



**Centro de Investigación en
Alimentación y Desarrollo, A.C.**

**RELACIÓN DEL ÍNDICE INFLAMATORIO DIETARIO CON
LA ENDOTOXEMIA METABÓLICA, INFLAMACIÓN Y
OBESIDAD**

Por:

Enrique Gil González

TESIS APROBADA POR LA:

COORDINACIÓN DE NUTRICIÓN

Como requisito parcial para obtener el grado de:

MAESTRÍA EN CIENCIAS

APROBACIÓN

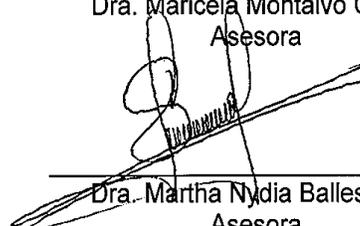
Los miembros del comité designado para la revisión de la tesis de Enrique Gil González, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestría en Ciencias.



Dra. Silvia Y. Moya Camarena
Directora de Tesis



Dra. Maricela Montalvo Corral
Asesora



Dra. Martha Nydia Ballesteros
Asesora



Dra. Graciela Caire Juvera
Asesora

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en esta tesis es propiedad intelectual del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD). Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial del autor, siempre y cuando se dé crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita del Director General del CIAD.

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al CIAD, previa autorización escrita del manuscrito en cuestión del director de tesis.



Dr. Pablo Wong González
Director General

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a las instituciones que lograron que este proyecto se llevara a cabo: al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C. (CIAD) por el gran apoyo que me brindó y al Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social (SS/IMSS/ISSSTE-CONACYT) por el financiamiento del proyecto (SALUD-2013-01-201746).

Agradezco a mi directora de tesis, la Dra. Silvia Y. Moya Camarena por todo su apoyo, paciencia y orientación en el desarrollo de la tesis, aprecio mucho su asesoramiento y sus enseñanzas sobre nutrición molecular. Agradezco mucho sus opiniones constructivas sobre cómo mejorar y hacer más didácticas mis exposiciones y escritura. Dra. Silvia, sin usted esto no hubiera sido posible, gracias de antemano.

Agradezco a la Dra. Maricela Montalvo Corral, por su orientación en el desarrollo de la tesis, incluso la aplicación del índice inflamatorio dietario y diseño surgió por recomendación de usted y la Dra. Silvia. Gracias por su paciencia, enseñanzas y explicaciones de dudas en el trabajo de laboratorio, sin usted no hubiera podido realizar gran parte de los experimentos. Agradezco a la Dra. Graciela Caire Juvera, por su orientación, consejos y en el desarrollo de la tesis en la parte estadística, gracias por responder todas mis dudas sobre el tema. Agradezco a la Dra. Martha Nydia Ballesteros, por sus consejos y orientación en el desarrollo de la tesis, además de sus enseñanzas en la clase de Nutrición y Metabolismo, así como proporcionarnos ayuda en su laboratorio en la cuantificación de citocinas séricas.

Agradezco a mis compañeras de trabajo en el proyecto, a las maestras Karla González y Josefina Aguayo, por su apoyo y orientación sobre dudas de trabajo de campo y laboratorio. Gracias por ayudarme y orientarme en el protocolo de

historia clínica, aplicación de los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos, diarios de actividad física y toma de datos en ESHA Food Processor. Gracias a Elizabeth Artalejo Ochoa y Karla González, por su apoyo en la cuantificación de citocinas, LPS y LBP, de muestras de suero y plasma.

Gracias a la Jurisdicción Sanitaria No 1 por el apoyo y facilidades que nos brindaron para la selección de voluntarios y trabajo de campo, gracias a la Dra Ibáñez y a todo el personal de salud. Gracias a Brysseida Oropeza, a la nutrióloga Sol Serrano y todo el personal de la planta BACHOCO, por brindarnos apoyo y permitirnos invitar voluntarios al proyecto.

Agradezco a mis compañeros de laboratorio, Héctor, Edgar, Lucy, Lorena, Itzel y Karla, por su apoyo y orientación en el trabajo de laboratorio, así como su amistad. Gracias a mis compañeros de maestría en ciencias por sus opiniones y apoyo durante todo este tiempo, así como su amistad. Gracias a mis amigos por siempre apoyarme, en especial a Aram García, Carlos Iván Pereyda, Federico Ohlmaier y Alfredo Brown.

Agradezco a todos los voluntarios del proyecto por su participación y disponibilidad, gracias por permitirnos realizar este estudio.

DEDICATORIA

Esto se lo dedico a mi padre el Dr. Enrique Gil Verdugo, a mi madre Olga González Castillo, y a mi hermano Abelardo Gil González, por su apoyo total durante todo este tiempo. Gracias a Dios por permitirme seguir adelante y orientarme.

TABLA DE CONTENIDO

Lista de figura	viii
Lista de tablas.....	ix
Resumen	xi
Abstract.....	xiii
Capítulo I. Introducción	1
Capítulo II. Antecedentes y justificación	4
II.1. Patrones dietarios	4
II.2. Dieta y endotoxemia	6
II.2.1. Patrones dietarios e inflamación	6
II.2.2. Índice inflamatorio dietario	9
II.2.3. Endotoxemia metabólica y su relación con la obesidad.....	11
II.2.4. Mecanismo de inhibición de la señalización de la leptina mediado por SOCS3.....	14
II.2.5. La vinculación entre lipopolisácaridos, SOCS3 e hiperleptinemia.	18
Capítulo III. Hipótesis	21
III.1. Objetivo general.....	21
III.2. Objetivos particulares	21
Capítulo IV. Materiales y métodos.....	22
IV.1. Diseño experimental.....	22
IV.2. Mediciones antropométricas.....	22
IV.3. Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos	23
IV.4. Diario de actividad física.....	25
IV.5. Obtención de células mononucleares.....	25
IV.6. Conteo de células mononucleares	26
IV.7. Extracción de RNA total	26
IV.8. Análisis de expresión genética por RT-qPCR tiempo real.....	26
IV.9. Medición de endotoxinas en plasma	27
IV.10. Medición de IL-1 β , IL-6, LBP y leptina	27
IV.11. Análisis estadístico	27

TABLA DE CONTENIDO (CONTINUACIÓN)

Capítulo V. Resultados	29
V.1. Índice inflamatorio dietario y su asociación con obesidad	30
V.2. Lipopolisacáricos y la proteína de unión a LPS.....	36
V.3. Análisis de expresión de SOCS3 y TLR4 mRNA	37
V.4. Análisis de citocinas séricas	41
V.5. Análisis de asociaciones por regresión lineal múltiple	42
Capítulo VI. Discusión	46
Capítulo VII. Conclusión	55
Capítulo VIII. Referencias	56

LISTA DE FIGURA

Figura		Página
1	Endotoxemia relacionada con el complejo IKKB/NF- κ β /SOCS3 y la hiperleptinemia en neuronas hipotalámicas de ratones.	17
2	Valores de DII de las dietas de los participantes con y sin obesidad, clasificados por valores positivos y negativos.	32
3	Comparación de las concentraciones de LPS en sujetos con y sin obesidad, clasificados según el ICC.	40
4	Comparación de las concentraciones de LBP en sujetos con y sin obesidad, clasificados según el ICC.	40
5	Comparación de las expresiones de mRNA de TLR4 y SOCS3 en sujetos con y sin obesidad, clasificados según el ICC.	41
6	Comparación de las concentraciones de leptina en sujetos con y sin obesidad, clasificados según el ICC.	43
7	Comparación de las concentraciones de IL-6 en sujetos con y sin obesidad, clasificados según el ICC.	43

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1	Características antropométricas, composición corporal y actividad física de sujetos con y sin obesidad.	29
2	Distribución de puntajes del DII obtenidos a partir del cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos de los participantes.	31
3	Comparación del índice inflamatorio dietario y nutrientes seleccionados, en sujetos con y sin obesidad, clasificados según el IMC.	34
4	Comparación del índice inflamatorio dietario y nutrientes seleccionados ajustados por energía, en sujetos con y sin obesidad, clasificados según el IMC.	35
5	Comparación del índice inflamatorio dietario y nutrientes seleccionados, en sujetos con y sin obesidad, clasificados según el ICC.	38
6	Comparación del índice inflamatorio dietario y nutrientes seleccionados ajustados por energía, en sujetos con y sin obesidad, clasificados según el ICC.	39

LISTA DE TABLAS (CONTINUACIÓN)

Tabla		Página
7	Asociación del potencial inflamatorio de la dieta con las expresiones de mRNA de SOCS3 y TLR4, y las concentraciones de LBP, LPS, leptina e IL-6 de sujetos sin obesidad, clasificados por ICC.	44
8	Asociación del potencial inflamatorio de la dieta con las expresiones de mRNA de SOCS3 y TLR4, y las concentraciones de LBP, LPS, leptina e IL-6 de sujetos con obesidad, clasificados por ICC.	44
9	Asociación del potencial inflamatorio de la dieta con las expresiones de mRNA de SOCS3 y TLR4, y las concentraciones de LBP, LPS, leptina e IL-6 de todos los participantes.	45

RESUMEN

Las dietas con alto contenido de carbohidratos y grasas se consideran pro-inflamatorias, debido a que pueden ocasionar aumento de lipopolisacáridos (LPS) en circulación. Los LPS se han relacionado con mayor expresión de la proteína supresora de señalización de citocinas-3 (SOCS3) que interfiere con la señalización de leptina, causando obesidad. Para identificar la asociación entre la dieta e inflamación, se ha utilizado el índice inflamatorio dietario (DII) que determina el potencial inflamatorio de los nutrientes y alimentos. El objetivo de este trabajo, fue determinar la asociación del DII con la endotoxemia metabólica, la respuesta inflamatoria y obesidad. Participaron en el estudio 51 voluntarios de 18 a 50 años. Se hicieron mediciones antropométricas y de composición corporal y se aplicó un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos. Se obtuvieron muestras de sangre para analizar las concentraciones de la proteína de unión a LPS (LBP), LPS, leptina e IL-6. Se analizó la expresión de TLR4 y SOCS3 mRNA en células mononucleares, por RT-qPCR. Los DII obtenidos para el grupos sin obesidad y con obesidad fueron 0.163 ± 1.931 y 1.079 ± 2.176 ($p=0.097$) respectivamente. Ambas dietas fueron consideradas proinflamatorias por el valor positivo del DII; además, la proporción de participantes con dieta proinflamatoria en el grupo con obesidad mostró la tendencia a ser mayor que la del grupo sin obesidad ($p=0.097$). Se encontró que en el grupo con obesidad, las expresiones de SOCS3 mRNA, LBP y leptina, fueron mayores que en el grupo sin obesidad ($p<0.05$). No se encontraron diferencias en la expresión de TLR4 mRNA ni LPS sérico ($p>0.05$). En el grupo sin obesidad, no se observó asociación entre el DII y los marcadores de señalización e inflamación medidos (SOCS3 mRNA, TLR4 mRNA, LPS, LBP, leptina e IL-6; $p>0.05$). En cambio, en el grupo con obesidad

se observó una asociación positiva entre el potencial inflamatorio de la dieta (medido por el DII categórico) y LBP en los modelos obtenidos ($p=0.04$). Al analizar a todos los voluntarios, se encontró que el potencial inflamatorio de la dieta se asoció positivamente con el incremento en las concentraciones de leptina, en los modelos obtenidos ($p=0.05$). Estos hallazgos nos permiten considerar el DII como una herramienta útil para hacer recomendaciones que permitan reducir el potencial inflamatorio de la dieta habitual de la población y sus concomitantes beneficios.

Palabras clave: obesidad, índice inflamatorio dietario (DII), endotoxemia metabólica, lipopolisacáridos (LPS), proteína supresora de señalización de citocinas-3 (SOCS3), hiperleptinemia,

ABSTRACT

Diets with a high content of carbohydrates and fats are considered pro-inflammatory, because they can cause an increase of lipopolysaccharides (LPS) in circulation. The LPS have related with greater expression of the suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS3) which interferes with the signaling of leptin causing obesity. To identify the association between diet and inflammation the dietary inflammatory index (DII) has been utilized, which determines the inflammatory potential of nutrients and foods. The work objective was to determine the association of DII with the metabolic endotoxemia, the inflammatory response and obesity. 51 volunteers ages 18-50 participated in the study. Anthropometric and corporal composition measurements were taken and a questionnaire of frequency of food consumption was applied. Blood samples were obtained to analyze the concentrations of the Lipopolysaccharide binding protein (LBP), LPS, leptin and IL-6. The expression of TLR4 and SOCS3 mRNA in mononuclear cells, for RT-qPCR. The DII obtained for the groups with or without obesity were 0.163 ± 1.931 and 1.079 ± 2.176 ($p=0.097$) respectively. Both diets were considered proinflammatory cause of the positive value of DII, besides the proportion of participants with proinflammatory diet in the group with obesity showed the tendency of being greater than the group without obesity ($p=0.097$). It was found in the group with obesity the expressions of SOCS3 mRNA, LBP and leptin those were greater than the group without obesity ($p<0.05$). Differences were not found in the expression of TLR4 mRNA neither LPS Serum ($p>0.05$). It was not observed in the group without obesity an association between the DII and the signaling markers and inflammatory measures (SOCS3 mRNA, TLR4 mRNA, LPS, LBP, leptin and IL-6; $p>0.05$). Instead in the group with obesity a positive

association was observed between the inflammatory potential in the diet (measured by the categorical DII) and LBP in the models obtained ($p=0.04$). While analyzing all of the volunteers the inflammatory potential of the diet was positively related with the increase in the concentrations of leptin in the obtained models ($p=0.05$). These finds allow us to consider DII as a helpful tool to make recommendations which allow to reduce the inflammatory potential of the habitual diet of the population and their concomitant benefits

Keywords: Obesity, Dietary Inflammatory Index (DII), metabolic endotoxemia, lipopolysaccharides (LPS), suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS3), hyperleptinemia.

I. INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica, caracterizada por el aumento de peso, debido al desequilibrio entre el consumo y el gasto de energía, provocando almacenamiento excesivo de energía en el tejido adiposo (Kanter y Caballero, 2012). En México, la prevalencia de sobrepeso es del 39% y de la obesidad del 32% en población adulta, conforme a datos epidemiológicos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2006 y del 2012 (Barquera et al., 2009 y 2013). Por lo anterior, se considera que la obesidad es un problema de salud pública, relacionada con enfermedades como la hipertensión y diabetes (Campos-Nonato et al., 2013; Hernández-Ávila et al., 2013).

La dieta sonoreense se caracteriza por un alto consumo de grasas y carbohidratos, fibra y grasa saturada (Valencia et al., 1998; Caire-Juvera et al., 2007). Esto es preocupante ya que estas dietas, además del desequilibrio energético, pueden desencadenar el aumento de marcadores proinflamatorios asociados con la obesidad (Delzenne y Cani, 2011; Myles, 2014), tales como TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL6, IL-10, IL-18, proteína C reactiva, moléculas de adhesión, como ICAM-1, VCAM-1 y selectina-E (Cavicchia et al., 2009; Barbaresko et al., 2013).

Un método propuesto recientemente para identificar el potencial inflamatorio de la dieta es el índice inflamatorio dietario (dietary inflammatory index, DII). Este índice ha permitido relacionar alimentos y nutrientes con la inflamación (Shivappa et al., 2014a). Su validación fue hecha por primera vez en el estudio longitudinal-observacional denominado Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). Los valores positivos del DII concuerdan con niveles altos de proteína C reactiva, indicativo de una respuesta inmune aguda, principalmente

en los sujetos con sobrepeso y obesidad (Shivappa et al., 2014b). Por lo tanto, se ha propuesto que la dieta y sus nutrientes inducen cambios en marcadores de inflamación, pero el mecanismo involucrado no está completamente entendido.

Un mecanismo propuesto para explicar la asociación entre la dieta y la inflamación, es el que involucra la endotoxemia metabólica y la respuesta inflamatoria. A la presencia crónica de LPS en el torrente sanguíneo, se le conoce como endotoxemia metabólica (Cani et al., 2007 y 2008; Spreadbury, 2012). Diversos estudios sugieren que las dietas occidentales promueven el desarrollo de una microbiota intestinal productora de LPS; por su alto contenido de grasas, éstas provocan la pérdida de la integridad del epitelio intestinal y con ello el aumento en la permeabilidad, que permiten mayor absorción y translocación de LPS al torrente sanguíneo, causando la activación del sistema inmune innato. Los LPS del torrente sanguíneo, son transportados por la proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP), y al ser reconocidos por el sistema inmune innato (células mononucleares) mediante el receptor toll-like 4 (TLR4), inducen las cascadas de señalización necesarias para la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B) y la síntesis de citocinas proinflamatorias, como son IL-6 y TNF- α , es decir, una respuesta inflamatoria (Beutler, 2009; Ghanim et al., 2004; Vaure y Liu, 2014).

En sujetos con obesidad se ha observado que la respuesta inflamatoria relacionada con la expresión de TLR4 y NF- κ B a nivel mRNA, es ocasionada por dietas con alto contenido de carbohidratos y grasas, e inducen la expresión de SOCS3 (Deopurkar et al., 2010; Ghanim et al., 2009). SOCS3 tiene un dominio proteico inhibidor de quinasa (KIR), que impide la actividad de la enzima Janus quinasa (JAK), lo que ocasiona la inhibición de las señales de transducción de los receptores gp130 de IL-6 y el receptor Lerp-b de leptina, el cual está involucrado en el proceso de saciedad (Inagaki-Ohara y Yoshimura, 2014; Kershaw et al., 2013).

Estudios en ratones, han mostrado que las dietas con alto contenido de grasas causan el aumento en la expresión de SOCS3 mRNA en células hipotalámicas

(Mori et al., 2004) y elevada concentración de leptina en plasma (Ernst et al., 2009; Knight et al. 2010) lo que sugiere la inadecuada señalización de saciedad, causando un mayor consumo de energía con el concomitante aumento de peso. En humanos falta información que sustente la relación de la dieta con alto contenido en carbohidratos y grasas con los procesos de inflamación y señalización asociados con la obesidad. Por lo tanto, en el presente estudio se planteó determinar la asociación del potencial proinflamatorio de la dieta (DII) con la endotoxemia metabólica, la respuesta inflamatoria y obesidad, explorando el posible mecanismo mediado por TLR4 y SOCS3.

II. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

II.1. Patrones Dietarios

Los patrones de la dieta occidental, se relacionan cada vez más, con las enfermedades crónicas degenerativas, debido a su alto contenido de lípidos e hidratos de carbono. En el estudio Health Workers Cohort realizado en niños y adolescentes, se observó la asociación de la dieta occidental con el riesgo de resistencia a la insulina (medida por HOMA; homeostasis model assessment). La prevalencia de resistencia a la insulina, fue mayor en mujeres (23%) que en hombres (17%). Las principales características de la dieta occidental son la ingestión baja de fibra (<14 g/ 1000 kcal) observada en el 79.3% de los participantes y el alto consumo de energía (2706 kcal \pm 1356), del cual el 58% provenía carbohidratos, en su mayoría simples, 10.9% de grasas saturadas y el 0.52% de grasas trans. Además, los niños y adolescentes que tenían una dieta occidental, tuvieron un 92% de probabilidad de padecer resistencia a la insulina (Romero-Polvo et al., 2012).

En el estudio de Health Workers Cohort en adultos, también se realizó una evaluación de patrones dietarios relacionados con síndrome metabólico. En los participantes que consumieron la dieta occidental, se encontró sobrepeso, concentraciones mayores de glucosa con respecto a los valores de referencia, bajas concentraciones de colesterol HDL-c y más del 50% de probabilidad de padecer síndrome metabólico (Denova-Gutiérrez et al., 2010). En estudios del Health Workers Cohort en zonas centrales urbanas de México, se encontraron también los patrones característicos de la dieta occidental.

