UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: ESTRATEGIAS BIOLÓGICAS EN EL ÁREA FARMACÉUTICA

"RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE ADIPOCINAS, PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y LA INGESTA DE NUTRIENTES EN JÓVENES UNIVERSITARIOS"

IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA

QFB. PEDRO ANTONIO REYES CASTILLO MATRÍCULA:2152800329

COMITÉ TUTORIAL

COTUTOR: DR. LINO MAYORGA REYES

COTUTOR: DR. EDGAR TORRES MARAVILLA

ASESORA: DRA. RAQUEL GONZÁLEZ VÁZQUEZ

JUNIO, 2017

"RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE ADIPOCINAS, LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y LA INGESTA DE NUTRIENTES EN JÓVENES UNIVERSITARIOS"

Visto Bueno de Comité Tutoral

JAMA
Cotutor: Dr. Lino Mayorga Reyes Cotutor: Dr. Edgar Torres Maravilla
Asesora: Dra. Raquel González Vázquez
QFB. Pedro Antonio Reyes Castillo

Matricula: 2152800329

RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE ADIPOCINAS, LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y LA INGESTA DE NUTRIENTES EN JÓVENES UNIVERSITARIOS

	Jurado del Examen de Grado
_	
	Presidente: Dr. Alfonso Salgado Aguayo
_	
voca	al: Dra. María Eugenia de la Torre Hernández
_	Secretario: Dr. Lino Mavorga Reves

RESUMEN

La obesidad es la acumulación excesiva de tejido adiposo que afecta la salud. El tejido adiposo se encarga de almacenar energía y secretar adipocinas, moléculas cuya función es regular el apetito, el equilibrio energético, la disposición de la grasa, la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de los lípidos, la inmunidad, la sensibilidad a la insulina, la angiogénesis, los procesos de inflamación y la presión arterial. Debido a que las adipocinas intervienen en múltiples funciones biológicas, se han empezado a considerar como blancos terapéuticos para tratar la obesidad y otros padecimientos metabólicos. Por otro lado, para poder establecer un estado de sobrepeso u obesidad, la OMS recomienda el Índice de Masa Corporal (IMC) como una medida simple. Sin embargo, los valores pueden sobreestimar la distribución de grasa y alterar su asociación con factores de riesgo para la salud. Por ello, es necesario incluir parámetros como: el porcentaje de cuerpo graso (PCG), el área de grasa visceral (AGV), la masa muscular esquelética (MME), el contenido mineral de hueso (CMH), la circunferencia de cintura (CC), el índice cintura-cadera (ICC) y el índice cintura-talla (ICT) para establecer una condición nutricional adecuada. El objetivo de este estudio fue correlacionar las adipocinas con las medidas antropométricas y la dieta, en una población de jóvenes adultos universitarios de México. En particular se evaluaron las relaciones que existen entre los ácidos grasos de cadena corta, la ingesta de nutrientes, parámetros antropométricos, bioquímicos e índice como cintura-cadera, cintura-talla y el de resistencia a la insulina (HOMA-IR), con respecto a los niveles de leptina, insulina, IL-6, IL-8, TNFa, MCP-1, HGF Y NGF en una población de jóvenes universitarios. En este estudio se encontró que los niveles de marcadores inflamatorios tales como IL-6, leptina e insulina en la población podrían estar relacionados con una ingesta de lípidos y que el uso de indicadores tales como ICC, ICT, vLDL y HOMA-IR fueron herramientas útiles en la determinación del riesgo para la salud. Además, a lo largo del trabajo, se obtuvieron muestras para identificar el tipo de microbiota intestinal de cada grupo; sin embargo, el análisis metagenómico no está concluido por lo que no se incluyen esos resultados en el presente trabajo, cuando se obtengan, estos resultados nos servirán para complementar la información que aquí se presenta y contar con una mejor descripción del estado de salud de los individuos, conocer cómo todos los

factores abordados intervienen en la obesidad y, quizá, se pueda utilizar esta información para generar estrategias de prevención.

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

A la Maestría en Ciencias Farmacéuticas perteneciente al padrón de Posgrados de Calidad de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco; al Laboratorio de Biotecnología del Departamento de Sistemas Biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco; al laboratorio de Nutrición, Composición Corporal y Gasto Energético del Departamento de Atención a la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco y al Laboratorio de Enfermedades Reumáticas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

Este trabajo fue apoyado por el programa de becas del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) y por el programa de beca de movilidad al extranjero.

