perturbación en la funcionalidad del sistema factor de crecimiento insulino-símil (IGF). A su vez hay aumento de ácidos grasos libres, leptina, factor de necrosis tumoral (FNT- α) e interleucina 6 (IL-6), todos factores secretados por el tejido adiposo, que relacionan la obesidad con un estado inflamatorio (2).

Con relación a la IR, existe en los obesos una disminución de adiponectina y una resistencia marcada a la leptina (3). La adiponectina es la citoquina que se produce con mayor proporción en el adipocito, su función consiste en incrementar la sensibilidad a la insulina y la captación periférica de glucosa, promover la oxidación de ácidos grasos libres (AGL) y la actividad de la lipoprotein-quinasa (LPL) (4). La leptina, hormona sintetizada también en el hepatocito (5), tiene como función disminuir el apetito, aumentar la utilización de ácidos grasos como fuente de energía, y bloquear la secreción de insulina, disminuyendo al parecer la resistencia

periférica a esta. En obesos, si bien existe un aumento de leptina plasmática, hay una situación de resistencia a esta, que lleva a la acumulación intracelular de TG y a la disminución en la captación de glucosa en músculo e hígado dependiente de insulina. Existen otros marcadores inflamatorios (fosfolipasa A2, e-selectina, molécula de adhesión intercelular-1) relacionados con IR cuya síntesis hepática es inducida por IL y FNT- α . Si bien han generado mucho interés, se requieren más estudios para establecer su acción en la cascada inflamatoria de pacientes obesos (6).

Como consecuencia de la obesidad, estos pacientes presentan alteraciones en el perfil lipídico, siendo esto uno de los mayores factores de riesgo cardiovascular. La dislipidemia característica de la obesidad consiste en hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL y aumento de AGL. Además se asocia con altos niveles de partículas que contienen apoproteína B-100, como LDL, y partículas ricas en TG como son las VLDL. La IR y la hiperinsulinemia resultantes serían responsables de este perfil, ya que se asocian a un aumento del flujo de AGL al hígado, a una hiperproducción de TG y de apoB, y a una disminución en la concentración de HDL (7).

En reproducción la obesidad juega un rol preponderante. Los obesos son subfértiles o tienen mayor incidencia de infertilidad, son casi tres veces más propensos que la población no obesa; incluso hay evidencia de que el tiempo para lograr embarazo suele ser más prolongado, aun en mujeres con ciclos regulares (8). Se ha demostrado que el tejido adiposo es un auténtico órgano de gran actividad endocrina y metabólica (2). Este tejido modifica la secreción y biodisponibilidad de las hormonas sexuales, es un sitio de producción y metabolismo de esteroides, y conversión de andrógenos a estrógenos.

Existe en la literatura abundante información sobre el impacto negativo de la obesidad en el éxito reproductivo en humanos, sin embargo, no existe mucho consenso sobre los mecanismos responsables. Recientes hallazgos sugieren que las mitocondrias pueden ser un factor contribuyente. Sin embargo, hasta la fecha no hay muchos estudios que hayan abordado directamente las consecuencias de la obesidad paterna-materna sobre las mitocondrias en la embriogénesis temprana. Se ha descrito que las alteraciones metabólicas paternas que involucra la obesidad están relacionadas directamente con el daño oxidativo en el testículo, teóricamente a través de la función mitocondrial. Esto genera una serie de alteraciones durante la espermatogénesis que conllevan a una disminución de la calidad seminal. Se vio que

principalmente podría afectarse la movilidad de los espermatozoides y su morfología. Sin embargo, recientemente se ha podido establecer que el ADN espermático puede sufrir daños en su estructura, promoviendo una disfunción molecular que va más allá de la forma y el movimiento del espermatozoide (9). Estos mismos fenómenos de oxidación mitocondrial y daño celular se han observado en ovocitos (10).