Se estudió la asociación de la obesidad con las siguientes dietas: alto consumo de bebidas azucaradas, cereales refinados, tortilla de maíz y pasta; así como, la dieta con baja ingestión de productos lácteos, mariscos, cereales integrales, frutas y vegetales (Denova-Gutiérrez et al., 2010; Romero-Polvo et al., 2012). Además, en México se encontró que la dieta incluye alto consumo de grasa saturada y una proporción baja en ácidos grasos omega-3/omega-6, que son características de las dietas occidentales (Ramírez-Silva et al. 2011; Denova-Gutiérrez et al., 2011). Por lo tanto, la dieta occidental con alto consumo de carbohidratos y lípidos, representa un riesgo de obesidad en adultos.

En el estudio BetaGene de mujeres adultas de ascendencia mexicana en Estados Unidos, se asociaron los patrones dietarios de grasas con la composición corporal, la resistencia a la insulina y la función de las células β . Encontraron que una ingestión mayor al 20% de energía proveniente de las grasas, inducía mayor peso y porcentaje de grasa corporal, aunado a incrementos de concentración de insulina en plasma. Concluyeron que las dietas con alto contenido en grasa inducen mayor adiposidad corporal y resistencia a la insulina (Black et al., 2013).

Aunque ciertos alimentos están asociados a la dieta occidental, es necesario entender que sus características y subgrupos de alimentos varían acorde a la región y cultura, las cuales cambian constantemente en cada población. Por ejemplo, se ha reportado que los indios americanos tenían en el pasado, una dieta tradicional caracterizada por alimentos derivados de animales silvestres, granos enteros, vegetales y frutas (Compher, 2006). Con el transcurso del tiempo, la dieta tradicional de los indios americanos cambió a una dieta occidental debido a la urbanización y la disponibilidad de alimentos, aunado al menor gasto de energía en la obtención de los mismos. Esto fue reportado en el estudio hecho por Strong Heart en poblaciones de indios americanos, donde encontraron que existían cuatro tipos de patrones dietarios en los sujetos de estudio, los cuales eran: dieta occidental, tradicional, saludable y no saludable. Al analizar el riesgo

de padecer enfermedad cardiovascular entre los grupos de personas y sus patrones dietarios, encontraron que los sujetos que adoptaron un patrón de dieta occidental, tendían a mayores concentraciones de LDL-c y alta presión arterial sistólica, aunado a bajas concentraciones de HDL-c y mayor riesgo de resistencia a la insulina. Mientras que los sujetos con una dieta tradicional tenían mayores concentraciones de HDL-c, un mayor IMC y riesgo de resistencia a la insulina. La dieta saludable se caracterizó por una menor presión arterial sistólica, LDL-c, IMC y bajo riesgo de resistencia a la insulina. Los sujetos con una dieta no saludable se asociaron con mayores concentraciones de LDL-c. Por lo tanto, concluyeron que los sujetos que adoptaron una dieta occidental tenían mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en comparación con los sujetos de una dieta tradicional, saludable y no saludable (Eilat-Adar et al., 2013). Por lo tanto, una dieta tradicional puede no ser benéfica, pero sí menos perjudicial, y el adoptar una dieta occidental en una población supone un mayor riesgo de enfermedades crónicas y obesidad.

II.2. Dieta y Endotoxemia

En este apartado, se presentarán evidencias que explican cómo la dieta puede inducir la inflamación. Además, cómo las grasas afectan a la composición de la microbiota intestinal, permitiendo un aumento en la translocación al torrente sanguíneo de lipopolisacáridos e inducción de la expresión de SOCS3 y la resistencia a la leptina.

II.2.1. Patrones Dietarios e Inflamación

El patrón dietario occidental, se ha relacionado con la inflamación aguda de bajo grado en diversas revisiones sobre nutrientes y alimentos (Esmailzadeh et al., 2007; Centritto et al., 2009; Meyer et al., 2011). Además, se cree que

posiblemente la dieta occidental tiene un papel importante en el desarrollo de enfermedades crónicas degenerativas y obesidad (Galland, 2010; Calder, 2011). Los alimentos con alto contenido en carbohidratos simples y grasas saturadas, causan aumento de los marcadores séricos de inflamación, como son TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, proteína C reactiva, amiloide A sérico, y moléculas de adhesión, como ICAM-1, VCAM-1 y selectina-E (revisado en Cavicchia et al., 2009 y Barbaresko et al., 2013). Es por eso que puede decirse de manera general que algunos nutrientes específicos de la dieta inducen la expresión de marcadores que indican la presencia de inflamación. Los patrones de alimentación identificados como proinflamatorios han sido llamados “dieta occidental” (Esmailzadeh et al., 2007), “dieta de carne y pasta” (Centritto et al., 2009), o “dieta no saludable” (Meyer et al., 2011), ya que poseen características similares en cuanto a grupos de alimentos, como el alto consumo de carnes rojas, cereales refinados, bebidas azucaradas y alimentos procesados, aunado al bajo consumo de frutas, verduras y lácteos, y la inducción de los marcadores séricos inflamatorios. Por ejemplo, en un estudio hecho en mujeres iraníes adultas, se encontró que la dieta occidental aumenta los marcadores séricos inflamatorios (IL-6, SAA, proteína C reactiva), así como moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1 y Selectina-E) relacionadas con aterosclerosis. La circunferencia de la cintura y el IMC, estuvieron positivamente asociados a IL-6 en personas con sobrepeso y obesidad (Esmailzadeh et al., 2007).

En el estudio de cohorte, llamado “Moli-Sani Project” en Italia, se encontró asociación de los marcadores séricos inflamatorios de proteína C reactiva con riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos, hombres y mujeres con sobrepeso. El patrón dietario “carne y pasta”, caracterizado por alimentos como pasta, salsa de tomate, repostería, carnes rojas, grasa animal y bebidas alcohólicas, se asoció con incrementos en concentraciones séricas de proteína C reactiva, glucosa, y riesgo de enfermedad cardiovascular (Centritto et al., 2009). Por lo tanto, los alimentos con alto contenido en grasa inducen una

respuesta inflamatoria aguda, y dependiendo de la variedad de alimentos existen diferentes riesgos de enfermedad.

En un estudio de cohorte de 5 años de seguimiento de adultos alemanes con sobrepeso, llamado MONICA/KORA, relacionaron la dieta con la inflamación. Encontraron que el patrón dietario “no saludable”, caracterizado por un alto consumo de carnes, bebidas azucaradas y cerveza, y bajo consumo de frutas, vegetales, cereales integrales, lácteos, frutos secos y té; estaba asociado con valores elevados de proteína C reactiva, IL-6 e IL-18 en suero, y con elevada prevalencia de enfermedad coronaria y de mortalidad (Meyer et al., 2011).

En los patrones dietarios llamados “saludables o prudentes”, se han observado valores menores de los marcadores pro-inflamatorios, asociados al alto consumo de frutas, vegetales y alimentos bajos en grasa (Nanri et al., 2008 y 2011). Además, patrones dietarios que son considerados anti-inflamatorios, varían sus beneficios de acuerdo a su contenido de nutrientes y antioxidantes. Un ejemplo es el “Moli-Sani Project”, donde encontraron un patrón de dieta mediterránea y evaluaron los grupos de alimentos saludables con bajo y alto contenido de antioxidantes (vitaminas y fitoquímicos). Además, crearon un puntaje con el contenido de antioxidantes en alimentos, para analizar las diferencias entre ambos grupos. Esto fue realizado con la finalidad de encontrar si el bajo o alto consumo de antioxidantes, estaba asociado con enfermedades cardiovasculares en adultos italianos. Encontraron que sólo en hombres, el alto contenido de antioxidantes estaba asociado negativamente con la presión arterial sistólica, diastólica y proteína C reactiva ($\beta=-0.5$, $p=0.02$; $\beta=-0.3$, $p=0.02$ y $\beta=-0.03$, $p=0.03$; respectivamente). Además, observaron que hombres con más de 30 unidades del puntaje de contenido de antioxidantes, tenían una reducción del 6% de probabilidad de tener riesgo de hipertensión y una reducción del 3% de proteína C reactiva. En cambio, en mujeres no observaron diferencias (Pounis et al., 2013). Por consiguiente, la cantidad ingerida de nutrientes o alimentos considerados antiinflamatorios, influye en la reducción de marcadores

inflamatorios y enfermedades crónicas. Además, la inflamación pudiera estar relacionada con un menor consumo de fibra dietaria, grasas insaturadas y antioxidantes.

II.2.2. Índice Inflamatorio Dietario

Respecto a la relación de la dieta con la inflamación, se han creado varios modelos o índices que asocian componentes de la dieta con marcadores de inflamación, donde se analiza si los alimentos o nutrientes, tienen un efecto reductor o inductor de la inflamación. Algunos ejemplos de índices son los siguientes: Healthy Eating Index o HEI (Kennedy et al., 1994), Alternate Healthy Eating Index o AHEI (McCullough et al., 2002), Diet Quality Index revised (Haines et al., 1999), y Alternate Mediterranean Diet Index o AMED (Trichopoulou et al., 2003). Estos índices han sido relacionados con biomarcadores de inflamación por primera vez en enfermedades cardiovasculares por Fung y Cols. (2005). Se encontró además, que altas puntuaciones de AHEI y AMED se asocian negativamente con las concentraciones de proteína C reactiva, IL-6, selectina-E, VCAM e ICAM. Varias publicaciones revisadas previamente sustentan la aplicación de estos índices en la asociación dieta-inflamación (Barbaresko et al., 2013).

Uno de estos índices, es el “índice inflamatorio dietario” (DII). Éste ha permitido relacionar alimentos y sus nutrientes, con marcadores que están implicados en procesos proinflamatorios o antiinflamatorios. Los marcadores séricos proinflamatorios en la respuesta inmune que han resultado asociados con DII, son: IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α y proteína C reactiva (Cavicchia et al., 2009; Shivappa et al., 2014a).

El índice inflamatorio dietario, utiliza bases de datos de publicaciones científicas de 11 países (estudios epidemiológicos, de cohorte y transversales), relacionadas con el efecto del nutriente o alimento sobre los marcadores inflamatorios. Para el desarrollo del DII, relacionaron 45 parámetros alimentarios,

incluyendo a macronutrientes (carbohidratos, grasas y proteínas), micronutrientes (niacina, riboflavina y zinc), flavonoides (antocianinas, flavonoles e isoflavonas) o alimentos (orégano, ajo y cebolla), con su efecto en marcadores séricos de la inflamación. Con el DII, la dieta es considerada como un todo, no se limita a un alimento o nutriente específico, ni recomendaciones de consumo. En el estudio que se desarrolló el DII, el máximo valor de DII obtenido y que representa el potencial inflamatorio de una dieta fue de +7.98. Además, se consideró como corte el valor de la mediana obtenido (0.23), de tal forma que los valores mayores que 0.23 son considerados proinflamatorios, mientras que valores menores que 0.23 indican dietas antiinflamatorias (Shivappa et al., 2014a).

La validación del índice inflamatorio dietario se hizo por primera vez en el estudio longitudinal-observacional “Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study” (SEASONS). En este estudio se reclutaron adultos aparentemente sanos, de ambos sexos con edades entre 20 y 70 años, residentes del condado de Worcester (USA). Se realizó la evaluación de la dieta mediante recordatorios dietarios de 24 horas y de 7 días, y se asociaron los valores de DII obtenidos con la proteína C reactiva analizada como variable dicotómica (<3 mg/L y >3 mg/L). Los autores encontraron que mayores puntuaciones del DII se asociaban con valores mayores que 3 mg/L de proteína C reactiva, esto fue comprobado con los análisis de asociación con los DII obtenidos por recordatorios de 24 horas (RM=1.08; IC 95% de 1.01 a 1.16, p=0.035) o a partir de los recordatorios dietarios de 7 días (RM=1.10; IC 95% de 1.02 a 1.19, p=0.015). Además, esta asociación fue observada solamente en sujetos con sobrepeso (Shivappa et al., 2014b).

Se ha observado que los aumentos en una unidad en el DII, se relaciona con un mayor riesgo de enfermedades como el cáncer de colon (Zamora-Ros et al., 2015), cáncer de próstata (Shivappa et al., 2015a) y enfermedad cardiovascular (Shivappa et al., 2015b). Por lo tanto, la finalidad del DII, radica en evaluar si la dieta del individuo promueve o no la inflamación, lo que permite orientar a las

personas para que tengan una alimentación adecuada que ayude a la prevención de riesgos dietarios relacionados con alguna enfermedad.

II.2.3. Endotoxemia Metabólica y su Relación con la Obesidad

Los LPS son derivados de la estructura de bacterias gram negativas, que son reconocidas específicamente por los receptores toll-like 4 (TLR4) de células mononucleares. Las proteínas CD14 y MD-2 permiten el acoplamiento del LPS con su receptor TLR4, esto provoca la señalización dependiente de dominios intracelulares de MyD88-TIRAP y la subsecuente activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B). El complejo de NF- κ B está constituido por las subunidades proteicas P50 y P65, que actúan como factores de transcripción para la síntesis de citocinas proinflamatorias, como son IL-1, IL-6 y TNF- α (Beutler, 2009; Ghanim et al., 2004; Vaure y Liu, 2014). Cani y colaboradores (2007 y 2008) demostraron en ratones que las dietas con alto contenido de grasas ocasionan cambios en la microbiota intestinal, que provocan la pérdida de la integridad del epitelio intestinal y la degradación de las proteínas en las uniones estrechas (ZO-1 y ocludina), así como el aumento en la permeabilidad, absorción y translocación de LPS al torrente sanguíneo, y la subsecuente activación del sistema inmune innato. Por lo tanto, la presencia de LPS en el torrente sanguíneo, fue nombrada como endotoxemia metabólica por estos autores.

Estudios en ratones han revelado que existen dos mecanismos específicos para la regulación de la permeabilidad del intestino, uno a través del sistema endocannabinoide (eCB) y el otro, mediado por el péptido similar al glucagón tipo 2 (GLP2). La interacción del sistema eCB con LPS en ratones, causa un desequilibrio entre la adipogénesis y la microbiota intestinal. El sistema eCB del intestino se activa a través de la microbiota, ocasionando incremento en la permeabilidad y translocación de LPS. Los LPS se transportan al tejido adiposo por el torrente sanguíneo e inhiben al receptor activado por proliferadores de

peroxisomas subtipo gamma (PPAR- γ), lo que ocasiona una disminución en la adipogénesis (Muccioli et al., 2010).

En otro estudio hecho en ratones, se encontró que GLP2 se relacionó con la regulación de la expresión de ZO-1 y ocludina por suplementación con prebióticos de oligofructosa y celulosa. La mayor expresión de GLP2, permitió la proliferación celular en el epitelio intestinal y la conservación de su integridad. Se ha encontrado que la microbiota productora de LPS disminuye GLP2, ocasionando un aumento en la permeabilidad intestinal, lo que permite la translocación de LPS (Cani et al., 2009).

Además, se ha propuesto que TLR4, el receptor que une LPS, es un elemento clave en la respuesta metabólica. En un estudio utilizando un grupo de ratones silvestres y otro grupo de ratones deficientes de TLR4, se exploró el efecto del contenido de grasa de la dieta sobre la inducción de marcadores de inflamación y LPS. Observaron que la dieta alta en grasa en ratones silvestres causaba mayor circulación de citocinas proinflamatorias, como TNF- α , IL-1 β y IL-6 por macrófagos en tejido adiposo e hígado, y aumentó la expresión de TLR4, iNOS, COX-2 y NF- κ B en el colon. Además, causó la disminución de la expresión de proteínas de uniones estrechas como ocludina y claudina-1 en colon, aunado a una mayor translocación de LPS al torrente sanguíneo, y se asoció a una mayor abundancia de Firmicutes que de Bacteroidetes en la microbiota intestinal. Ninguno de estos efectos descritos se observó en el grupo de ratones deficientes de TLR4 (Kim et al., 2012). Por lo tanto, en ratones, las dietas altas en grasas tienen un efecto en la composición de la microbiota, inducen mayor concentración de LPS en plasma, y favorecen la respuesta inflamatoria, mediante su receptor TLR4.

El transporte de LPS en torrente sanguíneo se da por la proteína de unión a lipopolisacárido (LBP) y por apolipoproteínas. En un estudio hecho en población asiática de sujetos aparentemente sanos y con sobrepeso, se observó que las

concentraciones de LPS en plasma y las LBP, estaban asociadas a marcadores de inflamación en sujetos con sobrepeso. Los sujetos con sobrepeso, tenían mayores expresiones de IL-6 y proteína C reactiva, baja concentración de adiponectina, y elevada concentración de leptina circulante (Sun et al., 2010).

El transporte de LPS por apolipoproteínas es dependiente del contenido de grasa de la dieta. Por ejemplo, los ácidos grasos saturados de cadena larga en la dieta, aumentan el transporte de LPS mediado por quilomicrones en los nódulos linfáticos mesentéricos. Si los LPS pasan al torrente sanguíneo por translocación directa, pueden unirse a LDL y VLDL (Ghoshal et al., 2009; Kallio et al., 2008; Laugerette et al., 2011). Por ello, dependiendo del contenido y tipo de grasas de las apolipoproteínas, su afinidad con LPS varía.

Específicamente, la ingestión de alimentos con alto contenido en grasa saturada en humanos, está asociada a mayores concentraciones de LPS en torrente sanguíneo. En un estudio en humanos que consumieron una dieta alta en grasa saturada, se evaluaron las concentraciones de endotoxinas (LPS) de suero en ayuno y postprandial, al término de 4 horas en sujetos normales, con obesidad, con intolerancia a la glucosa y con diabetes tipo 2. Se encontró que las concentraciones de LPS (Unidades de Endotoxinas o EU) basales se incrementaban después de la ingestión de la dieta alta en grasa saturada después de 4 horas, como sigue: normal de 3.3 ± 0.15 a 6.3 ± 1.4 EU/mL ($p > 0.05$), con obesidad de 5.1 ± 0.94 a 7.7 ± 0.58 EU/mL ($p < 0.05$), intolerancia a la glucosa de 5.7 ± 0.10 a 7.5 ± 0.20 EU/mL ($p < 0.05$) y diabetes tipo 2 de 5.3 ± 0.54 a 14.2 ± 3.0 EU/mL ($p < 0.05$). También observaron que las concentraciones basales de colesterol HDL y LDL disminuyeron postprandialmente en sujetos con obesidad, intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 ($p < 0.05$). Además, reportaron que las concentraciones de LPS postprandiales eran 167% mayores en sujetos con obesidad, 198% mayores en los que presentaban intolerancia a la glucosa y 336% en los sujetos con diabetes tipo 2, en comparación con sujetos normales (Harte et al., 2012). Por lo tanto, en enfermedades metabólicas, la dieta

occidental aumenta la permeabilidad intestinal y permite la translocación de LPS con su concomitante aumento en circulación.

La transición de una dieta alta en grasa a una dieta prudente, también causa cambios en las concentraciones de LPS en torrente sanguíneo. En sujetos aparentemente saludables se observó, que la transición de una dieta occidental alta en grasa saturada a una dieta prudente con alto contenido en vegetales, frutas y omega 3 causó la disminución del 33% de LPS circulante (Pendyala et al., 2012). Es importante tomar en cuenta, que existen marcadores bioquímicos relacionados con las concentraciones de LPS y su estado metabólico en humanos, donde dicha endotoxemia es parte de la patología. En un estudio hecho en Finlandia, se encontró una correlación fuerte entre las concentraciones de LPS con triglicéridos en sujetos con diabetes mellitus tipo 1. Además, se observó una relación LPS/HDL mayor en sujetos obesos vs sujetos sanos (Lassenius et al., 2011). Esto indica, que hay indicadores bioquímicos séricos sensibles a las concentraciones de LPS, pero el mecanismo de reducción de HDL no se ha dilucidado.