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

Le doy gracias a mi madre y mis hermanos, por apoyarme incondicionalmente, por inculcarme valores que me han hecho ser mejor persona y por ser el mejor ejemplo a seguir.

A mis amigos por confiar, creer e impulsarme a seguir adelante y hacer de esta maestría una etapa satisfactoria llena de vivencias inolvidables.

Agradezco la confianza, apoyo y dedicación de tiempo a mi Comité Tutoral. Por haber compartido conmigo sus conocimientos y sobre todo su amistad.

INDICE DE CONTENIDO

İr	ndice de tablas	. 10
Ír	ndice de figuras	. 11
Ír	ndice de ecuaciones	. 12
L	ista de abreviaturas	. 13
1	. INTRODUCCIÓN	. 14
2	MARCO DE REFERENCIA	. 16
3	B. MARCO TEÓRICO	. 18
	3.1 Obesidad	. 18
	3.2 Indicadores de la obesidad	. 18
	3.3 Indicadores antropométricos	. 19
	3.3.1 Porcentaje de Cuerpo Graso (PCG)	. 20
	3.3.2 Área de Grasa Visceral (AGV)	. 20
	3.3.3 Masa Muscular Esquelética (MME)	. 20
	3.3.4 Contenido Mineral de Hueso (CMH)	. 21
	3.4 Adipocinas	. 21
	3.4.1 Leptina	. 22
	3.4.2 Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF-α)	. 23
	3.4.3 Interleucina- 6 (IL-6)	
	3.4.4 Interleucina-8 (IL-8)	. 24
	3.4.5 Proteína Quimiotáctica de Monocitos 1 (MCP-1)	. 24
	3.4.6 Factor de Crecimiento Hepático (HGF)	. 24
	3.4.7 Factor de Crecimiento Nervioso (NGF)	. 25
	3.5 Adipocinas y parámetros bioquímicos	. 25
	3.6 Adipocinas y dieta	. 27
	3.7 Adipocinas y ácidos grasos de cadena corta	. 28
4	. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	. 30
	4.1 Pregunta de investigación	. 30
5	HIPÓTESIS	. 31
6	6. OBJETIVOS	. 32
	6.1 Objetivo general	. 32
	6.2 Objetivos específicos	.32

7. MATERIALES Y MÉTODOS	33
7.1 Población de estudio	33
7.2 Análisis antropométrico	33
7.3 Análisis de la dieta	34
7.4 Colección de las muestras	34
7.5 Análisis bioquímico	35
7.6 Análisis de adipocinas	35
7.7 Cuantificación de ácidos grasos de cadena corta	36
7.8 Análisis estadístico	36
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	38
8.1 Población de estudio	38
8.2 Análisis antropométricos	38
8.3 Análisis bioquímico	41
8.4 Análisis de adipocinas	43
8.5 Análisis dietético	48
8.6 Análisis de ácidos grasos de cadena corta	50
8.7 Correlación entre medidas antropométricas y adipocinas	51
9. CONCLUSIONES	53
10. PERPECTIVAS	54
11. REFERENCIAS	55
ANEXOS	65
Anexo I. Carta de consentimiento informado	65
Anexo II. Cuestionario de selección de sujetos	67
Anexo III. Cuestionario de frecuencia de consumo	68
Anexo IV Determinación de la diversidad microbiana	75

Índice de tablas

Tabla 1. Valores antropométricos de la población de estudio	39
Tabla 2. Valores bioquímicos de la población de estudio	42
Tabla 3. Ingesta de macronutrientes por la población de estudio	49
Tabla 4. Ingesta de grasas y otros alimentos consumida por los	
grupos de estudio	50
Tabla 5. Correlación de los valores antropométricos y los	
niveles de leptina e insulina	52

Índice de figuras

Figura 1. Representación de la selección de sujetos	38
Figura 2. Niveles de leptina en suero	43
Figura 3. Niveles de Insulina en suero	44
Figura 4. Marcadores de inflamación en suero	45
Figura 5. Factores de crecimiento en suero	47
Figura 6. Energía total consumida	48
Figura 7. Ácidos grasos de cadena corta	51