Los hidratos de carbono y los ácidos grasos son los principales sustratos para la oxidación mitocondrial, un aumento en su disponibilidad contribuye al mecanismo que permite la regulación de la respiración mitocondrial. La presencia de este “combustible” en exceso dentro del entorno reproductivo de pacientes obesos puede aumentar la afluencia de estos sustratos a través de la vía metabólica mitocondrial, conduciendo a la activación exagerada de la vía respiratoria; esto se ve reflejado en un estado de hiperpolarización de la membrana mitocondrial (11). Este estado puede provocar la generación de especies reactivas del oxígeno (EROS), lo que causa una serie de daños moleculares y celulares (12).

Lo mencionado anteriormente sugiere que la obesidad está relacionada con una disminuida calidad seminal, asociada a un estado redox alterado. Sin embargo, no queda muy claro cómo esto puede afectar la calidad espermática en la descendencia. Los efectos perjudiciales de la obesidad paterna sobre espermatozoides humanos se han reproducido en modelos de ratón, lo que indicaría resultados paralelos entre ratones y seres humanos. Podrían estar implicados mecanismos genéticos no clásicos (por ejemplo, epigenéticos) como un modelo potencial de herencia. La transmisión paterna no genética que afecta el fenotipo de la descendencia se ha descrito en una serie de trabajos (13-15). Se sabe que una dieta de alto contenido graso en mujeres da lugar a hijos varones con sobrepeso y diabetes, y esto a su vez se transmite a la segunda generación (16). Recientemente, se demostró que la obesidad paterna inducida por diabetes crónica y dieta rica en grasa dio lugar al deterioro de la homeostasis glucídica restringido a la descendencia femenina. Este fenotipo se manifestó a partir de una función pancreática deteriorada debido a la disminución del número y cambios en la morfología de las células β , lo cual fue asociado a marcas epigenéticas alteradas en el tejido pancreático (14). Como mencionamos anteriormente, estos investigadores australianos establecieron que en ratones obesos, se altera el estrés oxidativo del espermatozoide, lo que promueve el daño del ADN, y detectaron cambios en su epigenoma mediante el aumento de la acetilación. Esto promueve la activación de ciertos genes que por naturaleza deberían estar silenciados hasta un determinado momento del desarrollo embrionario (17). Podríamos afirmar entonces que los cambios que afectan la calidad seminal

de la descendencia de machos obesos estarían íntimamente relacionados con una caída en la calidad espermática asociada a cambios epigenéticos.

La dietoterapia, por su parte, tiene como objetivo inicial lograr un balance negativo que contribuya a la pérdida de peso. Existe evidencia de que la disminución de peso reduce marcadamente la concentración de TG; esto se debe al aumento de la actividad de la LPL y de su receptor y a una disminución de los niveles de la apoproteína CIII (inhibidor de la LPL) (18). El incremento de HDL es controvertido, sobre todo en individuos con dislipidemias marcadas (19). Una pérdida de peso del 10% en obesos, con una dieta baja en hidratos de carbono y en ácidos grasos saturados y rica en monoinsaturados, reduce entre el 27-46% el nivel TAG (20).

El ejercicio, por su parte, ha demostrado que aumenta la actividad de la LPL y la lipasa hepática, las cuales intervienen en la lipólisis; incrementa además el gasto calórico, mejora la sensibilidad a la insulina, disminuye la lipogénesis y mantiene la pérdida de peso (21). Lamentablemente, pese a ser dos pilares fundamentales en el tratamiento de la obesidad, la dieta y el ejercicio, muchas veces no son suficientes para lograr una disminución de peso y mejora de la dislipidemia.

Referencias

1. Knight JA. Diseases and disorders associated with excess body weight. *Ann Clin Lab Sci*. 2011;41:107-121.
2. Singh GK. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Treat Op Cardio Med*. 2006;8:403-13.
3. Enriori P, et al. Leptin resistance and obesity. *Obesity*. 2006;14:4-25.
4. Kirilmaz B, et al. High inflammatory activity related to the number of metabolic syndrome components. *Journal of Clinical Hypertension*. 2010;12(2):136-144.
5. Pérez Mayorga M. El adipocito como órgano endocrino, implicancias fisiopatológicas y terapéuticas. *Rev Med*. 2007;15(2):225-242.
6. Rivzi A. Medical progress inflammation markers as mediators of vasculo-endothelial dysfunction as atherosclerosis in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Chin Med J*. 2007;120(21):1918-24.
7. Boudewijn K, et al. Dyslipemia in Obesity: Mechanisms and potential targets. *Review. Nutrients*. 2013;5:1218-40.
8. Gesink Law DC, et al. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod*. 2007;22:414-20.
9. Fullston T, Palmer N, Owens J, Mitchell M, Bakos H, Lane M. Diet-induced paternal obesity in the absence of diabetes diminishes the reproductive health of two subsequent generations of mice. *Hum Reprod*. 2012;27:1391-2000.
10. Igosheva N, Abramov A, Poston L, Eckert J, Fle-