II.2.4. Mecanismo de Inhibición de la Señalización de la Leptina Mediado por SOCS3

La familia de proteínas supresoras de señalización de citocinas (SOCS) está constituida por 8 grupos de proteínas, como CIS y SOCS1 a 7. Sus dominios genéticos están estructurados por homología 2 con Src (SH) y SOCS-box. SOCS3 tiene una región inhibitoria de quinasas (KIR), que funciona como un pseudosustrato inhibitorio en la señalización para Janus quinasa o JAK (Yoshimura et al., 2012). Por ello, SOCS3 tiene función reguladora de señalización mediante su región KIR.

La leptina es una adipocina producida por el tejido adiposo, que permite controlar la ingestión de alimentos y aumenta el gasto de energía mediante señalización a través de sus receptores (lepr o ObR) en el cerebro (Zhou y Rui, 2013). Los receptores de leptina son expresados principalmente en el núcleo arqueado, y las zonas del hipotálamo lateral, ventromedial y dorsomedial (De Luca et al., 2005; Leininger et al., 2009). El receptor de leptina produce cinco isoformas de receptores (a, b, c, d, e) por el proceso de corte y empalme alternativo de RNA. La isoforma Lepr-b, se distingue por tener un dominio extra e intracelular que le permite tener una mayor señalización por leptina (Fei et al., 1997; Friedman y Halaas, 1998). La unión de leptina con Lepr-b, permite que JAK2 fosforile residuos de tirosina y se activen diferentes señales de transducción a nivel intracelular en las proteínas SHP2/ERK en la posición 985, STAT5 en la posición 1077 y STAT3 en la posición 1138 (Velloso y Schwartz, 2011). Las vías de señalización de JAK/STAT son parte de la supresión regulatoria hecha por SOCS3 y su acción inhibitoria como pseudosustrato por su región KIR. SOCS3 inhibe específicamente a JAK2, causando la pérdida de la señalización intracelular en Lepr-b (Bjorbeak et al., 1999; Kershaw et al., 2013).

En ratones, una dieta con alto contenido en grasa induce aumento de peso y grasa corporal visceral, resistencia a la leptina y altas concentraciones de LPS. Además, SOCS3 fue relacionado con la inhibición de STAT3 en cultivos de neuronas aferentes vagales, lo que sugiere que los LPS fueron el estímulo para el aumento en la expresión de SOCS3, resultando en la inhibición de STAT3 asociado al receptor de leptina (De Lartigue et al., 2011).

Las neuronas dependientes de la activación por STAT3 son: POMC/CART (proopiomelanocortina/transcrito regulado por cocaína y anfetamina) y AgRP/NPY (proteína relacionada con agouti/neuropeptido Y). En ratones, se encontró una relación entre las dietas altas en grasas y el deterioro en la activación de STAT3 en el receptor lepr-b del núcleo arqueado hipotalámico de neuronas POMC. Las dietas altas en grasa indujeron resistencia a la leptina,

incrementos en la expresión de mRNA de SOCS3 e inhibición de *lepr-b*, además de una inactivación de STAT3. Se observó aumento de peso e hiperfagia en ratones alimentados con dieta alta en grasa. Por lo tanto, el aumento de la expresión de SOCS3 pudiera inhibir la señalización de leptina en neuronas POMC e incrementa la susceptibilidad a desarrollar obesidad por la dieta (Gamber et al., 2012). Esto sugiere que la inactivación de STAT3 por SOCS3 causa la hiperleptinemia en ratones.

En ratones transgénicos con sobreexpresión de SOCS3, también se observó el mismo proceso característico del deterioro de la señalización de STAT3 y resistencia a la leptina en neuronas POMC. Se concluyó que los incrementos de SOCS3, son lo suficientemente inhibitorios para causar resistencia a la leptina y la obesidad (Reed et al., 2010).

En ratones, la transición de una dieta alta a una baja en grasa, causó la reducción de la expresión de SOCS3 en neuronas AgRP. Esto sugiere que estas neuronas pueden ser más sensibles a la transición de la dieta, que las neuronas POMC (Olofsson et al., 2013). Por lo tanto, siendo las neuronas AgRP una vía para la síntesis de neuropéptido Y, se puede reducir su expresión a partir de una dieta baja en grasa. Además, se podría prevenir el riesgo de obesidad y resistencia a la leptina por cambios alimentarios.

Los ratones tratados con dieta alta en grasa, tuvieron expresiones elevadas IKK β en las neuronas AgRP. Conforme aumentaban las expresiones de IKK β , también aumentaban las de SOCS3. Éste, se relacionó con altas concentraciones de leptina en plasma, causando mayor ganancia de peso e hiperfagia en ratones. Por lo tanto, se concluyó, que el mecanismo IKK β /NF- κ B induce a SOCS3 y riesgo de obesidad (Figura 1) (Zhang et al., 2008). Esta investigación planteó la primera relación entre las vías del sistema inmune innato con el hipotálamo, y el riesgo de obesidad por hiperleptinemia. Por lo tanto, las dietas altas en grasa causan un ciclo vicioso de activación IKK β /NF- κ B/SOCS3 a nivel hipotalámico.

En un estudio *in vivo* e *in vitro* de células madre hipotalámicas de ratón adulto (htNSCs), se asociaron las dietas altas en grasas con el deterioro de la capacidad y función de las neuronas por activación de IKK β /NF- κ B. Se observó que el IKK β /NF- κ B es activado por dietas altas en grasa en el hipotálamo, induciendo TNF- α e IL-1 β , y riesgo de apoptosis. Por lo tanto, la activación de IKK β /NF- κ B/SOCS3 pudiera estar asociado con el riesgo de obesidad e incluso diabetes (Li et al., 2012).

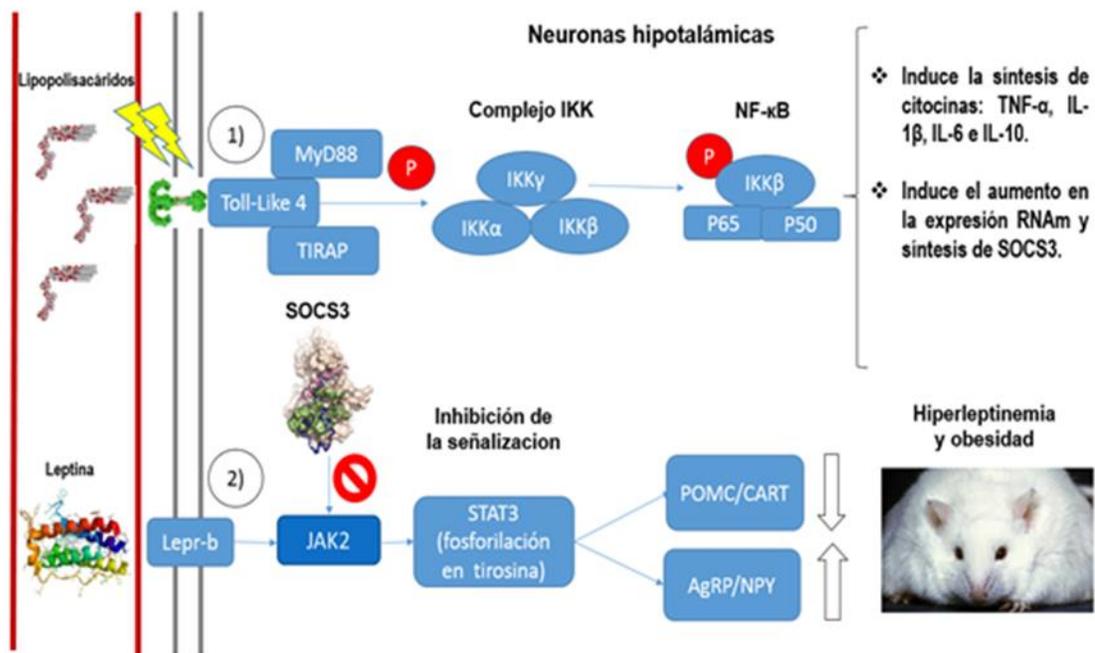


Figura 1. Endotoxemia relacionada con el complejo IKK β /NF- κ B/SOCS3 y la hiperleptinemia en neuronas hipotalámicas de ratones. 1) Los lipopolisacáridos en el torrente sanguíneo son reconocidos por células mononucleares en neuronas hipotalámicas mediante el receptor de TLR4, esto induce su activación y desencadena la fosforilación del factor de transcripción NF- κ B, induciendo la síntesis de citocinas y SOCS3. 2) SOCS3 inhibe la función de JAK2 en el receptor de leptina (lepr-b), provocando resistencia a la leptina (hiperleptinemia) en torrente sanguíneo y riesgo de obesidad.

II.2.5. La Vinculación entre Lipopolisácaridos, SOCS3 e Hiperleptinemia

Las dietas altas en carbohidratos y grasas modifican la composición de la microbiota productora de LPS, aunado a cambios en la permeabilidad del intestino por la activación del sistema endocannabinoide. Esto permite la translocación de LPS del intestino al torrente sanguíneo, transportados por las apolipoproteínas y las proteínas de unión a lipopolisacáridos. En intestino y órganos periféricos, los LPS son reconocidos por las células mononucleares, como son linfocitos y macrófagos, mediante TLR4.

La respuesta humoral del sistema inmune innato desencadena la activación del complejo IKK β /NF- κ B/SOCS3, y síntesis de citocinas como son IL-1 β , IL-6 y TNF- α . En neuronas POMC, los receptores de leptina son inhibidos por SOCS3, debido a que su región KIR inactiva a STAT3, causando hiperleptinemia. Esto ocasiona que la relación AgRP/NPY aumente, lo que conlleva a la hiperfagia. Este “ciclo vicioso” de endotoxemia, está relacionado con un mayor riesgo de padecer obesidad y enfermedades crónicas. Tanto en animales como en humanos, existen similitudes en respuestas inflamatorias por LPS.

En un estudio de sujetos aparentemente sanos y alimentados con una dieta occidental, se observaron incrementos en las concentraciones plasmáticas de LPS y LBP, así como SOCS3 mRNA en células mononucleares. Además, la dieta alta en grasa causó incremento en la expresión de TLR4 y TLR2. La respuesta inflamatoria se caracterizó por la expresión de NF- κ B y ROS (especies reactivas de oxígeno). La expresión de SOCS3 se relacionó positivamente con TLR4 ($r=0.612$, $P=0.003$) en células mononucleares (Ghanim et al., 2009). Lo interesante es que no se observa dicha condición al consumir alimentos con alto contenido en fibra y frutas.

Efectivamente, en humanos también hay una interacción de LPS/TLR4 que desencadena una respuesta inflamatoria de bajo grado por el sistema inmune innato, habiendo mayor translocación de LPS observado en diversas patologías.

En un estudio hecho en sujetos adultos aparentemente sanos, se comparó el consumo de cuatro bebidas: 1) con alto contenido en grasa saturada (33 g de crema de leche con 300 cal: 70% de grasa saturada y 28% insaturada y <2% proteína), 2) solución de glucosa (75 g de glucosa con 300 cal, Glucola drink), 3) jugo de naranja (Florida's natural) y 4) agua. Evaluaron el porcentaje de cambio en las expresiones de mRNA de SOCS3, TLR4, NF- κ B, TNF- α e IL-1 β , así como las concentraciones en plasma de LPS y LBP en ayuno, y las compararon postprandialmente al término de 5 horas. Los porcentajes de cambio en las expresiones de mRNA de SOCS3 (1h: 77 ± 22 ; 3h: 58 ± 16 y 5h: 54 ± 17 %, $p < 0.02$), NF- κ B (3h: 53 ± 17 %, $p < 0.05$), TNF- α (1h: 53 ± 16 %, $p < 0.05$) e IL-1 β (5h: 96 ± 25 %, $p < 0.01$) de células mononucleares, se incrementaban únicamente después de la ingestión de la bebida con glucosa, aunada a un aumento en la concentración de LBP (0h-5h: 9.4 ± 0.8 a 11 ± 1.2 μ g/ml, $p < 0.05$, respectivamente) en plasma. No encontraron cambios en las expresiones de mRNA de TLR4 y las concentraciones de LPS al consumir la bebida con glucosa. En los sujetos que ingirieron la bebida con alto contenido en grasa saturada, observaron que se incrementaban las expresiones de mRNA de SOCS3 (3h: 45 ± 14 y 5h: 56 ± 15 %, $p = 0.014$), TLR4 (3h: 38 ± 18 %, $p < 0.05$), NF- κ B (3h: 54 ± 18 %, $p < 0.05$), TNF- α (3h: 51 ± 10 %, $p < 0.05$) y IL-1 β (3h: 168 ± 32 %, $p < 0.01$) en células mononucleares, así como las concentraciones de LPS en plasma (0h-3h: 0.29 ± 0.03 a 0.41 ± 0.07 EU/mL, $p < 0.05$). No encontraron cambios en las concentraciones de LBP en plasma al ingerir la bebida con alto contenido en grasa saturada. Las bebidas con jugo de naranja y agua, no causaron cambios significativos en los marcadores inflamatorios que se estudiaron (Deopurkar et al., 2010). Por lo tanto, dependiendo del alimento, se observan diferencias entre la respuesta inmunitaria, habiendo mayor cambio sobre la expresión de SOCS3 cuando se consumen dietas altas en grasas. En humanos, hay pocos estudios

que han relacionado la endotoxemia por LPS con la hiperleptinemia (Sun et al., 2010; Harte et al., 2012). En la Figura 1, se puede observar la endotoxemia relacionada al complejo IKKB/NF- κ B/SOCS3 y la hiperleptinemia en neuronas hipotalámicas. Por lo tanto, nuestra contribución con este estudio es utilizar el índice inflamatorio dietario para determinar si existe asociación con marcadores biológicos de inflamación y señalización involucrada con la obesidad. Es la primera vez que se utiliza esta herramienta para el diagnóstico dietético-inflamación en México. Esto nos permitiría orientar a la población sobre el riesgo que implican las dietas proinflamatorias caracterizadas por un alto contenido de grasas y carbohidratos. Además, es importante destacar que el mecanismo propuesto en donde se asocia la dieta (DII) con la endotoxemia metabólica y respuesta inflamatoria en el desarrollo de la hiperleptinemia, no ha sido lo suficientemente estudiado en humanos, por lo que se explorarán algunos elementos de este posible mecanismo.

III. HIPÓTESIS

Existe una asociación del índice inflamatorio dietario con las concentraciones de IL-1 β , IL-6, lipopolisacáridos, LBP, leptina, expresión de mRNA de TLR4 y SOCS3, y obesidad.

III.1. Objetivo General

Determinar la asociación del índice inflamatorio dietario con la endotoxemia metabólica, la respuesta inflamatoria y obesidad, explorando factores claves de un posible mecanismo mediado por TLR4 y SOCS3.

III.2. Objetivos Particulares

- 1) Calcular el índice inflamatorio dietario mediante un cuestionario semi-cuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos en los participantes.
- 2) Evaluar las expresiones de TLR4 y SOCS3 de células mononucleares en sujetos con y sin obesidad.
- 3) Evaluar las concentraciones de lipopolisacáridos, LBP, IL-1 β , IL-6 y leptina de sujetos con y sin obesidad.
- 4) Determinar la asociación del índice inflamatorio dietario con las concentraciones de IL-1 β , IL-6, lipopolisacáridos, LBP, leptina, expresión de mRNA de TLR4 y SOCS3, y obesidad.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

IV.1. Diseño Experimental

Estudio transversal analítico de una muestra de 51 adultos hombres y mujeres con un rango de edad de 18 a 50 años. Se aplicó un cuestionario sobre la historia clínica de los participantes. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: embarazo en mujeres, condiciones inmunodeprimidas, sujetos con tratamiento de antibióticos en los anteriores 3 meses, y presencia de enfermedades crónicas degenerativas. El protocolo fue aprobado por el comité de ética del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C. (oficio: CE/010/2014). Los voluntarios firmaron una carta de consentimiento informado, y se aplicaron los cuestionarios de frecuencias de consumo de alimentos y mediciones antropométricas. Se recolectaron muestras de sangre periférica (15 ml) de los participantes en ayuno de al menos 12 horas, para la obtención de suero, plasma y células mononucleares.

IV.2. Mediciones Antropométricas

Se hicieron mediciones antropométricas (peso, talla, circunferencias de cintura y cadera, bioimpedancia eléctrica), y se calculó el índice de masa corporal (IMC, kg/m^2) e índice de cintura-cadera (ICC). El peso se registró con una balanza electrónica digital (A&D, Corea; FG-150JBM; 150 ± 0.01 kg). Para la medición de la talla, se utilizó un estadiómetro (Holtain Limited, Dyfed. Britain; 210 ± 0.01 cm). El índice de masa corporal (IMC), se calculó mediante la fórmula: $\text{IMC} (\text{kg} / \text{m}^2) = \text{Peso (kg)} / [\text{Talla (m)}]^2$. El IMC permitió dividir en dos grupos a los participantes:

1) grupo de sujetos sin obesidad ($n= 26$, $<25 \text{ kg/m}^2$) y 2) grupo de sujetos con obesidad ($n= 25$, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) (WHO, 2016).

Para las mediciones de la circunferencia de cintura y cadera, se utilizó una cinta métrica de fibra de vidrio (Gulick; $150 \pm 0.5 \text{ cm}$). Se hizo la medición de la circunferencia de cintura a partir de la cicatriz umbilical, y la circunferencia de cadera al nivel máximo del relieve de los glúteos, con una precisión de 0.5 cm . El índice de cintura y cadera se clasificó como normal (<0.95 para hombres y <0.85 para mujeres), y obesidad (>0.95 para hombres y >0.85 para mujeres) (WHO, 2008). La composición corporal se determinó utilizando bioimpedancia eléctrica (Impedimed IMP5™, Pty Ltd, Aust) a una precisión de ± 0.05 ; donde los valores obtenidos de resistencia (R) y reactancia (X_c) fueron expresados en ohms (Ω). El porcentaje de grasa corporal (%GC) se determinó mediante la ecuación de composición corporal bicompartamental desarrollada para población sonoreense (Macías et al., 2007). Todas las mediciones antropométricas se realizaron por duplicado.