Índice de ecuaciones

Eq 1. Cálculo de IMC	18
Eq 2. Cálculo de ICC	19
Eq 3. Cálculo de ICT	19
Eq 4. Cálculo de HOMA-IR	27
Eq 5. Cálculo de vLDL	35
Eq 6. Cálculo de LDL	35

Lista de abreviaturas

IMC Índice de Masa Corporal

CC Centímetros de Cintura

ICC Índice Cintura-Cadera

ICT Índice Cintura-Talla

PCG Porcentaje de Cuerpo Graso

AGV Área de Grasa Visceral

MME Masa Muscular Esquelética

CMH Contenido Mineral de Hueso

TNF-α Factor de Necrosis Tumoral-alfa

IL-6 Interleucina-6

IL-8 Interleucina-8

MCP-1 Proteína Quimiotáctica de Monocitos 1

HGF Factor de Crecimiento Hepático

NGF Factor de Crecimiento Nervioso

INSP Instituto Nacional de Salud Pública

FFQ Cuestionario semicuantitativo de frecuencia de alimentos

HDL Lipoproteína de Alta Densidad

LDL Lipoproteína de Baja Densidad

vLDL Lipoproteína de muy Baja Densidad

AGCC Ácidos Grasos de Cadena Corta

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad se considera un problema de salud pública que afecta a una proporción significativa de la población mundial de todas las edades (Panagiotakos et al., 2005, Williams et al., 2015 y Ascher, 2016). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la obesidad como una acumulación de grasa anormal o excesiva, que puede perjudicar la salud (OMS, 2016). Estudios epidemiológicos indican una correlación positiva entre la ingesta excesiva de alimentos y la obesidad (Zou y Shao 2008, Spiegelman y Flier 2001); sin embargo, existen otros factores que contribuyen al desarrollo de la obesidad como: las condiciones ambientales, socioeconómicas, demográficas, genéticas y el tipo de microbiota intestinal de cada individuo (Williams et al., 2015). Por otra parte, la obesidad se caracteriza por un exceso de tejido adiposo y se le considera un estado de inflamación crónica de bajo grado, (Van Grail et al., 2006; Blancas-Flores et al., 2010). El tejido adiposo es un órgano metabólico y endocrino, responsable del almacenamiento de energía y es capaz de secretar adipocinas, moléculas encargadas de regular el apetito, el equilibrio energético, la disposición de la grasa, la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de los lípidos, la inmunidad, la sensibilidad a la insulina, la angiogénesis, los procesos de inflamación y la presión arterial (Coelho et al., 2013). En la actualidad, el estudio de adipocinas y el descubrimiento de éstas ha tomado gran auge; debido a sus múltiples funciones se han empezado a considerar como blancos terapéuticos para tratar la obesidad y otros padecimientos metabólicos (Raimo et al., 2015).

En personas con obesidad, se han encontrado altos niveles de leptina y marcadores inflamatorios (IL-6, TNF-α, IL-8 y MCP-1), las cuales pueden intervenir con la resistencia a la Insulina. La leptina, es una de las principales adipocinas que influyen en la regulación e ingesta de alimentos, el peso corporal y la homeostasis energética. La leptina es sintetizada y secretada por el tejido adiposo. En circulación sistémica, atraviesa la barrera hematoencefálica y se une al receptor de leptina en el hipotálamo, dando información de la reserva de energía corporal y desencadenando la expresión de neuropéptidos anorexigénicos para inhibir la ingesta de alimentos (Klok *et al.*, 2007, Myers *et al.*, 2008). La concentración de leptina es variable, aumenta en relación con el aumento del tejido adiposo y varía

de acuerdo al género. Sin embargo, estudios muestran que la concentración de leptina puede ser modificada por la ingesta de nutrientes (Chopra *et al.*, 2014; Vasselli, 2012).

En cuanto a IL-6 y TNF-α, son marcadores pro-inflamatorios que están relacionados con la obesidad. IL-6 influye en el peso corporal, inhibe la lipoproteína lipasa, aumenta la glucosa y la sensibilidad a la insulina (Coelho *et al.*, 2013). TNF-α contribuye a la regulación del tejido adiposo, la infiltración de macrófagos M1, suprime la expresión de adiponectina, reduce la oxidación de ácidos grasos en los hepatocitos, induce la apoptosis en adipocitos y la resistencia a la insulina (Coelho *et al.*, 2013). IL-8 y MCP-1 son quimiocinas que aumentan en la obesidad. La IL-8 tiene un impacto importante en las complicaciones de la inflamación y la obesidad; se expresa mayoritariamente en el tejido adiposo visceral y es un marcador del estrés oxidativo (Calder *et al.*, 2011; Alvehus *et al.*, 2012). MCP-1 regula la migración e infiltración de monocitos, células NK y los linfocitos T de memoria (Deshmane *et al.*, 2009).