- ming T, Duchon M, McConell D. Maternal Diet-Induced Obesity Alters Mitochondrial Activity and Redox Status in Mouse Oocytes and Zygotes. *PLoS One*. 2010;5:e1074.
11. Iossa S, Mollica MP, Lionetti L, Crescenzo R, Botta M, et al. Skeletal muscle oxidative capacity in rats fed high-fat diet. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:65-72.
 12. Lee HC, Wei YH. Mitochondrial biogenesis and mitochondrial DNA maintenance of mammalian cells under oxidative stress. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37:822-834.
 13. Chong S, Vickaryous N, Ashe A, Zamudio N, Youngson N, Hemley S, Stopka T, Skoultchi A, Matthews J, Scott HS, et al. Modifiers of epigenetic reprogramming show paternal effects in the mouse. *Nat Genet*. 2007;39:614-622.
 14. Ng SF, Lin RC, Laybutt DR, Barres R, Owens JA, Morris MJ. Chronic high-fat diet in fathers programs beta-cell dysfunction in female rat offspring. *Nature*. 2010;467:963-966.
 15. Youngson NA, Whitelaw E. The effects of acquired paternal obesity on the next generation. *Asian J Androl*. 2011;13:195-196.
 16. Dunn GA, Bale TL. Maternal high-fat diet promotes body length increases and insulin insensitivity in second-generation mice. *Endocrinology*. 2009;150:4999-5009.
 17. Palmer NO, Fullston T, Mitchell M, Satchell BP, Lane M. SIRT6 in mouse spermatogenesis is modulated by diet induced obesity. *Reprod Fertil Dev*. 2011;23:929-939.
 18. Patalay M, Lofgren IE, Freaque HC, Koo SI, Fernandez ML. The lowering of plasma lipids following a weight reduction program is related to increased expression of the LDL receptor and lipoprotein lipase. *J Nutr*. 2005;135:735-39.
 19. Thompson PD, Rader DJ. Does exercise increase HDL cholesterol in those who need it the most? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1097-1098.
 20. Maraki MI, Aggelopoulou N, Christodoulou N, Anastasiou CA, Toutouza M, Panagiotakos DB, Kavouras SA, Magkos F, Sidossis LS. Lifestyle intervention leading to moderate weight loss normalizes postprandial triacylglycerolemia despite persisting obesity. *Obesity*. 2011;19:968-976.
 21. Harrison M, Moyna NM, Zderic TW, O'Gorman DJ, McCaffrey N, Carson BP, Hamilton MT. Lipoprotein particle distribution and skeletal muscle lipoprotein lipase activity after acute exercise. *Lipids Health Dis*. 2012;11:1476-511.



SAEGRE

La renovación de una revista perteneciente a una sociedad científica médica trae siempre curiosidad y valoración.

SÉ QUE TRABAJARON INTENSAMENTE TOMADOS DE LA INFORMACIÓN GRÁFICA QUE PERDURA MÁS ALLÁ DE LOS TIEMPOS... Y DADA LA PROXIMIDAD DE FINALIZACIÓN DEL 2014 DESEO AGRADECERLES A TODOS POR LOS ESFUERZOS PARA ESTE LOGRO, FELICITARLOS POR LA CALIDAD DE LA INFORMACIÓN QUE BRINDA DE MANERA ACTUALIZADA...

¡GRACIAS! POR EL TRABAJO EN EQUIPO Y MI AGRADECIMIENTO INDIVIDUAL PARA CADA UNO DE LOS INTEGRANTES.

GRACIAS, DRA. NORA MOSES