IV.3. Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos

A los participantes se les aplicó un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de 296 alimentos, con la finalidad de identificar los nutrientes habituales en la dieta de un año (Quizán, 2000 modificado por Guillot, 2012). Se les solicitó que identificaran el tamaño de la porción (g/d) y la frecuencia del consumo de cada alimento (diario, mensual y anual). Con el fin de cuantificar los nutrientes y al mismo tiempo ayudar a la memoria del entrevistado, se emplearon modelos de imágenes de cartón por grupos de alimentos para determinar el tamaño de la porción. Los datos fueron analizados en el programa ESHA Food Processor 2010, que incluye las tablas de composición de alimentos regionales (Grijalva et al., 1995). El índice inflamatorio dietario se obtuvo mediante la metodología propuesta por Shivappa, et al. (2014a) que consta de una base de datos obtenida de estudios de 11 países (incluido México), compuesta por 45 parámetros (nutrientes o ingredientes) de alimentos y su respectivo efecto

inflamatorio ponderado. Sobre esta base de datos mundial, se realizaron las puntuaciones Z de las medias y desviaciones estándar de la ingestión de alimentos y nutrientes de cada individuo de nuestro estudio. Después, la puntuación Z es convertida en un percentil centrado que es multiplicado por 2 y el valor se le resta a 1, para obtener el “parámetro de alimento y nutriente”, lo que permite tener una distribución normal de los valores. Los percentiles centrados de cada parámetro de alimento y nutriente se multiplican por el efecto inflamatorio de la base de datos, para obtener la puntuación general del parámetro de alimento y nutriente con su efecto inflamatorio, donde la suma de todos estos valores dan como resultado el índice inflamatorio dietario o DII para cada individuo (Shivappa et al., 2014a). Se calculó el DII utilizando los 31 parámetros de alimentos y nutrientes incluidos tanto en nuestro cuestionario de frecuencia y la base de datos de Shivappa et al. (2014a): energía, proteínas, carbohidratos, fibra, grasa total, grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas, grasas omega 3 y 6, grasas saturadas y trans, colesterol, tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, ácido fólico, cianocobalamina, vitamina C, vitamina A, vitamina D, vitamina E y β -caroteno, hierro, magnesio, zinc y selenio, alcohol, cafeína, y los alimentos ajo y cebolla. Para identificar si la dieta es pro- o anti- inflamatoria, se clasificó el DII en quintiles, acorde a estudios previos (Ruiz-Canela et al., 2015; Sánchez-Villegas et al., 2015; Shivappa et al., 2014a). El percentil 50 del DII obtenido fue de 0.88, con un máximo proinflamatorio de 4.49+ DII y un máximo anti-inflamatorio de -4.02 DII. A partir de este percentil 50 (mediana), se clasificaron las dietas de los participantes como sigue: valores de DII ≥ 0.88 fueron dietas proinflamatorias y < 0.88 fueron dietas antiinflamatorias. Debido a que es una metodología novedosa, también, se exploró el comportamiento del DII en relación con la obesidad y los marcadores de inflamación haciendo la clasificación por dicotomía del DII en valores positivos y negativos, donde dietas proinflamatorias son valores de DII ≥ 0 y dietas antiinflamatorias fueron de un DII < 0 (O'Neil et al., 2015; Vissers et al., 2016).

IV.4. Diario de Actividad Física

Se determinó el nivel de actividad física (NAF) mediante el registro diario de actividad física de tres días, de los cuales, dos fueron entre semana y uno de fin de semana (Haggarty et al., 1997). Los sujetos registraron sus actividades diarias por lapsos de 15 min por hora y se les asignó el valor de energía utilizada para realizar esas actividades, en múltiplos de metabolismo basal (mMB). La suma total del mMB (NAF) se clasifica como ligera de 1.40-1.69 mMB, moderada de 1.70-1.99 mMB e intensa de 2.00-2.40 mMB (FAO/OMS/UNU, 1985; FAO/OMS/ONU, 2001).

IV.5. Obtención de Células Mononucleares

Las células mononucleares de sangre periférica fueron obtenidas por gradiente de centrifugación de ficoll (Ficoll-Paque®, GE, Healthcare). El procedimiento resumido se describe a continuación: a un tubo de 15 ml (Falcon®) se le agregaron 3 ml de ficoll, posteriormente, la sangre periférica en el tubo con EDTA (Vacutainer®) fue colocada en otro tubo con solución salina balanceada de Hank's (GE, Healthcare) en una proporción 1:1 (3 ml de sangre y 3 ml de Hank's). Después, la sangre con Hank's se le añadió al tubo de 15 ml con ficoll, utilizando una pipeta pasteur, en una proporción 2:1 y un volumen total de 9 ml. Se centrifugaron las muestras por 30 min a 1600 rpm a 4 °C (Centrífuga Beckman Coulter Allegra 6R), y se tomó la capa de células mononucleares, utilizando una pipeta pasteur. Las células mononucleares obtenidas, se lavaron dos veces con medio RPMI (Invitrogen) y centrifugación de 10 min a 1200 rpm a 4 °C. Se agregaron 2 ml de medio RPMI suplementado con suero fetal bovino al 10% a las células mononucleares obtenidas para el conteo celular.

IV.6. Conteo de Células Mononucleares

La viabilidad de las células se determinó por el ensayo con azul de tripano (Sigma). El conteo de células viables se realizó en cámara de Neubauer, utilizando un microscopio óptico (Leica, DMIL). Se ajustaron las células a 3×10^6 CMN/ml y se colocaron en tubos de 1.5 ml (Eppendorf) y se centrifugaron durante 5 min a 3600 rpm a 4 °C (Eppendorf, Centrifuge 5415 C, Westbury, N.Y.) para descartar el sobrenadante. Al botón de CMN se agregó 1 ml de Trizol® (Thermofisher Scientific) y se almacenaron a -80 °C para la posterior extracción de RNA total.

IV.7. Extracción de RNA Total

El RNA total fue extraído de 3×10^6 células mononucleares periféricas, mediante la metodología de Trizol® (Thermofisher Scientific), reportada por Chomczynski y Sacchi (2006). La concentración y la pureza de cada muestra de RNA total fueron evaluadas utilizando la relación de absorbancia a 260 nm en el espectrofotómetro (NanoDrop, Wilmington, DE, USA). El grado de pureza del RNA total se determinó con la relación de las absorbancias a 260/280. Las muestras de RNA total obtenido fueron almacenadas a -80 °C hasta el análisis de expresión genética por RT-qPCR tiempo real.

IV.8. Análisis de Expresión Genética por RT-qPCR Tiempo Real

El RT-qPCR se realizó por One-step Brilliant II SYBRGREEN RT-qPCR Master Mix kit (Stratagene), mediante Step One System (Applied Biosystems). Los cebadores fueron los siguientes: 1) β -actina: cebador directo 5'-AGAGGGAAATCGTGCGTGAC-3' y cebador inverso 5'-CAATAGTGATGACCTGGCCGT-3' (Wang et al., 2012). 2) SOCS3: cebador

directo 5'-GGAGTTCCTGGACCAGTACG-3' y cebador inverso 5'-TTCTTGTGCTTGTGCCATGT-3' (Jia et al., 2010). 3) TLR4: cebador directo 5'-GCAGGTGCTGGATTTATC-3' y cebador inverso 5'-GTAGAGAGGTGGCTTAGG-3' (Andersen et al., 2014). Los valores del umbral de ciclo de cada gen fueron representados como incrementos de la expresión de mRNA ($2^{-\Delta Ct}$) relativas a β -actina.

IV.9. Medición de Endotoxinas en Plasma

Las muestras de sangre periférica se colocaron en tubos Vacutainer® de 4 ml con una concentración de K2-EDTA de 1.8 mg/mL, fueron separadas del plasma por centrifugación durante 20 min a 2500 rpm a 4 °C (Centrífuga Beckman Coulter Allegra 6R), y se almacenaron a -80 °C. La concentración en plasma de LPS fue cuantificada mediante el kit cromogénico de punto final de Lisado de Amebocitos de Limulus QCL1000 (Lonza), de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

IV.10. Medición de IL-1 β , IL-6, LBP y Leptina

Las muestras de sangre periférica se colocaron en tubos Vacutainer® (SST™) de 5 ml, fueron separadas del suero por centrifugación durante 20 min a 2500 rpm a 4 °C (Centrífuga Beckman Coulter Allegra 6R), y se almacenaron a -80 °C hasta su análisis. Se realizaron Inmunoensayos Ligados a Enzimas (ELISA) tipo sándwich para la cuantificación de los niveles séricos de LBP (Abnova), citocinas IL-1 β e IL-6 (eBioscience) y leptina (ALPCO), de acuerdo a las instrucciones de los fabricantes.

IV.11. Análisis Estadístico

Se presentan las medias y desviaciones estándar (DE) para variables continuas normales. Las expresiones relativas se presentan en medias y errores estándar (EE), de acuerdo a publicaciones previas (Terán-Cabanillas et al., 2013). Para variables no paramétricas, se presentan medianas e intervalo intercuartil. Las diferencias entre las variables categóricas fueron evaluadas mediante la prueba de X^2 (chi-cuadrada). Se realizó comparación de variables continuas mediante la prueba *t de Student* para dos muestras independientes. Las variables no paramétricas, fueron evaluadas mediante la prueba de U de Mann-Whitney. Se realizó el análisis de regresión lineal múltiple utilizando modelos separados, donde las variables de respuesta fueron SOCS3, TLR4, lipopolisacáridos, LBP, leptina, IL-1 β e IL-6, y la variable de hipótesis fue el índice inflamatorio dietario como variable categórica (DII antiinflamatorio=0 y DII proinflamatorio=1). Las variables de ajuste fueron la edad, sexo, IMC, ICC, %GC y el consumo de energía (Shivappa et al., 2014b; Shivappa et al. 2015b; Wood et al., 2015). Se analizó el cumplimiento de los supuestos de normalidad, multicolinealidad y análisis de residuos con homocedasticidad. Las expresiones relativas fueron normalizadas por transformación logarítmica para el cumplimiento de los supuestos y homogeneidad de varianzas en el análisis de regresión lineal múltiple (Huang et al., 2014; Jialal et al., 2012; Loukoianov et al., 2005). Los análisis de los datos fueron considerados significativos a una $p \leq 0.05$. Los datos fueron analizados mediante el software de NCSS 2007.

V. RESULTADOS

Participaron en el estudio 51 voluntarios (14 hombres y 37 mujeres) con un promedio de edad de 30 ± 8 años. En la Tabla 1 se presentan las características antropométricas y de actividad física. Se encontraron diferencias entre los sujetos con y sin obesidad en la edad, peso, IMC, ICC, %GC, circunferencia de cintura y cadera ($p \leq 0.05$). No se encontraron diferencias en el NAF de los participantes (1.57 ± 0.15 vs 1.54 ± 0.14 mMB, $p=0.48$), y ambos grupos fueron clasificados como sedentarios de acuerdo a la FAO/WHO/ONU (2001).

Tabla 1. Características antropométricas, composición corporal y actividad física de sujetos con y sin obesidad

Variabes	Sujetos sin obesidad¹ n=26	Sujetos con obesidad¹ n=25	p²
Edad (años)	25.92 \pm 3.81	34.68 \pm 8.15	0.001*
Peso (kg)	59.68 \pm 8.83	96.66 \pm 16.39	0.001*
IMC (kg/m²)	21.89 \pm 1.75	36.92 \pm 5.35	0.001*
C. cintura (cm)	78.30 \pm 7.58	111.36 \pm 10.93	0.001*
C. cadera (cm)	95.75 \pm 5.41	120.65 \pm 9.97	0.001*
ICC	0.81 \pm 0.05	0.92 \pm 0.05	0.001*
Grasa corporal (%)	24.94 \pm 5.87	41.76 \pm 7.09	0.001*
NAF (mMB)	1.57 \pm 0.15	1.54 \pm 0.14	0.48

¹Variabes continuas expresadas como media \pm DE.

²El valor de p fue determinado por la prueba *t de Student* para dos muestras independientes.

*Significancia a $p \leq 0.05$.

Obesidad definida por el índice de masa corporal (IMC, kg/m²).

V.1. Índice Inflamatorio Dietario y su Asociación con Obesidad

La mediana del DII obtenida fue de 0.88, el máximo valor positivo fue +4.49 y el mínimo de -4.02 (Tabla 2). De acuerdo a Shivappa y Cols. (2014a), se tomó el valor de la mediana para clasificar las dietas como proinflamatorias (con valores de $DII \geq 0.88$) y antiinflamatorias (valores de $DII < 0.88$). Al utilizar la mediana como criterio de clasificación, se encontró que el 60% de los participantes del grupo con obesidad (15/25) obtuvieron valores de DII proinflamatorios, mientras que el 38.5% de los participantes del grupo sin obesidad (10/26) obtuvieron valores de DII que indican dieta proinflamatoria, aunque la diferencia entre estas proporciones, no alcanzó significancia estadística (χ^2 , $p= 0.12$). Cuando se utilizó la clasificación de DII utilizada recientemente por Vissers et al. (2016) en la Figura 2, es decir dietas proinflamatorias con valores de $DII \geq 0$ y antiinflamatorias con valores de $DII < 0$, encontramos que el 76% de los sujetos del grupo con obesidad (19/25) obtuvieron valores de DII proinflamatorios, mientras que el 53.8% de los participantes del grupo sin obesidad (14/26) obtuvieron valores del DII de una dieta proinflamatoria, y el valor de la probabilidad de la diferencia al comparar estas proporciones disminuyó (χ^2 , $p=0.09$). Por lo anterior, se considera que para clasificar las dietas en pro y antiinflamatorias lo más recomendable sería utilizar el método que utiliza el valor de cero como corte para asignar su potencial inflamatorio (Vissers et al., 2016).

Tabla 2. Distribución de puntajes del DII obtenidos a partir del cuestionario semicuantitativo de frecuencias de consumo de alimentos de los participantes

	Índice inflamatorio dietario	Dieta
Máximo proinflamatorio	4.49	Proinflamatoria
P90	3.19	Proinflamatoria
P75	2.49	Proinflamatoria
P50	0.88	Mediana
P25	-0.51	Antinflamatoria
P10	-2.88	Antinflamatoria
Máximo antinflamatorio	-4.02	Antinflamatoria

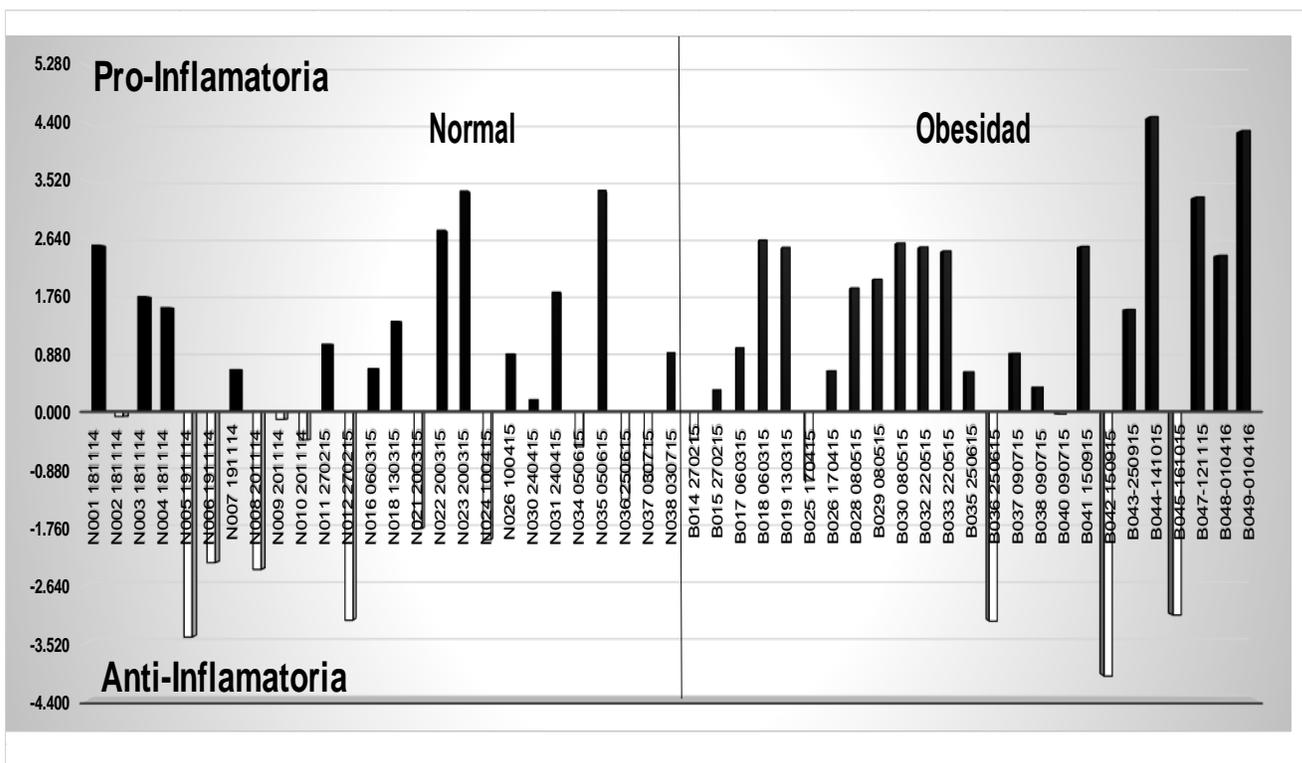


Figura 2. Valores de DII de las dietas de los participantes con y sin obesidad clasificados por en sujetos sin obesidad ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$) y con obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Los DII de los participantes se clasificaron en dietas proinflamatorias con valores de DII ≥ 0 y dietas antiinflamatorias con DII < 0 , según Vissers et al. (2016)

En la Tabla 3 se comparan los índices inflamatorios dietarios y de la ingesta diaria de algunos nutrientes seleccionados, entre sujetos con y sin obesidad, clasificados según el IMC. Aunque no se encontraron diferencias significativas entre los DII de las dietas de sujetos con y sin obesidad, se observó la tendencia a ser mayores (dieta proinflamatoria) en los participantes con obesidad (DII: 1.08 ± 2.18 vs 0.16 ± 1.93 , $p=0.09$). Los participantes con obesidad tuvieron un mayor consumo de nutrientes pro y antiinflamatorios en comparación con los sujetos sin obesidad. Esto es debido a un mayor consumo de energía, proteínas, carbohidratos, grasas, grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas, grasas saturadas y *trans*, grasas omega 3 y 6, fibra, vitamina E, ácido ascórbico, tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, cobalamina, magnesio, hierro y zinc ($p \leq 0.05$). Debido a que el consumo de energía fue diferente entre ambos grupos, se compararon los DII y los componentes dietarios por separado de los sujetos con y sin obesidad, ajustando el consumo de nutrientes por energía y clasificándolos por IMC (Tabla 4). Al ser comparados los DII de ambos grupos considerando un consumo de energía de 1000 kcal, observamos que es determinante para el valor obtenido del DII el consumo de energía, siendo ambos negativos (antiinflamatorios). Además, se encontró que los sujetos sin obesidad tuvieron un mayor consumo de proteína en comparación con sujetos obesos ($p \leq 0.05$). También, hubo una tendencia a un mayor consumo de grasas *trans* en sujetos con obesidad en comparación con sujetos sin obesidad ($p=0.08$).

Tabla 3. Comparación del índice inflamatorio dietario y nutrientes seleccionados, en sujetos con y sin obesidad, clasificados según el IMC.

Variables	Sujetos sin obesidad ¹ n=26	Sujetos con obesidad ¹ n=25	p ²
DII	0.16 ± 1.93	1.08 ± 2.18	0.09
Energía (kcal/día)‡+	2289.7 (1724.7, 3154.7)	3493.5 (2304.7, 4700.8)	0.01*
Carbohidratos (g/día)‡+	269.4 (193.1, 379.5)	437.9 (263.0, 545.9)	0.01*
Proteínas (g/día)‡+	102.5 (83.07, 150.7)	138.3 (84.99, 181.2)	0.16
Grasas (g/día)+	101.9 ± 45.93	137.6 ± 61.52	0.02*
Carbohidratos (%)+	46.25 ± 5.99	48.72 ± 5.66	0.15
Proteínas (%)+	19.00 ± 3.24	16.71 ± 3.19	0.01*
Grasas (%)+	34.90 (31.90, 37.90)	35.00 (32.00, 36.80)	0.97
Fibra (g/día)‡-	31.55 (22.82, 42.83)	46.52 (32.07, 58.40)	0.03*
Grasas Saturadas (g/día)+	32.06 ± 16.40	45.95 ± 23.10	0.02*
Grasas monoinsaturadas (g/día)‡-	29.55 (24.45, 39.84)	36.02 (27.45, 55.94)	0.09
Grasas poliinsaturadas (g/día)-	12.55 ± 5.35	17.09 ± 8.32	0.02*
Vitamina E (mg/día)‡-	8.11 (6.36, 11.29)	12.18 (8.52, 14.97)	0.02*
Tiamina (mg/día)‡-	1.32 (1.00, 2.00)	2.21 (1.34, 3.05)	0.02*
Riboflavina (mg/día)-	1.93 ± 0.84	31.85 ± 14.81	0.01*
Niacina (mg/día)‡-	21.16 (14.68, 25.89)	30.93 (17.77, 39.21)	0.01*
Piridoxina (mg/día)‡-	2.42 (1.56, 2.68)	3.21 (2.040, 3.96)	0.02*
Cobalamina (mμ/día)‡+	4.67 (3.85, 8.96)	7.56 (4.83, 11.66)	0.07
Ácido ascórbico (mg/día)‡-	179.9 (128.1, 320.1)	328.9 (172.7, 494.0)	0.04*
Magnesio (mg/día)‡-	271.4 (207.7, 360.2)	395.4 (292.6, 507.6)	0.01*
Zinc (mg/día)‡-	10.37 (9.04, 15.38)	18.07 (9.49, 25.06)	0.05*
Hierro (mg/día)‡+	18.33 (14.15, 24.98)	25.75 (17.48, 36.24)	0.05*
Grasas omega 3 (g/día)‡-	2.17 (0.84, 2.88)	3.27 (1.91, 5.19)	0.04*
Grasas omega 6 (g/día)-	9.87 ± 5.16	13.09 ± 6.28	0.05*
Grasas Trans (g/día)‡+	4.41 (2.67, 7.41)	9.24 (5.25, 14.18)	0.01*

¹Las variables son presentadas como: media ± DE para variables paramétricas o mediana y percentil (P25, P75) para variables no paramétricas.