A partir de la literatura se conoce que la ingesta de nutrientes influye directamente en el aumento de peso, por consecuencia se modifica el IMC, la grasa corporal, CC, ICC, ICT, otros parámetros antropométricos y la cantidad de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) producidos por la microbiota intestinal. En particular los ácidos grasos producidos por la fermentación de la fibra no digerible por la microbiota intestinal, pueden intervenir en los niveles de moléculas relacionadas con la inflamación, dentro de las cuales se encuentran algunas adipocinas (IL-6, IL-8, MCP-1, TNF-α y otras) (Vinolo *et al.*, 2011).

2. MARCO DE REFERENCIA

La obesidad es una epidemia a nivel mundial y se reconoce como uno de los problemas de salud pública más importantes. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), alrededor de 2 mil millones de adultos tienen sobrepeso, de los cuales 670 millones tienen obesidad y 98 millones obesidad mórbida (OMS, 2016). Por lo que, si se continúa con las tendencias actuales, se calcula que para el 2025 existan 2 700 millones de adultos con sobrepeso, más de 1 000 millones de obesos y 177 millones obesos mórbidos (World Obesity, 2015).

La OMS recomienda el Índice de Masa Corporal (IMC) como una medida epidemiológica simple y práctica para identificar personas con sobrepeso u obesidad en diferentes poblaciones y edades (Domínguez-Reyes et al., 2017; OMS, 2016). Sin embargo, se ha encontrado que los valores de IMC no pueden estimar la distribución de grasa corporal y, consecuentemente, pueden alterar su asociación con factores de riesgo para la salud. Por ello, es necesario incluir otros parámetros que permitan conocer la distribución de grasa como: el Porcentaje de Cuerpo Graso (PCG), el Área de Grasa Visceral (AGV), la Masa Muscular Esquelética (MME) y el contenido mineral de huesos (CMH). De manera que, el IMC se utiliza para identificar la condición nutricional, mientras que la Circunferencia de Cintura (CC), el Índice Cintura-Cadera (ICC) y el Índice Cintura-Talla (ICT), son empleados como indicadores de riesgo a la salud. La CC e ICC hacen referencia a la grasa acumulada en la parte central del cuerpo y un valor elevado indica un riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas relacionadas con la obesidad y riesgo para la salud, respectivamente, mientras que un valor elevado de ICT indica un riego cardiometabólico (Li et al., 2013). Sin embargo, la asociación de estos indicadores antropométricos con el riesgo de alteraciones metabólicas o cardiometabólicas varía de acuerdo al género.

Además, la obesidad se caracteriza por un estado de inflamación crónico y un aumento de tejido adiposo. El tejido adiposo es un órgano metabólico y endocrino, responsable del almacenamiento de energía y la secreción de adipocinas que incluyen hormonas, proteínas de fase aguda, citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, factores de complemento y otros (Calder *et al.*, 2011; Coelho *et al.*,

2013). Las adipocinas secretadas por los adipocitos, tienen funciones en el sistema nervioso central, el músculo, el hígado y el hueso, entre otros muchos tejidos, participando en procesos de inflamación, regulación metabólica de energía, enfermedad vascular ateroesclerótica, síndrome metabólico y cáncer.

Por tanto, los nutrientes provenientes de la dieta son un factor importante en la regulación del peso corporal, el metabolismo, la microbiota intestinal y los ácidos grasos de cadena corta (Morrison *et al.*, 2016; Chopra *et al.*, 2014). En un estado nutricional adecuado, el control de la ingesta de alimentos se lleva a cabo por péptidos orexigénicos, anorexigénicos, adipocinas e insulina, liberados en respuesta a la ingesta de alimentos y los depósitos de grasa (Sanz et al., 2009). En un estado de sobrepeso y obesidad existe un desequilibrio positivo entre la ingesta y el gasto energético, lo cual contribuye a aumentar las concentraciones de las moléculas secretadas por el tejido adiposo "adipocinas" (Konturek *et al.*, 2004).