²El valor de p fue determinado por la prueba *t de Student* para dos muestras independientes. ‡: Se realizó prueba de U de Mann-Whitney para variables no paramétricas.*Se consideró estadísticamente significativo a p≤0.05.

Obesidad definida por el índice de masa corporal (IMC, kg/m²). Signo positivo (+): Nutrientes proinflamatorios. Signo negativo (-): Nutrientes antiinflamatorios.

Tabla 4. Comparación del índice inflamatorio dietario y nutrientes seleccionados ajustados por energía, en sujetos con y sin obesidad, clasificados según el IMC.

Variables	Sujetos sin obesidad ¹ n=26	Sujetos con obesidad ¹ n=25	p ²
DII	-3.43 ± 0.86	-3.74 ± 0.89	0.20
Energía (kcal)+	1000	1000	
Carbohidratos (g/1000kcal)‡+	119.7 (107.1, 127.6)	123.2 (114.9, 130.9)	0.14
Proteínas (g/1000 kcal)+	47.51 ± 8.11	41.78 ± 7.99	0.01*
Grasas (g/1000 kcal)‡+	38.78 (35.43, 42.17)	38.91 (35.55, 40.91)	0.96
Carbohidratos (%)‡+	47.89 (42.84, 51.04)	45.95 (45.95, 52.35)	0.14
Proteínas (%)+	19.00 ± 3.25	16.71 ± 3.19	0.01*
Grasas (%)‡+	34.89 (31.89, 37.96)	35.02 (31.99, 36.82)	0.96
Fibra (g/1000 kcal)‡-	13.85 (11.04, 16.91)	13.07 (10.76, 14.36)	0.43
Grasas Saturadas (g/1000 kcal)+	12.23 ± 2.44	12.80 ± 1.97	0.36
Grasas monoinsaturadas (g/1000 kcal)‡-	12.22 (11.16, 14.96)	11.78 (10.30, 13.11)	0.18
Grasas poliinsaturadas (g/1000 kcal)‡-	5.02 (4.00, 6.16)	4.71 (3.84, 5.24)	0.77
Vitamina E (mg/1000 kcal)-	3.69 ± 0.78	3.45 ± 0.83	0.28
Tiamina (mg/1000 kcal)‡-	0.62 (0.57, 0.69)	0.64 (0.57, 0.73)	0.61
Riboflavina (mg/1000 kcal)‡-	0.75 (0.62, 0.84)	0.73 (0.58, 0.86)	0.47
Niacina (mg/1000 kcal)-	8.88 ± 2.59	9.22 ± 2.19	0.61
Piridoxina (mg/1000 kcal)‡-	0.89 (0.80, 1.06)	0.94 (0.81, 1.02)	0.95
Cobalamina (μg/1000 kcal)‡+	2.23 (1.59, 2.65)	2.06 (1.62, 3.19)	0.69
Ácido ascórbico (mg/1000 kcal)‡-	93.63 (61.02, 117.05)	91.44 (77.37, 123.32)	0.59
Magnesio (mg/1000 kcal)-	118.2 ± 24.019	119.0 ± 24.86	0.91
Zinc (mg/1000 kcal)‡-	4.84 (4.42, 5.75)	5.38 (4.22, 5.76)	0.42
Hierro (mg/1000 kcal)‡+	8.07 (6.66, 8.79)	8.01 (6.66, 8.66)	0.61
Grasas omega 3 (g/1000 kcal)‡-	0.79 (0.56, 1.31)	0.98 (0.59, 1.38)	0.38
Grasas omega 6 (g/1000 kcal)-	3.80 ± 1.34	3.79 ± 0.88	0.95
Grasas Trans (g/1000 kcal)+	2.25 ± 1.37	2.99 ± 1.63	0.08

¹Las variables son presentadas como: media ± DE para variables paramétricas o mediana y percentil (P25, P75) para variables no paramétricas.

²El valor de p fue determinado por la prueba *t de Student* para dos muestras independientes. ‡: Se realizó prueba de U de Mann-Whitney para variables no paramétricas.*Se consideró estadísticamente significativo a p≤0.05.

Obesidad definida por el índice de masa corporal (IMC, kg/m²). Signo positivo (+): Nutrientes proinflamatorios. Signo negativo (-): Nutrientes antiinflamatorios. Ajuste de energía por individuo mediante la siguiente fórmula: [(ingestión de nutriente al día/ ingestión de energía total al día) x 1000].

Debido a que existe mayor asociación con la obesidad abdominal y riesgo de enfermedades crónicas degenerativas, se exploró el ICC como criterio de clasificación de la obesidad para la comparación del DII y las demás variables. Por lo tanto, al utilizar el ICC como criterio de clasificación de la obesidad (Tabla 5), los DII fueron iguales entre ambos grupos, y ambas dietas fueron consideradas como proinflamatorias, al obtener resultados positivos (DII: 0.64 ± 2.10 vs 0.55 ± 2.11 , $p=0.88$). Además, los sujetos sin obesidad tuvieron un mayor consumo de energía proveniente de la proteína en comparación con sujetos con obesidad ($p \leq 0.05$). Se encontró que los sujetos con obesidad tuvieron un mayor consumo de energía proveniente de carbohidratos, así como una mayor ingestión de grasas *trans* y de riboflavina en comparación con los sujetos sin obesidad ($p \leq 0.05$). Al comparar el DII de los sujetos con y sin obesidad (ICC como criterio de clasificación), ajustando el consumo de nutrientes por energía (Tabla 6), sigue observándose que los voluntarios sin obesidad tenían un mayor consumo de energía proveniente de proteína en comparación con sujetos con obesidad ($p \leq 0.05$). Además, el grupo de participantes con obesidad presentó un mayor consumo de energía proveniente de carbohidratos y grasas *trans* en comparación a sujetos sin obesidad ($p \leq 0.05$).

V.2. Lipopolisacáricos y la Proteína de Unión a LPS

Se compararon las concentraciones de LPS entre los participantes con y sin obesidad utilizando el IMC e ICC como criterios de clasificación. No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de LPS entre sujetos con y sin obesidad por IMC (0.63 ± 0.61 vs 0.71 ± 0.18 EU/mL, $p=0.53$), ni por el ICC (0.66 ± 0.66 vs 0.67 ± 0.22 EU/mL, $p=0.91$). Debido a que los resultados con ambos criterios de definición de obesidad fueron similares, en la Figura 3, solo se presentan los resultados con ICC. De igual forma, encontramos que los sujetos con obesidad presentaron mayores concentraciones de LBP en comparación con los sujetos sin obesidad con ambos criterios de clasificación

utilizados (IMC: 30.27 ± 10.35 vs 21.50 ± 6.94 $\mu\text{g/mL}$, $p < 0.001$; Figura 4: ICC: 32.03 ± 9.73 vs 21.43 ± 7.13 $\mu\text{g/mL}$, $p < 0.001$).

V.3. Análisis de Expresión de SOCS3 y TLR4 mRNA

Los resultados del análisis de la expresión de mRNA de SOCS3 y TLR4 en sujetos con y sin obesidad se presentan en la Figura 5. Se encontró mayor expresión de mRNA de SOCS3 de sujetos con obesidad en comparación con sujetos sin obesidad por IMC (0.93 vs 0.06 expresión relativa/ β -actina, $p < 0.001$). De igual forma, la expresión de SOCS3 mRNA fue mayor en los sujetos con obesidad comparados con los participantes sin obesidad, definida por el ICC (0.76 vs 0.30 expresión relativa/ β -actina, $p \leq 0.05$). No se encontró efecto de la obesidad sobre la expresión de TLR4 mRNA, en ninguno de los criterios de clasificación considerados.

Tabla 5. Comparación del índice inflamatorio dietario y nutrientes seleccionados, en sujetos con y sin obesidad, clasificados según el ICC.

Variables	Sujetos sin obesidad ¹ n=30	Sujetos con obesidad ¹ n=21	p ²
DII	0.64 ± 2.10	0.55 ± 2.11	0.88
Energía (kcal/día)+	2940.1 ± 1412.6	3199.2 ± 1476.2	0.52
Carbohidratos (g/día)+	345.5 ± 179.9	392.3 ± 184.5	0.37
Proteínas (g/día)‡+	115.4 (88.92, 169.2)	132.2 (79.59, 171.3)	0.71
Grasas (g/día)+	114.6 ± 51.96	126.3 ± 63.22	0.47
Carbohidratos (%)‡+	46.65 (42.82, 50.62)	50.10 (46.20, 52.55)	0.04*
Proteínas (%)+	19.00 ± 3.36	16.28 ± 2.79	0.003*
Grasas (%)‡+	34.90 (31.90, 37.90)	35.00 (31.90, 36.60)	0.86
Fibra (g/día)‡-	36.59 (24.79, 46.64)	40.04 (28.13, 57.66)	0.35
Grasas Saturadas (g/día)+	36.44 ± 18.14	42.34 ± 24.52	0.32
Grasas monoinsaturadas (g/día)-	36.37 ± 17.48	38.07 ± 17.45	0.73
Grasas poliinsaturadas (g/día)-	14.90 ± 7.43	14.60 ± 7.18	0.88
Vitamina E (mg/día)‡-	10.47 (6.55, 13.43)	11.23 (6.01, 14.29)	0.33
Tiamina (mg/día)‡-	1.71 (1.11, 2.24)	1.66 (1.14, 2.71)	0.58
Riboflavina (mg/día)‡-	1.89 (1.39, 3.16)	29.40 (16.38, 37.69)	0.001*
Niacina (mg/día)‡-	25.03 (16.15, 31.42)	29.40 (16.38, 37.68)	0.57
Piridoxina (mg/día)‡-	2.50 (1.64, 3.47)	2.75 (1.84, 3.76)	0.55
Cobalamina (µg/día)‡+	6.21 (4.07, 9.56)	5.92 (3.71, 10.65)	0.82
Ácido ascórbico (mg/día)‡-	291.9 ± 192.7	291.5 ± 158.1	0.99
Magnesio (mg/día)‡-	314.1 (210.8, 441.8)	360.5 (254.5, 507.6)	0.28
Zinc (mg/día)‡-	11.52 (9.41, 19.98)	17.16 (7.85, 23.08)	0.61
Hierro (mg/día)+	23.76 ± 12.86	24.39 ± 11.15	0.85
Grasas omega 3 (g/día)‡-	2.16 (1.16, 3.33)	3.29 (1.68, 4.49)	0.09
Grasas omega 6 (g/día) ‡-	11.03 (5.79, 15.73)	12.80 (6.99, 14.92)	0.86
Grasas Trans (g/día)‡+	4.68 (2.93, 8.97)	9.24 (5.45, 14.18)	0.03*

¹Las variables son presentadas como: media ± DE para variables paramétricas o mediana y percentil (P25, P75) para variables no paramétricas.

²El valor de p fue determinado por la prueba *t de Student* para dos muestras independientes. ‡: Se realizó prueba de U de Mann-Whitney para variables no paramétricas.*Se consideró estadísticamente significativo a p≤0.05.

Obesidad definida por el índice de cintura y cadera (ICC). Signo positivo (+): Nutrientes proinflamatorios. Signo negativo (-): Nutrientes antiinflamatorios.

Tabla 6. Comparación del índice inflamatorio dietario y nutrientes seleccionados ajustados por energía, en sujetos con y sin obesidad, clasificados según el ICC.

Variables	Sujetos sin obesidad ¹ n=30	Sujetos con obesidad ¹ n=21	p ²
DII	-3.46 ± 0.86	-3.74 ± 0.90	0.26
Energía (kcal)+	1000	1000	
Carbohidratos (g/1000kcal)‡+	116.6 (116.6, 126.5)	125.2 (115.6, 131.3)	0.04*
Proteínas (g/1000 kcal)+	47.50 ± 8.39	40.69 ± 7.01	0.003*
Grasas (g/1000 kcal)‡+	38.78 (35.43, 42.17)	38.91 (35.51, 40.69)	0.86
Carbohidratos (%)‡+	46.66 (42.84, 50.59)	50.07 (46.23, 52.53)	0.04*
Proteínas (%)+	19.00 ± 3.36	16.28 ± 2.80	0.002*
Grasas (%)‡+	34.89 (31.89, 37.96)	35.02 (31.96, 36.62)	0.86
Fibra (g/1000 kcal)‡-	12.86 (11.06, 15.46)	13.61 (10.66, 16.58)	0.83
Grasas Saturadas (g/1000 kcal)+	12.40 ± 2.32	12.67 ± 2.12	0.67
Grasas monoinsaturadas (g/1000 kcal)‡-	12.05 (10.91, 14.20)	11.93 (10.30, 13.11)	0.50
Grasas poliinsaturadas (g/1000 kcal)‡-	5.20 (4.11, 6.36)	4.54 (3.67, 5.09)	0.12
Vitamina E (mg/1000 kcal)-	3.68 ± 0.74	3.43 ± 0.89	0.26
Tiamina (mg/1000 kcal)‡-	0.64 (0.57, 0.73)	0.61 (0.57, 0.69)	0.61
Riboflavina (mg/1000 kcal)‡-	0.77 (0.67, 0.86)	0.70 (0.52, 0.83)	0.09
Niacina (mg/1000 kcal)-	9.18 ± 2.59	8.85 ± 2.12	0.62
Piridoxina (mg/1000 kcal)‡-	0.89 (0.81, 1.05)	0.94 (0.81, 1.02)	0.79
Cobalamina (μg/1000 kcal)‡+	2.29 (1.80, 2.84)	1.93 (1.55, 3.32)	0.71
Ácido ascórbico (mg/1000 kcal)‡-	97.50 (61.02, 141.5)	91.32 (71.06, 110.2)	0.86
Magnesio (mg/1000 kcal)-	117.09 ± 22.31	120.79 ± 27.07	0.59
Zinc (mg/1000 kcal)‡-	4.89 (4.42, 5.79)	5.28 (4.22, 5.62)	0.65
Hierro (mg/1000 kcal)‡+	8.07 (6.67, 8.60)	8.01 (6.58, 8.78)	0.72
Grasas omega 3 (g/1000 kcal)‡-	0.76 (0.54, 1.16)	1.03 (0.64, 1.61)	0.08
Grasas omega 6 (g/1000 kcal)-	3.85 ± 1.29	3.72 ± 0.87	0.69
Grasas Trans (g/1000 kcal)+	2.18 ± 1.35	3.22 ± 1.59	0.01*

¹Las variables son presentadas como: media ± DE para variables paramétricas o mediana y percentil (P25, P75) para variables no paramétricas.

²El valor de p fue determinado por la prueba *t de Student* para dos muestras independientes. ‡: Se realizó prueba de U de Mann-Whitney para variables no paramétricas.*Se consideró estadísticamente significativo a p≤0.05.

Obesidad definida por el índice de cintura y cadera (ICC).Signo positivo (+): Nutrientes proinflamatorios. Signo negativo (-): Nutrientes antiinflamatorios. Ajuste de energía por individuo mediante la siguiente fórmula: [(ingestión de nutriente al día/ ingestión de energía total al día) x 1000].

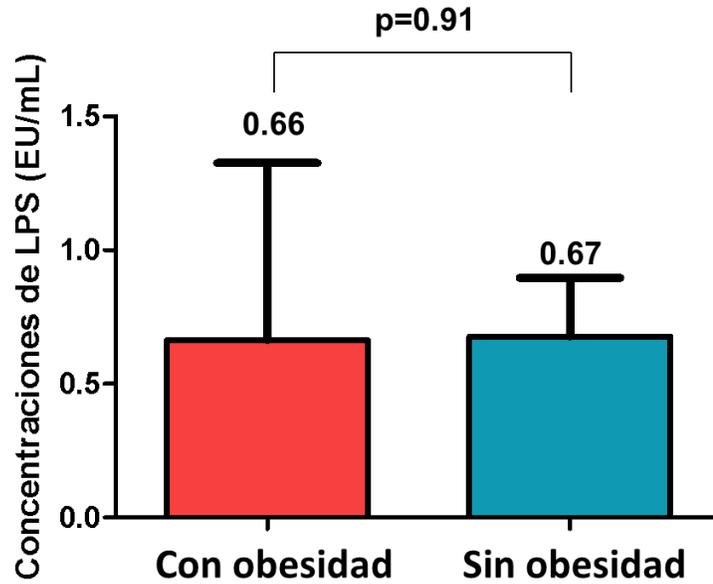


Figura 3. Comparación de las concentraciones de LPS en sujetos con y sin obesidad, clasificados según el ICC. Sujetos con obesidad (n=21) y sujetos sin obesidad (n=30). Las variables son presentadas como: media \pm DE. El valor de p fue determinado por la prueba *t de Student* para dos muestras independientes. *Se consideró estadísticamente significativo a $p \leq 0.05$.

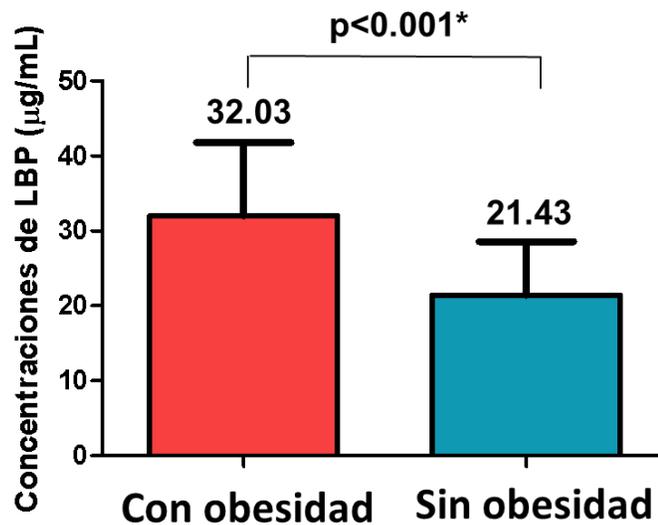


Figura 4. Comparación de las concentraciones de LBP en sujetos con y sin obesidad, clasificados según el ICC. Sujetos con obesidad (n=21) y sujetos sin obesidad (n=30). Las variables son presentadas como: media \pm DE. El valor de p fue determinado por la prueba *t de Student* para dos muestras independientes. *Se consideró estadísticamente significativo a $p \leq 0.05$.

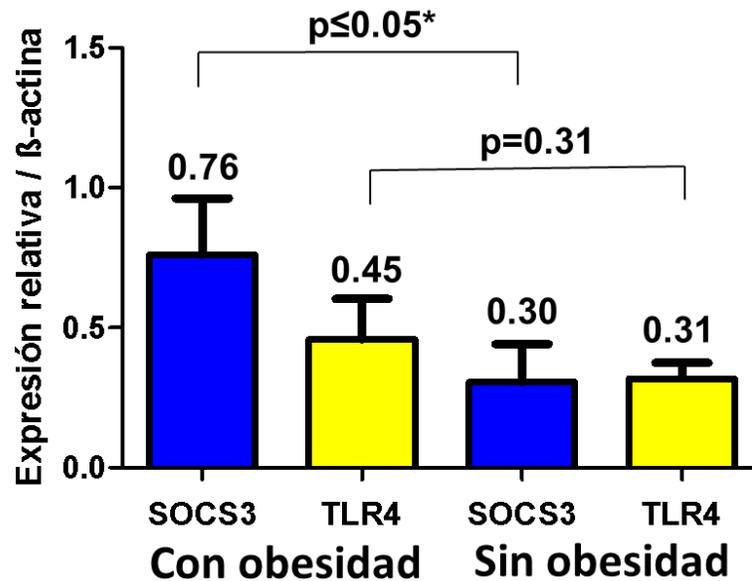


Figura 5. Comparación de las expresiones de mRNA de TLR4 y SOCS3 en sujetos con y sin obesidad, clasificados según el ICC. Sujetos con obesidad (n=21) y sujetos sin obesidad (n=30). Las variables son presentadas como: media \pm EE. El valor de p fue determinado por la prueba *t de Student* para dos muestras independientes. *Se consideró estadísticamente significativo a $p \leq 0.05$.

V.4. Análisis de Citocinas Séricas

Los resultados de la comparación de las concentraciones de leptina en sujetos con y sin obesidad, se presentan en la Figura 6. Se encontró que los sujetos con obesidad tuvieron mayores concentraciones de leptina en comparación con sujetos sin obesidad cuando fueron clasificados por IMC (43.17 ± 25.15 vs 20.06 ± 17.49 ng/mL, $p < 0.001$) y por el ICC (44.66 ± 24.29 vs 22.10 ± 19.95 ng/mL, $p < 0.001$). Se observó también que las concentraciones de IL-6 eran mayores en sujetos con obesidad en comparación con sujetos sin obesidad por IMC (1.93 ± 1.75 vs 0.56 ± 0.70 pg/mL, $p < 0.001$) e ICC (Figura 7; 2.24 ± 1.78 vs 0.52 ± 0.59 , $p < 0.001$). Se realizó el análisis de las concentraciones de IL-1 β en suero, sin embargo no fue posible su detección por el método utilizado. El límite de detección de IL-1 β fue de 0.16 pg/mL, de acuerdo al fabricante (eBioscience).

V.5. Análisis de Asociaciones por Regresión Lineal Múltiple

No se encontró relación del DII categórico con SOCS3, TLR4, LPS, LBP, leptina e IL-6 ($p>0.05$) en el grupo de sujetos sin obesidad clasificados por ICC en el modelo ajustado por sexo, edad y consumo de energía y ajustado además por %GC, como se puede observar en la Tabla 7. En cambio, cuando el análisis de regresión múltiple se realizó en el grupo de sujetos con obesidad clasificados por ICC, se observó diferencias significativas en la asociación positiva entre el DII categórico y LBP en el modelo ajustado por sexo, edad y consumo de energía ($\beta=10.32$, $p=0.04$) y ajustado además por %GC ($\beta=10.09$, $p=0.05$), como se puede observar en la Tabla 8. El análisis global con todos los voluntarios se presenta en la Tabla 9, donde se observó diferencias significativas en la asociación positiva del DII categórico con la leptina, en los modelos ajustados por sexo, edad y consumo de energía, además de ICC ($\beta=13.23$, $p=0.05$) y %GC ($\beta=11.07$, $p=0.05$).

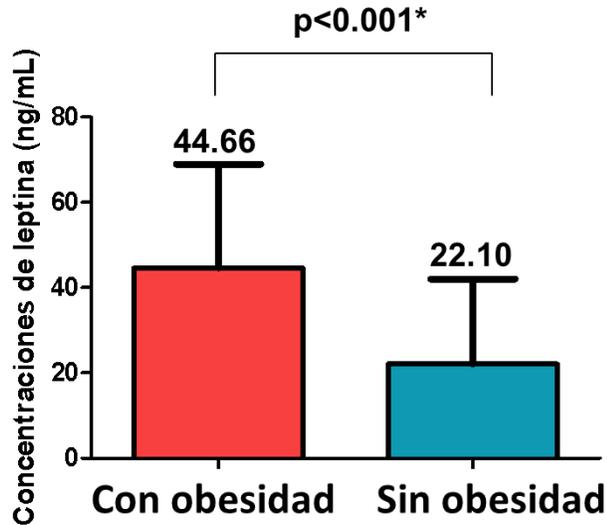


Figura 6. Comparación de las concentraciones de leptina en sujetos con y sin obesidad, clasificados según el ICC. Sujetos con obesidad (n=21) y sujetos sin obesidad (n=30). Las variables son presentadas como: media \pm DE. El valor de p fue determinado por la prueba *t de Student* para dos muestras independientes. *Se consideró estadísticamente significativo a $p \leq 0.05$.

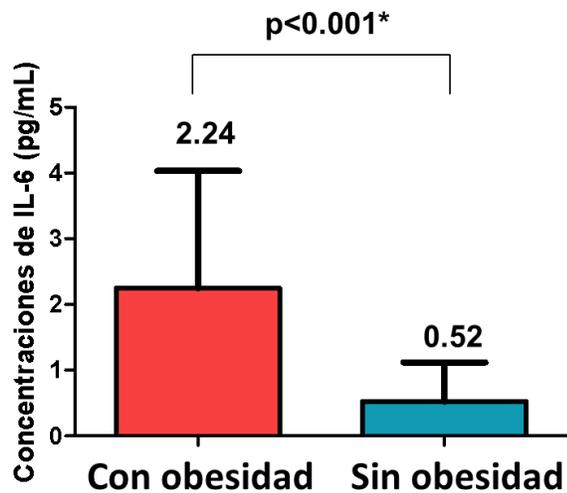


Figura 7. Comparación de las concentraciones de IL-6 en sujetos con y sin obesidad, clasificados según el ICC. Sujetos con obesidad (n=21) y sujetos sin obesidad (n=30). Las variables son presentadas como: media \pm DE. El valor de p fue determinado por la prueba *t de Student* para dos muestras independientes. *Se consideró estadísticamente significativo a $p \leq 0.05$.

Tabla 7. Asociación del potencial inflamatorio de la dieta con las expresiones de mRNA de SOCS3 y TLR4, y las concentraciones de LBP, LPS, leptina e IL-6 de sujetos sin obesidad, clasificados por ICC.

Variables	DII ¹ β (0)	p	DII ² β (1)	p	DII ³ β (1)	p
SOCS3 (Expresión relativa / β-actina)	0.30	0.32	0.31	0.41	0.29	0.44
TLR4 (Expresión relativa / β-actina)	-0.04	0.84	0.14	0.52	0.14	0.54
LBP (μg/mL)	-0.28	0.91	-3.55	0.28	-3.80	0.23
LPS (EU/mL)	-0.14	0.08	-0.14	0.16	-0.14	0.17
Leptina (ng/mL)	-2.86	0.71	8.22	0.28	7.26	0.25
IL-6 (pg/mL)	0.09	0.68	-0.15	0.57	-0.16	0.56

Voluntarios (n=30).

¹Modelo sin ajustar. ²Ajustado por sexo, edad y consumo de energía. ³Ajustado por %GC, sexo, edad y consumo de energía.

*Se consideró estadísticamente significativo a p≤0.05.

Tabla 8. Asociación del potencial inflamatorio de la dieta con las expresiones de mRNA de SOCS3 y TLR4, y las concentraciones de LBP, LPS, leptina e IL-6 de sujetos con obesidad, clasificados por ICC.

Variables	DII ¹ β (0)	p	DII ² β (1)	p	DII ³ β (1)	p
SOCS3 (Expresión relativa / β-actina)	0.27	0.83	0.34	0.35	0.24	0.45
TLR4 (Expresión relativa / β-actina)	0.05	0.87	0.07	0.85	0.01	0.97
LBP (μg/mL)	6.90	0.12	10.32	0.04*	10.09	0.05*
LPS (EU/mL)	-0.32	0.29	-0.26	0.48	-0.32	0.39
Leptina (ng/mL)	10.36	0.37	15.57	0.18	12.85	0.23
IL-6 (pg/mL)	-0.74	0.38	-0.49	0.62	-0.55	0.60

Voluntarios (n=21).

¹Modelo sin ajustar. ²Ajustado por sexo, edad y consumo de energía. ³Ajustado por %GC, sexo, edad y consumo de energía.

*Se consideró estadísticamente significativo a p≤0.05.

Tabla 9. Asociación del potencial inflamatorio de la dieta con las expresiones de mRNA de SOCS3 y TLR4, y las concentraciones de LBP, LPS, leptina e IL-6 de todos los participantes.

Variables	DII ¹ β (0)	p	DII ² β (1)	p	DII ³ β (1)	p	DII ⁴ β (1)	p
SOCS3 (Expresión relativa / β-actina)	0.32	0.20	0.31	0.19	0.39	0.13	0.34	0.17
TLR4 (Expresión relativa / β-actina)	-0.01	0.97	0.18	0.37	0.14	0.48	0.14	0.50
LBP (μg/mL)	2.97	0.30	2.75	0.35	3.27	0.25	2.73	0.33
LPS (EU/mL)	-0.21	0.10	-0.21	0.19	-0.21	0.18	-0.21	0.16
Leptina (ng/mL)	3.23	0.65	10.91	0.07	13.23	0.05*	11.07	0.05*
IL-6 (pg/mL)	-0.18	0.68	-0.36	0.43	-0.24	0.59	-0.31	0.50

Voluntarios (n=51).

¹Modelo sin ajustar. ²Ajustado por IMC, sexo, edad y consumo de energía. ³Ajustado por ICC, sexo, edad y consumo de energía. ⁴Ajustado por %GC, sexo, edad y consumo de energía.

*Se consideró estadísticamente significativo a $p \leq 0.05$.

VI. DISCUSIÓN

Los participantes con obesidad en comparación con los sujetos sin obesidad, tuvieron una mayor edad, IMC, ICC y %GC. Sin embargo, al analizar el NAF de los participantes, encontramos que fue similar en ambos grupos ($p=0.48$) y fueron clasificados como sedentarios (FAO/WHO/ONU, 2001). Este sedentarismo fue debido a que los voluntarios realizaban actividades relacionadas a trabajos de oficina (sentarse a escribir y leer en computadora, archivar documentos), trabajos en el hogar por tiempos cortos (cocinar y preparar alimentos, lavar ropa a mano, tender ropa, planchar, trapear, barrer, aspirar, cuidados de los niños en general) y actividades recreativas (ver televisión, leer, escuchar música, usar la computadora); así, pocos participantes realizaban actividades que demandan un mayor gasto de energía (caminar grandes distancias, subir escaleras, transportarse en bicicleta, cargar peso, hacer ejercicio en su tiempo libre). Por lo tanto, la obesidad de los sujetos de estudio no puede ser explicada totalmente por el sedentarismo.

El índice inflamatorio dietario es un método novedoso para determinar el potencial inflamatorio de los nutrientes, alimentos y de la dieta completa. Nuestro interés en utilizarlo fue para saber si puede identificar la dieta inflamatoria como una característica de las personas con obesidad. Por su reciente uso, no existe consenso sobre los valores de corte del DII. Por un lado Shivappa et al. (2014a) propone usar el valor de la mediana del DII obtenido en la población estudiada; mientras que Vissers et al. (2016) utilizaron el cero como punto de corte, donde los valores negativos representan dietas antiinflamatorias y los positivos, proinflamatorias. A nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que explora

el DII en México, particularmente en residentes de Hermosillo, Sonora. Por lo anterior, se analizaron los datos dietarios utilizando ambos criterios de corte para el DII.

Al analizar los datos del DII por IMC, utilizando el valor de la mediana obtenida (0.88) como criterio de corte, encontramos que la dieta de los participantes con obesidad, resultó proinflamatoria (1.08 ± 2.18); mientras que el valor promedio del DII en el grupo sin obesidad, resultó menor que el valor de la mediana (antinflamatoria); aunque la diferencia no resultó estadísticamente significativa (0.16 ± 1.93). Los DII encontrados en sujetos con obesidad, son similares a los reportados en Estados Unidos en sujetos con obesidad (DII: 1.27 ± 2.47) (Wirth et al., 2015). En contraste, cuando se utilizó el cero como valor de corte, las dietas de los participantes de ambos grupos resultaron positivas, lo que significa que tienen un potencial proinflamatorio, lo cual resulta congruente con el consumo de energía por encima de la recomendación encontrada en ambos grupos de estudio.

Debido a que se considera el IMC como una medida utilizada para evaluar la obesidad en general, y el ICC se ha relacionado como un indicador de obesidad abdominal y riesgo de enfermedades crónicas (WHO, 2008), se exploraron ambos criterios de clasificación de obesidad, en relación al DII. Utilizando entonces la clasificación de Vissers et al. (2016) las dietas de ambos grupos resultaron proinflamatorias, indistintamente del criterio de clasificación de obesidad (IMC o ICC). Las dietas en ambos grupos tuvieron un alto contenido de energía, carbohidratos, fibra, grasas, grasas saturadas, grasas mono y poliinsaturadas, ácido ascórbico, hierro y zinc, en comparación con lo reportado para la zona norte de México en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2006 (Barquera et al., 2009). Al ajustar por el consumo de energía como lo reporta Neufcourt et al. (2016) se observa que los DII de las dietas de ambos grupos resultan antinflamatorios (-3.43 ± 0.86 vs. -3.74 ± 0.89 ; $p=0.20$), lo que sugiere que el consumo energético total es determinante para el potencial

inflamatorio de la dieta. El consumo de ácidos grasos trans también, ha resultado promotor de inflamación, como lo muestra el estudio Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) realizado en los Estados Unidos en sujetos con sobrepeso, en el que se encontró que el alto consumo de grasas trans causa incrementos en las concentraciones de proteína C reactiva, IL-6 y homocisteína (Nettleton et al., 2006). Otro ejemplo es el estudio Nurses Health Study (NHS) de mujeres aparentemente sanas, donde se encontró que el alto consumo de ácidos grasos trans aumenta las concentraciones de sTNFR1 y sTNFR2 en plasma (receptores de TNF- α) (Mozaffarian et al., 2004). Por lo tanto, alimentos y nutrientes han sido vinculados a la inflamación, pero se necesita utilizar un valor unitario, como el DII, que represente todos los valores de referencia, para establecer si existe una relación de la inducción de la inflamación a partir de la dieta.

Analizando cada uno de los alimentos y nutrientes, se pudo observar que la dieta sonoreense tiene las características de la dieta occidental, por el alto contenido de grasas e hidratos de carbono. Algunos estudios previos han reportado, que la dieta sonoreense proporciona un alto consumo de energía a partir de carnes rojas, frijoles y papas fritas; aunado a un bajo consumo de frutas o verduras, a excepción de la naranja, el tomate y la lechuga (Valencia et al., 1998; Caire-Juvera et al., 2007). Varios estudios han demostrado una asociación de la dieta occidental con marcadores de inflamación. Por ejemplo, en un estudio en mujeres iraníes, encontraron que la dieta occidental se asocia con aumentos en los marcadores inflamatorios en suero (IL-6 y proteína C reactiva) y moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina), relacionadas con la aterosclerosis. La circunferencia de la cintura y el IMC se asociaron positivamente con la IL-6 en personas con sobrepeso y con obesidad (Esmailzadeh et al., 2007). En cambio, las dietas sanas, se caracterizan por una reducción de los marcadores proinflamatorios en aquellas personas que tienen alto consumo de frutas, verduras y alimentos bajos en grasa. Por ejemplo, el estudio realizado en Japón en adultos sin obesidad, se encontró reducción de proteína C reactiva, misma

que se asoció negativamente con el patrón dietario saludable (con alto consumo de frutas y verduras) (Nanri et al., 2008 y 2011).

Para relacionar la dieta con la inflamación, utilizando el DII, se exploró uno de los mecanismos que relaciona la obesidad con la endotoxemia metabólica y la respuesta inflamatoria, propuesta por Cani et al. (2007 y 2008). Se determinaron las concentraciones de LBP y LPS en nuestros sujetos de estudio. Al clasificar las concentraciones de LBP de los participantes, encontramos que los sujetos con obesidad (de acuerdo a su ICC) tenían mayores concentraciones de LBP en comparación con los sujetos sin obesidad (32.0 ± 9.7 vs 21.4 ± 7.1 $\mu\text{g/mL}$, $p < 0.001$). Estudios previos en China, reportaron concentraciones de LBP en plasma de sujetos con obesidad de 27.6 $\mu\text{g/mL}$ y en sujetos sin obesidad valores de 10.0 $\mu\text{g/mL}$. Además, encontraron que existen mayores concentraciones de IL-6 y proteína C reactiva, así como baja concentración de adiponectina en sujetos con obesidad en comparación con sujeto sin obesidad (Sun et al., 2010). En un estudio de población española, se encontró que la concentración de LBP en sujetos con sobrepeso (7.3 $\mu\text{g/mL}$) y obesidad (7.8 $\mu\text{g/mL}$) resultó mayor que en los sujetos sin obesidad (5.9 $\mu\text{g/mL}$), y se asoció positivamente en los grupos mayores de 50 años de edad, con el tabaquismo, el IMC, y baja concentración de colesterol HDL (González-Quintela et al., 2013). En nuestro estudio encontramos concentraciones de LBP mayores, incluso en los participantes sin obesidad, a los valores encontrados en los estudios de China y España, siendo que los voluntarios son menores a 50 años de edad. Estos resultados sugieren que las características nutrimentales de la dieta en nuestros participantes están jugando un papel importante en el desarrollo de una respuesta inflamatoria por el alto consumo de grasas y carbohidratos que pudieran inducir la síntesis de LBP que permita la translocación de LPS al torrente sanguíneo.

Al evaluar los datos obtenidos de LPS de nuestros voluntarios, no se encontraron diferencias significativas entre los sujetos con y sin obesidad ($p > 0.05$); sin embargo los valores en ambos grupos resultaron mayores a los reportados en

sujetos aparentemente saludables. En un estudio realizado en sujetos sin obesidad que fueron alimentados con una dieta alta en grasa y carbohidratos, constituida de 910 kcal, 88 g de carbohidratos, 51 g de grasas con un 33% de grasa saturada y 34 g de proteína, se encontró que las concentraciones basales en plasma de endotoxinas se incrementaron de 0.39 ± 0.07 a 0.58 ± 0.10 EU/mL después de 3 horas. También las concentraciones basales en plasma de LBP se incrementaron significativamente de 10.5 ± 1.5 a 14.7 ± 2.2 $\mu\text{g/mL}$ al término de 2 horas (Ghanim et al., 2009). Es importante mencionar que en un estudio paralelo al presente, realizado en nuestro laboratorio por González-Martínez (2016), se estudió la asociación de la microbiota intestinal con la dieta de nuestros participantes. Se encontró que la abundancia relativa de los géneros bacterianos *Bacteroides/Prevotella*, *Faecalibacterium prausnitzii* y *Roseburia* eran mayores en los sujetos con obesidad en comparación con los sujetos sin obesidad. Además, se observó que la del género bacteriano gram negativo de *Bacteroides/Prevotella* (que tiene en su membrana LPS) estaba asociada positivamente al consumo de grasas (monoinsaturadas y saturadas), colesterol y carbohidratos. Esto concuerda con lo que se ha reportado en dietas con alto consumo de grasas y carbohidratos, que inducen el aumento de las concentraciones de LPS y LBP, debido a que posiblemente la dieta modifica la composición de la microbiota intestinal (Deopurkar et al., 2010; Ghanim et al., 2009). En relación a nuestro estudio, la alimentación podría influir en el desarrollo de la microbiota intestinal, y promover el crecimiento de bacterias productoras de LPS, que aunado al consumo de grasas favorecen su translocación al torrente sanguíneo, causando la endotoxemia metabólica y sus efectos concomitantes. Efectivamente, encontramos que en el grupo de sujetos con obesidad en ambos criterios de clasificación, tuvieron mayor consumo de carbohidratos y grasas en comparación de sujetos sin obesidad. Además, observamos un aumento en las concentraciones de LPS y LBP en plasma de ambos grupos clasificados por IMC e ICC. El solo hecho de pueda cuantificarse LPS circulante, sugiere la endotoxemia metabólica en ambos grupos, debido a que efectivamente hubo una translocación de endotoxinas al torrente sanguíneo (Ghanim et al., 2009). Esto

puede deberse a que las altas concentraciones de LBP permitieron la eliminación de LPS por transferencia al colesterol HDL durante el lapso de tiempo de 12 horas de ayuno. Se ha demostrado que las concentraciones de LBP tienen dos mecanismos para eliminar el LPS circulante vía colesterol HDL, que son los siguientes: 1) transferencia directa con colesterol HDL y 2) transferencia indirecta del complejo LBP-LPS-CD14, donde permite la activación del receptor en células mononucleares o neutralizan la activación del receptor transfiriendo LPS al colesterol HDL para su eliminación (Wurfel et al. 1995). Por lo tanto, se ha observado que existe un rol dual del LBP en el sistema inmune innato donde bajas concentraciones de LBP aumentan la activación de LPS en células mononucleares, y en contraste, las altas concentraciones de LBP inhiben la estimulación inducida por LPS; aunque no se ha dilucidado por qué ocurre esta paradoja metabólica (Gutsmann et al., 2001). Por lo cual, pudiera ser que este comportamiento observado es posiblemente debido a que hubo eliminación de LPS por medio de colesterol HDL en nuestros voluntarios, y aunque esta parte del mecanismo no fue estudiada en el presente estudio, se muestra la necesidad de más estudios para explicar la endotoxemia metabólica.

No encontramos diferencias significativas entre sujetos con y sin obesidad en las expresiones relativas de TLR4 mRNA ($p > 0.05$). En cambio, en un estudio realizado en sujetos originarios de Kuwait, encontraron que las expresiones relativas de mRNA de TLR4 fueron mayores en sujetos con sobrepeso y obesidad en comparación con sujetos aparentemente sanos. Además, encontraron una correlación positiva entre las expresiones relativas de mRNA de TLR4 con IMC ($r = 0.88$, $p < 0.001$), TNF- α ($r = 0.92$, $p < 0.001$) y IL-6 ($r = 0.81$, $p < 0.001$) (Ahmad et al., 2012). Para evaluar si hubo una respuesta inflamatoria por la endotoxemia metabólica, se determinaron las concentraciones de IL-6, y encontramos que fueron mayores en sujetos con obesidad en comparación con sujetos sin obesidad (2.2 ± 1.7 vs 0.5 ± 0.6 pg/mL, $p < 0.001$). Resultados similares fueron reportados por Sun et al. (2010) en población china, donde se obtuvieron concentraciones de IL-6 menores en el grupo sin obesidad (1.19 pg/mL)

comparadas con las del grupo con obesidad (1.67 pg/mL). De igual forma, Park et al. (2005) encontró en sujetos japoneses, que las concentraciones de IL-6 en sujetos sin obesidad fueron menores que las de los sujetos con obesidad (1.6 pg/mL vs 2.0 pg/mL). Por lo anterior, podemos decir que la endotoxemia metabólica observada desencadenó una respuesta inflamatoria mayor en sujetos con obesidad.

Para explorar el mecanismo que involucra la señalización de leptina, se analizaron las expresiones de SOCS3 mRNA y las concentraciones de leptina. Encontramos mayores expresiones de SOCS3 mRNA en sujetos con obesidad en comparación con los sujetos sin obesidad, clasificados por ICC (0.76 vs 0.30 expresión relativa/ β -actina, $p \leq 0.05$). Incluso, observamos que las concentraciones de leptina fueron mayores en sujetos con obesidad en comparación con sujetos sin obesidad (44.7 ± 24.3 vs 22.1 ± 19.9 ng/mL, $p < 0.001$). La expresión elevada de SOCS3 mRNA en sujetos con obesidad concuerda con lo que se ha reportado previamente (Ghanim et al., 2007; Terán-Cabanillas et al., 2013). Con respecto a leptina, se ha establecido que el punto de corte para definir la normoleptinemia es < 15 ng/mL (Solano et al., 2009; Askari et al., 2010). Datos previos en Estados Unidos, han reportado que las concentraciones basales en sujetos sin obesidad (IMC < 25 kg/m²) son de 7.5 ± 9.3 ng/mL y en sujetos con obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) de 31.3 ± 24.1 ng/ml (Considine et al., 1996). Nuestros resultados concuerdan con lo reportado por Askari y Cols. (2010), donde encontraron que las concentraciones de leptina en sujetos sin obesidad fueron 5.35 ± 0.87 ng/mL, sin obesidad/hiperleptinemia (IMC < 27 kg/m²) de 18.2 ± 2.22 ng/mL y en sujetos con sobrepeso u obesidad/hiperleptinemia (IMC ≥ 27 kg/m²) de 33.5 ± 4.80 ng/mL. Por lo tanto, nuestro estudio apoya los hallazgos previos en los que se ha reportado que la presencia de obesidad se asocia con una mayor expresión de SOCS3 mRNA e hiperleptinemia en comparación con sujetos sin obesidad. Esto es debido a una inflamación crónica causada por la endotoxemia metabólica y respuesta inflamatoria. También, se observó que en los sujetos sin obesidad se tiene una

transición sobre una posible inflamación aguda que se pudiera desencadenar con el transcurso del tiempo y un mayor riesgo de padecer obesidad por hiperleptinemia y consumo de energía.

Al analizar la asociación del DII con la endotoxemia y respuesta inflamatoria, es interesante que en el grupo de participantes sin obesidad, no se encontraron diferencias en los marcadores de señalización e inflamación seleccionados (SOCS3 mRNA, TLR4 mRNA, LPS, LBP, leptina e IL-6). En cambio, en el grupo con obesidad se encontró diferencias significativas con asociación positiva entre el DII categórico y las concentraciones de LBP, en los modelos ajustados por sexo, edad y consumo de energía ($\beta=10.32$, $p=0.04$) y además por %GC ($\beta=10.09$, $p=0.05$). Al incluir a todos los voluntarios en el análisis de regresión múltiple, encontramos que pasar de una dieta antiinflamatoria a una proinflamatoria incrementa positivamente las concentraciones de leptina hasta 13.23 puntos porcentuales, en los modelos obtenidos ($p=0.05$). Estos resultados nos permiten concluir, al menos en parte, que las dietas proinflamatorias ($DII>0$) aumentan el riesgo de endotoxemia metabólica (LPS circulante) y sus concomitantes efectos, tales como el aumento en el riesgo de hiperleptinemia mediado por SOCS3. A nuestro conocimiento, en este trabajo se utiliza el DII por primera vez en México en relación con la obesidad, por lo que no existen datos previos para comparar. Incluso, no se ha relacionado el DII con la endotoxemia metabólica e hiperleptinemia, pero sí con la respuesta inflamatoria. En la respuesta inflamatoria, nosotros no encontramos asociación del DII con las concentraciones en suero de IL-6, en contraste con estudios previos en los que sí han encontrado asociación positiva entre el valor del DII con la producción de IL-6. En un estudio realizado en Australia en sujetos con asma, encontraron que el DII estaba asociado positivamente con las concentraciones de IL-6 en plasma ($\beta=0.13$, IC 95%: 0.05, 0.21; $p=0.002$) (Wood et al., 2015). Mientras que en un estudio realizado en Bélgica en sujetos con y sin obesidad, encontraron que existe una asociación positiva del DII con las concentraciones de IL-6 (>1.6 pg/mL) (RM: 1.19, IC 95%: 1.04-1.36) (Shivappa et al., 2015b). Encontramos que

el consumo de energía es esencial para definir si las dietas son pro o antiinflamatorias, su influencia radica en el DII. Debido a que en ambos grupos resultaron dietas hipercalóricas, se ajustaron los modelos por consumo de energía. Las principales limitaciones de nuestro estudio fueron el tamaño de muestra y que no se incluyeron 14 parámetros de los 45 propuestos en el diseño original para el cálculo del DII y que pudieran contribuir de manera importante al potencial antiinflamatorio de la dieta, como son los flavonoides (antocianinas, flavonoles, flavan-3-oles, flavonas, isoflavonas, flavanonas) y eugenol, así como extractos de plantas (jengibre, azafrán, cúrcuma, orégano, pimienta, romero), y té negro o verde (Shivappa et al., 2014a). Esto fue debido a que no se incluyeron en el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y no se cuenta con la cuantificación de los mismos en las tablas de alimentos regionales. Con la inclusión de estos parámetros de alimentos y nutrientes, se tendría una puntuación del DII más precisa del potencial inflamatorio de la dieta. Las fortalezas de este estudio son la utilización de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos previamente validado (Quizán, 2000 modificado por Guillot, 2012), el análisis de marcadores inflamatorios relacionados a la dieta mediante el DII obtenido (que evalúa la asociación dieta-inflamación de información científica previa) y los criterios de inclusión para diferenciar los sujetos con y sin obesidad.

VII. CONCLUSIÓN

En concordancia con la literatura revisada, se encontró que los sujetos con obesidad tienen una inflamación crónica que está caracterizada por una endotoxemia metabólica, respuesta inflamatoria e hiperleptinemia. Los sujetos sin obesidad presentan una inflamación aguda que con el transcurso del tiempo puede desencadenar el riesgo de obesidad. Encontramos que en ambos grupos de estudio, las dietas fueron hipercalóricas y consideradas proinflamatorias en población sonoreense. El potencial inflamatorio de la dieta, medido con el DII mostró una asociación positiva con las concentraciones de LBP en sujetos con obesidad, y con leptina en todos los voluntarios. Al ser ambas dietas proinflamatorias y teniendo características de un patrón de dieta occidental, es preocupante la situación actual, ya que existe un riesgo de desarrollar la obesidad en sujetos que actualmente no la presentan. Estos resultados pudieran ayudar a proponer el DII como una nueva herramienta para el diagnóstico del potencial inflamatorio de la dieta y su posible efecto en el desarrollo de la obesidad en México. Se requieren más estudios epidemiológicos en el país que aporten evidencia suficiente para ayudar a orientar a la población, sobre la importancia de reducir el potencial inflamatorio de la dieta para prevenir riesgo de obesidad y enfermedades crónicas degenerativas.

VIII. REFERENCIAS

Ahmad R., Al-Mass A., Atizado V., Al-Hubail A., Al-Ghimlas F., Al-Arouj M., Bennakhi A., Dermime S. and Behbehani K. 2012. Elevated expression of the toll like receptors 2 and 4 in obese individuals: its significance for obesity-induced inflammation. *J Inflamm.* 9(1):48.

Andersen C.J., Lee J.Y., Blesso C.N., Carr T.P. and Fernandez M.L. 2014. Egg intake during carbohydrate restriction alters peripheral blood mononuclear cell Inflammation and cholesterol homeostasis in metabolic syndrome. *Nutrients.* 6(7): 2650-2667.

Askari H., Tykodi G., Liu J. and Dagogo-Jack S. 2010. Fasting plasma leptin level is a surrogate measure of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(8):3836-3843.

Barbaresko J., Koch M., Schulze M.B. and Nöthlings U. 2013. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev.* 71(8):511-527.

Barquera S., Campos-Nonato I., Hernandez-Barrera L., Flores M., Durazo-Arvizu R., Kanter R. and Rivera J.A. 2009. Obesity and central adiposity in Mexican adults: results from the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública Mex.* 51(4): S595-S603.

Barquera S., Campos-Nonato I., Hernández-Barrera L., Pedroza-Tobias A. and Rivera-Dommarco J.A. 2013. Prevalence of obesity in Mexican adults, ENSANUT 2012. *Salud Pública Mex.* 55(2): S151-S160.

Beutler B.A. 2009. TLRs and innate immunity. *Blood.* 113(7):1399-1407.

Bjorbeak C., El-Haschimi K., Frantz J.D. and Flier J.S. 1999. The Role of SOCS-3 in Leptin Signaling and Leptin Resistance. *J Biol Chem.* 274(42): 30059-30065.

Black M.H., Watanabe R.H., Trigo E., Takayanagi M., Lawrence J.M., Buchanan T.A. and Xiang A.H. 2013. High-fat diet is associated with obesity-mediated insulin resistance and β -cell dysfunction in Mexican Americans. *J Nutr.* 143(4): 479-485.

Caire-Juvera G., Ortega M.I., Casanueva E. et al. 2007. Food components and dietary patterns of two different groups of Mexican lactating women. *J Am Coll Nutr.* 26(2): 156-162.

Calder P.C., Ahluwalia N., Brouns F., Bautleret T., Buetler T, Clement K., Cunningham K., Esposito K., Jönsson L.S., Kolb H., Lansink M., Marcos A., Margioris A., Matusheski N., Nordmann H., O'Brien J., Pugliese G, Rizkalla S., Schalkwijk C., Tuomilehto J., Wärnberg J., Watzl B. and Winklhofer-Roob B.M. 2011. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr.* 106(3):S5-S78.

Campos-Nonato I., Hernández-Barrera L., Rojas-Martínez R., Pedroza-Tobias A., Medina-García C. and Barquera S. 2013. Hipertensión arterial: prevalencia, diagnóstico oportuno, control y tendencias en adultos mexicanos. *Salud Pública Mex.* 55(2): S144-S150.

Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C., Waget A., Neyrinck A.M., Delzenne N.M. and Burcelin R. 2008. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 57(6):1470-1481

Cani P.D., Amar J. and Iglesias M.A. 2007. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 56(7):1761-1772.

Cani P.D., Possemiers S. and Van de Wiele T. 2009. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut.* 58(8): 1091-1103.

Cavicchia P.P., Steck S.E. and Hurley T.G. 2009. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C- reactive protein. *J Nutr.* 139(12): 2365-2372.

Centritto F., Iacoviello L. and di Giuseppe R. 2009. Dietary patterns, cardiovascular risk factors and C-reactive protein in a healthy Italian population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 19(10):697-706.

Chomczynski P. and Sacchi N. 2006. The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction: twenty-something years on. *Nat Protoc.* 1(2): 581-585.

Compher C. 2006. The nutrition transition in American Indians. *J Transcult Nurs.* 17(3): 217-223.

Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W., Nyce M.R., Ohannesian J.P., Marco C.C., McKee L.J., Bauer T.L. and Caro J.F. 1996. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 334(5):292-295.

De Lartigue G., Barbier de la Serre C. and Espero E. 2011. Diet-induced obesity leads to the development of leptin resistance in vagal afferent neurons. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 301(1): E187-195.

De Luca C., Kowalski T.J., Zhang Y., Elmquist J.K., Lee C., Kilimann M.W., Ludwig T., Liu S.M. and Chua S.C. Jr. 2005. Complete rescue of obesity, diabetes, and infertility in db/db mice by neuron-specific LEPR-B transgenes. *J Clin Invest.* 115(12): 3484-3493.

Delzenne N.M. and Cani P.D. 2011. Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition. *Annu Rev Nutr.* 31: 15-31.

Denova-Gutiérrez E., Castañón S., Talavera J.O., Gallegos-Carrillo K., Flores M., Dosamantes-Carrasco D., Willett W.C. and Salmerón J. 2010. Dietary patterns are associated with metabolic syndrome in an urban Mexican population. *J Nutr.* 140(10): 1855-1863.

Denova-Gutiérrez E., Castañón S., Talavera J.O., Flores M., Macías N., Rodríguez-Ramírez S., Flores Y.N. and Salmerón J. 2011. Dietary patterns are associated with different indexes of adiposity and obesity in an urban Mexican population. *J Nutr.* 141(5): 921-927.

Deopurkar R., Ghanim H., Friedman J., Abuaysheh S., Sia C.L., Mohanty P., Viswanathan P., Chaudhuri A. and Dandona P. 2010. Differential effects of cream, glucose, and orange juice on inflammation, endotoxin, and the expression of toll-like receptor-4 and suppressor of cytokine signaling-3. *Diabetes Care.* 33(5): 991-997.

Eilat-Adar S., Mete M., Fretts A., Handeland V., Lee ET., Loria C., Xu J., Yeh J. and Howard B.V. 2013. Dietary patterns and their association with cardiovascular risk factors in a population undergoing lifestyle changes: the strong heart study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 23(6): 528-535.

Ernst M.B., Wunderlich C.M., Hess S., Paehler M., Mesaros A., Koralov S.B., Kleinridders A., Husch A., Münzberg H., Hampel B., Alber J., Kloppenburg P., Brüning J.C. and Wunderlich F.T. 2009. Enhanced Stat3 activation in POMC neurons provokes negative feedback inhibition of leptin and insulin signaling in obesity. *J Neurosci.* 29(37): 11582-11593.

Terán-Cabanillas E., Montalvo-Corral M., Caire-Juvera G., Moya-Camarena S.Y. and Hernández J. 2013. Decreased interferon- α and interferon- β production in obesity and expression of suppressor of cytokine signaling. *Nutrition.* 29(1):207-212.

Esmailzadeh A., Kimiagar M., Mehrabi Y., Azadbakht L., Hu F.B. and Willett W.C. 2007. Dietary Patterns and Markers of Systemic Inflammation among Iranian Women. *J Nutr.* 137(4): 992–998.

FAO/OMS/UNU 1985. Nutrition Meeting Report. Series num. 724. Energy and protein requirement; Report of joint FAO/OMS/UNU expert consultation. Ginebra.

FAO/WHO/ONU 2001. Human energy requirements: report of a joint FAO/WHO/ONU expert consultation. Rome, 35-38.

Fei H., Okano H.J., Li C., Lee G.H., Zhao C., Darnell R. and Friedman J.M. 1997. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 94(13): 7001-7005.

Friedman J.M. and Halaas J.L. 1998. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 395(6704): 763-770.

Fung T.T., McCullough M.L., Newby P.K., Manson J.E., Meigs J.B., Rifai N., Willett W.C. and Hu F.B. 2005. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 82 (1):163-173.

Galland L. 2010. Diet and inflammation. *Nutr Clin Pract.* 25(6):634-640.

Gamber K.M., Huo L., Ha S., Hairston J.E., Greeley S. and Bjørbaek C. 2012. Over-expression of leptin receptors in hypothalamic POMC neurons increases susceptibility to diet-induced obesity. *PloS ONE.* 7(1): e30485.

Ghanim H., Abuaysheh S., Sia C.L., Korzeniewski K., Chaudhuri A., Fernandez-Real J.M. and Dandona P. 2009. Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of toll-like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells after a high-fat, high-carbohydrate meal. *Diabetes Care.* 32(12): 2281-2287.

Ghanim H., Aljada A., Daoud N., Deopurkar R., Chaudhuri A. and Dandona P. 2007. Role of inflammatory mediators in the suppression of insulin receptor phosphorylation in circulating mononuclear cells of obese subjects. *Diabetologia*. 50(2):278-285.

Ghanim H., Aljada A., Hofmeyer D., Syed T., Mohanty P. and Dandona P. 2004. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation*. 110(12): 1564-1571.

Ghoshal S., Witta J., Zhong J., de Villiers W. and Eckhardt E. 2009. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res*. 50(1):90-97.

González-Martínez K.A. 2016. Asociación de la composición bacteriana de la microbiota intestinal con los componentes de la dieta y la presencia de obesidad en adultos. Tesis de grado de maestría. Hermosillo, Sonora. CIAD.

González-Quintela A., Alonso M., Campos J., Vizcaino L., Loidi L. and Gude F. 2013. Determinants of serum concentrations of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) in the adult population: the role of obesity. *PLoS One*. 8(1):e54600.

Grijalva M.I., Caire G., Sánchez A. y Valencia M. 1995. Composición química, fibra dietética y contenido de minerales en los alimentos de consumo frecuente en el Noroeste de México. *Arch Latinoam Nutr*. 45(2): 145-150.

Guillot-Sánchez E. 2012. Contenido de ácidos grasos trans en tejido adiposo subcutáneo y visceral como factor de riesgo cardiovascular y diabetes mellitus. Tesis de grado de maestría. Hermosillo, Sonora. CIAD.

Gutsmann T., Müller M., Carroll S.F., MacKenzie R.C., Wiese A. and Seydel U. 2001. Dual role of lipopolysaccharide (LPS)-binding protein in neutralization of LPS and enhancement of LPS-induced activation of mononuclear cells. *Infect Immun*. 69(11):6942-6950.

Haggarty P., Valencia M.E., McNeill G., Gonzales N.L., Moya S.Y., Pinelli A., Quihui L., Saucedo M.S., Esparza J., Ashton J., Milne E. and James W.P.T. 1997. Energy expenditure during heavy work and its interaction with body weight. *Br J Nutr*. 77(3), 359-373.

Haines P.S., Siega-Riz A.M. and Popkin B.M. 1999. The Diet Quality Index Revised: a measurement instrument for populations. *J Am Diet Assoc* 99(6):697–704.

Harte A.L., Varma M.C., Tripathi G., McGee K.C., Al-Daghri N.M., Al-Attas O.S., Sabico S., O'Hare J.P., Ceriello A., Saravanan P., Kumar S. and McTernan P.G. 2012. High fat intake leads to acute postprandial exposure to circulating endotoxin in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 35(2): 375-382.

Hernández-Ávila M., Gutiérrez J.P. y Reynoso-Noverón N. 2013. Diabetes mellitus en México: El estado de la epidemia. *Salud Pública Mex*. 55(2): S129-S136.

Huang S., Chen M., Li L., He M., Hu D., Zhang X., Li J., Tanguay R.M., Feng J., Cheng L., Zeng H., Dai X., Deng Q., Hu F.B. and Wu T. 2014. Circulating MicroRNAs and the occurrence of acute myocardial infarction in Chinese populations. *Circ Cardiovasc Genet*.7(2):189-198.

Inagaki-Ohara K. and Yoshimura A. 2014. SOCS, inflammation and metabolism. *J Mol Biochem*. 3: 85-96.

Jia D., Rahbar R., Chan R.W., Lee S.M., Chan M.C., Wang B.X., Baker D.P., Sun B., Peiris J.S., Nicholls J.M. and Fish E.N. 2010. Influenza virus non-structural protein 1 (NS1) disrupts interferon signaling. *PLoS One*. 5(11): e13927.

Jialal I., Huet B.A., Kaur H., Chien A. and Devaraj S. 2012. Increased toll-like receptor activity in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 35(4):900-904.

Kallio K.A., Buhlin K., Jauhiainen M., Jauhiainen M. and Pussinen P.J. 2008. Lipopolysaccharide associates with proatherogenic lipoproteins in periodontitis patients. *Innate Immun*. 14(4): 247-253.

Kanter R. and Caballero B. 2012. Global Gender Disparities in Obesity: A Review. *Adv Nutr*. 3(4): 491-498.

Kershaw N.J., Murphy J.M., Liao N.P., Varghese L.N., Laktyushin A., Whitlock E.L., Lucet I.S., Nicola N.A. and Babon J.J. 2013. SOCS3 binds specific receptor–JAK complexes to control cytokine signaling by direct kinase inhibition. *Nat Struct Mol Biol*. 20(4): 469-476.

Kennedy E., Ohls J., Carlon S. and Fleming K. 1994. The healthy eating index final report. Alexandria, VA: Food and Nutrition Service, US Department of Agriculture.

Kim K.A., Gu W., Lee I.A., Joh E.H. and Kim D.H. 2012. High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway. *PloS one*. 7(10): e47713.

Knight Z.A., Hannan K.S., Greenberg M.L. and Friedman J.M. 2010. Hyperleptinemia is required for the development of leptin resistance. *PLoS One*. 5(6): e11376.

Lassenius M.I., Pietiläinen K.H., Kaartinen K., Pussinen P.J., Syrjänen J., Forsblom C., Pörsti I., Rissanen A., Kaprio J., Mustonen J., Groop P.H. and Lehto M. 2011. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care*. 34(8):1809-1815.

Laugerette F., Vors C., Gélouën A., Chauvin M.A., Soulage C., Lambert-Porcheron S., Peretti N., Alligier M., Burcelin R., Laville M., Vidal H. and Michalski M.C. 2011. Emulsified lipids increase endotoxemia: possible role in early postprandial low-grade inflammation. *J Nutr Biochem*. 22(1):53-59.

Leininger G.M., Jo Y.H., Leshan R.L., Louis G.W., Yang H., Barrera J.G., Wilson H., Opland D.M., Faouzi M.A., Gong Y., Jones J.C., Rhodes C.J., Chua S., Diano S., Horvath T.L., Seeley R.J., Becker J.B., Münzberg H. and Myers M.G. 2009. Leptin acts via leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding. *Cell Metab*. 10(2): 89-98

Li J., Tang Y. and Cai D. 2012. IKKbeta/NF-kappaB disrupts adult hypothalamic neural stem cells to mediate a neurodegenerative mechanism of dietary obesity and pre-diabetes. *Nature Cell Biology*. 14(10): 999-1012.

Loukoianov A., Yan L., Blechl A., Sanchez A. and Dubcovsky J. 2005. Regulation of VRN-1 vernalization genes in normal and transgenic polyploid wheat. *Plant Physiology*. 138(4): 2364–2373.

Macías N., Alemán-Mateo H., Esparza-Romero J., Valencia M.E. 2007. Body fat measurement by bioelectrical impedance and air displacement plethysmography: a cross-validation study to design bioelectrical impedance equations in Mexican adults. *Nutr J*. 6:18.

McCullough M.L., Feskanich D., Stampfer M.J., Giovannucci E.L., Rimm E.B., Hu F.B., Spiegelman D., Hunter D.J., Colditz G.A. and Willett W.C. 2002. Diet quality and major chronic disease risk in men and women: moving toward improved dietary guidance. *Am J Clin Nutr*. 76(6):1261-1271.

Meyer J., Doring A., Herder C., Roden M., Koenig W. and Thorand B. 2011. Dietary patterns, subclinical inflammation, incident coronary heart disease and mortality in middle-aged men from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Eur J Clin Nutr*. 65(7): 800-807.

Mori H., Hanada R., Hanada T., Aki D., Mashima R., Nishinakamura H., Torisu T., Chien K.R., Yasukawa H. and Yoshimura A. 2004. Socs3 deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to diet-induced obesity. *Nat Med.* 10(7): 739-743.

Mozaffarian D., Pischon T., Hankinson S.E., Rifai N., Joshipura K., Willett W.C. and Rimm E.B. 2004. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr.* 79(4):606-612.

Muccioli G.G., Naslain D., Bäckhed F., Reigstad C.S., Lambert D.M., Delzenne N.M. and Cani P.D. 2010. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol.* 6: 392.

Myles I.A. 2014. Fast food fever: reviewing the impacts of the Western diet on immunity. *Nutr J.* 13(61): 1-17.

Nanri H., Nakamura K., Hara M., Higaki Y., Imaizumi T., Taguchi N., Sakamoto T., Horita M., Shinchi K. and Tanaka K. 2011. Association between dietary pattern and serum C-reactive protein in Japanese men and women. 2011. *J Epidemiol.* 21(2):122-131.

Nanri H., Yoshida D., Yamaji T., Mizoue T., Takayanagi R. and Kono S. 2008. Dietary patterns and C-reactive protein in Japanese men and Women. *Am J Clin Nutr.* 87(5):1488-1496.

Nettleton J.A., Steffen L.M., Mayer-Davis E.J., Jenny N.S., Jiang R., Herrington D.M. and Jacobs D.R. 2006. Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammation and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr.* 83(6):1369-1379.

Neufcourt L., Assmann K.E., Fezeu L.K., Touvier M., Graffouillère L., Shivappa N., Hébert J.R., Wirth M.D., Hercberg S., Galan P., Julia C. and Kesse-Guyot E. 2016. Prospective association between the dietary Inflammatory Index and cardiovascular diseases in the SUPplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants (SU.VI.MAX) cohort. *J Am Heart Assoc.* 5(3):e002735.

Olofsson L.E., Unger E.K., Cheung C.C. and Xu A.W. 2013. Modulation of AgRP neuronal function by SOCS3 as an initiating event in diet-induced hypothalamic leptin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 110(8): E697-706.

Park H.S., Park J.Y. and Yu R. 2005. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract.* 69(1):29-35.

Pendyala S., Walker J.M. and Holt P.R. 2012. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology*. 142(5): 1100-1101.

O'Neil A., Shivappa N., Jacka F.N., Kotowicz M.A., Kibbey K., Hebert J.R., Pasco J.A. 2015. Pro-inflammatory dietary intake as a risk factor for CVD in men: a 5-year longitudinal study. *Br J Nutr*. 114(12):2074-2082.

Pounis G., Costanzo S., di Giuseppe R., de Lucia F., Santimone I., Sciarretta A., Barisciano P., Persichillo M., de Curtis A., Zito F., Di Castelnuovo A.F., Sieri S., Benedetta Donati M., de Gaetano G. and Iacoviello L. 2013. Consumption of healthy foods at different content of antioxidant vitamins and phytochemicals and metabolic risk factors for cardiovascular disease in men and women of the Moli-sani study. *Eur J Clin Nutr*. 67(2):207-213.

Quizán T. 2000. Diseño y validación de una herramienta para diagnóstico de riesgo dietario en mujeres urbanas adultas de bajo ingreso. Tesis de Maestría. Centro de investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo, Sonora, México. pp. 31-48.

Ramírez-Silva I., Villalpando S., Moreno-Saracho J.E. and Bernal-Medina D. 2011. Fatty acids intake in the Mexican population. Results of the National Nutrition Survey 2006. *Nutr Metab*. 8(1): 33-43.

Reed A.S., Unger E.K., Olofsson L.E., Piper M.L., Myers M.G. Jr and Xu A.W. 2010. Functional role of suppressor of cytokine signaling 3 upregulation in hypothalamic leptin and long term energy homeostasis. *Diabetes*. 59(4): 894-906.

Romero-Polvo A., Dénova-Gutiérrez E., Rivera-Paredes B., Castañón S., Gallegos-Carrillo K., Halley-Castillo E., Borges G., Flores M. and Salmerón J. 2012. Association between Dietary Patterns and Insulin Resistance in Mexican Children and Adolescents. *Ann Nutr Metab*. 61(2):142-150.

Ruiz-Canela M., Zazpe I., Shivappa N., Hébert JR., Sánchez-Tainta A., Corella D., Salas-Salvadó J., Fitó M., Lamuela-Raventós R.M., Rekondo J., Fernández-Crehuet J., Fiol M., Santos-Lozano J.M., Serra-Majem L., Pinto X., Martínez J.A., Ros E., Estruch R. and Martínez-González M.A. 2015. Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) trial. *Br J Nutr*. 113(6): 984-995.

Sánchez-Villegas A., Ruíz-Canela M., de la Fuente-Arrillaga C., Gea A., Shivappa N., Hébert J.R. and Martínez-González M.A. 2015. Dietary inflammatory index, cardiometabolic conditions and depression in the Seguimiento Universidad de Navarra cohort study. *Br J Nutr.* 114(9):1471-1479.

Shivappa N., Bosetti C., Zucchetto A., Montella M., Serraino D., La Vecchia C. and Hébert J.R.. 2015a. Association between dietary inflammatory index and prostate cancer among Italian men. *Br J Nutr.* 113(2):278-283.

Shivappa N., Hébert J.R., Rietzschel E.R., De Buyzere M.L., Langlois M., Debruyne E., Marcos A. and Huybrechts I. 2015b. Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. *Br J Nutr.* 113(4): 665-671.

Shivappa N., Steck S.E., Hurley T.G., Hussey J.R., Ma Y., Ockene I.S., Tabung F. and Hébert J.R. 2014b. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). *Public Health Nutr.* 17(8); 1825-1833.

Shivappa N., Steck S.E., Hurley T.G., Hussey J.R. and Hébert J.R. 2014a. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* 17(8): 1689-1696.

Solano R.L., María A., Barón C., Portillo C.Z. and Fajardo Z. 2009. Leptina e insulina sérica en adultos con sobrepeso y obesos en régimen hipocalórico con alto contenido de carbohidratos complejos. *Rev Chil Nutri.* 36(2): 129-135.

Spreadbury I. 2012. Comparison with ancestral diets suggests dense acellular carbohydrates promote an inflammatory microbiota, and may be the primary dietary cause of leptin resistance and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 5: 175-189.

Sun L., Yu Z., Ye X., Zou S., Li H., Yu D., Wu H., Chen Y., Dore J., Clément K., Hu F.B. and Lin X. 2010. A marker of endotoxemia is associated with obesity and related metabolic disorders in apparently healthy chinese. *Diabetes Care.* 33(9):1925-1932.

Trichopoulou A., Costacou T., Bamia C. and Trichopoulos D. 2003. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 348(26):2599–2608.

Valencia M.E., Hoyos L.C. y Ballesteros M. 1998. La dieta en Sonora: canasta de consumo de alimentos. *Estudios Sociales VIII.* 15: 11-39.

Velloso L.A. and Schwartz M.W. 2011. Altered hypothalamic function in diet-induced obesity. *Int J Obes.* 35(12): 1455-1465

Yoshimura A., Suzuki M., Sakaguchi R., Hanada T. and Yasukawa H. 2012. SOCS, inflammation, and autoimmunity. *Front Immunol.* 3: 1-9.

Vaure C. and Liu Y. 2014. A Comparative Review of Toll-Like Receptor 4 Expression and Functionality in Different Animal Species. *Frontiers in Immunology.* 5(316):1-15.

Vissers L.E., Waller M.A., van der Schouw Y.T., Hebert J.R., Shivappa N., Schoenaker D.A. and Mishra G.D. 2016. The relationship between the dietary inflammatory index and risk of total cardiovascular disease, ischemic heart disease and cerebrovascular disease: Findings from an Australian population-based prospective cohort study of women. *Atherosclerosis.* S0021-9150(16):31230-31238.

Wang Q.S., Xiang Y., Cui Y.L., Lin K.M. and Zhang X.F. 2012. Dietary blue pigments derived from genipin, attenuate inflammation by inhibiting lps-induced inos and cox-2 expression via the nf-kb inactivation. *PLoS ONE,* 7(3), e34122.

Wirth M.D., Shivappa N., Steck S.E., Hurley T.G. and Hébert J.R. 2015. The dietary inflammatory index is associated with colorectal cancer in the National Institutes of Health-American Association of Retired Persons Diet and Health Study. *Br J Nutr.* 113(11):1819-1827.

Wood L. G., Shivappa N., Berthon B.S., Gibson P.G. and Hebert J.R. 2015. Dietary inflammatory index is related to asthma risk, lung function and systemic inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy.* 45(1): 177–183.

World Health Organization 2016. Global database on Body Mass Index. Available from: www.who.int.

World Health Organization 2008. Waist circumference and waist-hip ratio: report of the WHO expert consultation. Geneva, 8-11.

Wurfel M.M., Hailman E. and Wright S.D. 1995. Soluble CD14 acts as a shuttle in the neutralization of lipopolysaccharide (LPS) by LPS-binding protein and reconstituted high density lipoprotein. *J Exp Med.* 181(5), 1743–1754.

Zamora-Ros R., Shivappa N., Steck S.E. Canzian F., Landi S., Alonso M.H., Hébert J.R. and Moreno V. 2015. Dietary inflammatory index and inflammatory gene interactions in relation to colorectal cancer risk in the Bellvitge colorectal cancer case–control study. *Genes Nutr.* 10(1): 447.

Zhang X., Zhang G., Zhang H., Karin M., Bai H. and Cai D. 2008. Hypothalamic IKKbeta/NF-kappaB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell*. 135(1): 61-73.

Zhou Y. and Rui L. 2013. Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med*. 7(2): 207-222.

Tabla de parámetros de alimentos y nutrientes diseñada por Shivappa et al., (2014a)

Parámetro de alimento o nutriente	Puntuación del efecto inflamatorio	Media global de consumo (Unidades/día)	DE	Seleccionados en nuestro estudio
Alcohol (g)	-0.278	13.98	3.72	X
Vitamina B12 (µg)	0.106	5.15	2.7	X
Vitamina B6 (mg)	-0.365	1.47	0.74	X
Beta-caroteno (µg)	-0.584	3718	1720	X
Cafeína (g)	-0.11	8.05	6.67	X
Carbohidratos (g)	0.097	272.2	40	X
Colesterol (mg)	0.11	279.2	51.2	X
Energía (kcal)	0.18	2056	338	X
Eugenol (mg)	-0.14	0.01	0.08	
Grasas (g)	0.298	71.4	19.4	X
Fibra (g)	-0.663	18.8	4.9	X
Ácido fólico (µg)	-0.19	273	70.7	X
Ajo (g)	-0.412	4.35	2.9	X
Gengibre (g)	-0.453	59	63.2	
Hierro (mg)	0.032	13.35	3.71	X
Magnesio (mg)	-0.484	310.1	139.4	X
Grasas monoinsaturadas (g)	-0.009	27	6.1	X
Niacina (mg)	-0.246	25.9	11.77	X
Grasas omega 3 (g)	-0.436	1.06	1.06	X
Grasas omega 6 (g)	-0.159	10.8	7.5	X
Cebolla (g)	-0.301	35.9	18.4	X
Proteínas (g)	0.021	79.4	13.9	X
Grasas poliinsaturadas (g)	-0.337	13.88	3.76	X
Riboflavina (mg)	-0.068	1.7	0.79	X
Azafrán (g)	-0.14	0.37	1.78	
Grasas saturadas (g)	0.373	28.6	8	X
Selenio (µg)	-0.191	67	25.1	X
Tiamina (mg)	-0.098	1.7	0.66	X
Grasas tran (g)	0.229	3.15	3.75	X
Cúrcuma (mg)	-0.785	533.6	754.3	
Vitamina A (ER)	-0.401	983.9	518.6	X
Vitamina C (mg)	-0.424	118.2	43.46	X
Vitamina D (µg)	-0.446	6.26	2.21	X
Vitamina E (mg)	-0.419	8.73	1.49	X
Zinc (mg)	-0.313	9.84	2.19	X
Té verde o negro (g)	-0.536	1.69	1.53	
Flavan-3-oles (mg)	-0.415	95.8	85.9	
Flavonas (mg)	-0.616	1.55	0.07	
Flavonoles (mg)	-0.467	17.7	6.79	
, Flavononas (mg)	-0.25	11.7	3.82	
Antocianinas (mg)	-0.131	18.05	21.14	
Isoflavonas (mg)	-0.593	1.2	0.2	
Pimienta (g)	-0.131	10	7.07	
Orégano (mg)	-0.102	0.33	0.99	
Romero (mg)	-0.013	1	15	

ER= Equivalentes de retinol.