Actualmente se conoce que la microbiota intestinal y la concentración de AGCC también contribuyen a la producción de citocinas (II-6, IL-8, MCP-1 y TNF-α), favoreciendo el desarrollo de un estado de inflamación crónica; además de estimular la secreción de leptina, intervienen en la adipogénesis, la ganancia de peso y resistencia a la insulina (Canfora *et al.*, 2015; Vinolo *et al.*, 2011).

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Obesidad

La obesidad es una enfermedad que ha crecido a nivel mundial y se reconoce como uno de los principales problemas de salud pública. En el 2016 la OMS reportó que 2 mil millones de adultos tienen sobrepeso, de los cuales 670 millones tienen obesidad y 98 millones cuentan con obesidad mórbida (OMS, 2016). En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) reportó un aumento en las cifras de sobrepeso y obesidad en mujeres y hombres adultos, con una prevalencia de 75.6% y 69.4%, respectivamente; además, también se observó un incremento del padecimiento en zonas rurales (ENSANUT, 2016). Para el 2013, la Organización Mundial de las Naciones Unidas reportó que México es el primer lugar de obesidad infantil y el segundo lugar en obesidad en adultos (OMS, 2016).

3.2 Indicadores de la obesidad

Para identificar un estado de sobrepeso u obesidad se utiliza el IMC, el cual se calcula dividiendo el peso de una persona (en kilos) por el cuadrado de su talla (en metros) (Ecuación 1).

$$IMC = \frac{peso(kg)}{talla(m^2)}$$
 Ec. (1)

De acuerdo a la OMS, los puntos de corte utilizados para evaluar esta medida fueron: delgados IMC18-24.9 kg/m²; sobrepeso IMC de 25-29.9 kg/m² y obesidad IMC \geq 30 kg/m² (OMS, 2016).

Además del IMC, existen otros indicadores de la obesidad que consideran la distribución de grasa corporal como CC y las relaciones ICC e ICT, que también se han asociado con el sobrepeso y la obesidad. El índice de CC es una determinación fácil de obtener, debido a que no es invasiva. También, se le considera un indicador de la grasa intra-abdominal o visceral (World Obesity, 2015; OMS, 2016). En la población mexicana, la escala de estimación de los riesgos para la salud para CC es de ≥112 cm para hombres y ≥88 cm para mujeres (Barquera *et al.*, 2003).

El índice ICC implica dos medidas: cintura y cadera, es un método barato y fácil de usar en poblaciones grandes; se calcula dividiendo la circunferencia de la cintura entre la de la cadera (Ecuación 2). Los puntos de corte para ICC en hombres se consideran: >0.95 alto riesgo, 0.90-0.95 moderado y <0.90 bajo; para mujeres > 0.85 alto riesgo, 0.80-0.85 moderado y <0.80 bajo (Barquera *et al.*, 2003); asimismo el ICC, se ha correlacionado con enfermedad coronaria, diabetes mellitus tipo 2 y riesgo de sufrir enfermedades cerebrovasculares (Adebamowo et al., 2015).

$$ICC = \frac{circunferencia de cintura (cm)}{circunferencia de cadera (cm)}$$
 Ec. (2)

Por otro lado, ICT es un índice alternativo de la obesidad central, se usa como indicador de riesgo cardiometabólico y se calcula dividiendo la circunferencia de la cadera entre la altura (Ecuación 3). Los puntos de corte propuestos son valores >0.5, que indican riesgo cardiometabólico (Li *et al.*, 2013).

$$ICT = \frac{circunferencia de cintura (cm)}{talla (cm)}$$
 Ec. (3)

3.3 Indicadores antropométricos

Como ya se mencionó, el IMC es utilizado para identificar personas con sobrepeso u obesidad en diferentes poblaciones y edades (Domínguez-Reyes *et al.*, 2017); sin embargo, se ha encontrado que los valores de corte del IMC pueden sobreestimar la distribución de grasa corporal y, consecuentemente, pueden alterar su asociación con factores de riesgo para la salud. Por ello, es necesario incluir otros parámetros que permitan conocer la distribución de grasa como el Porcentaje de Cuerpo Graso (PCG), el Área de Grasa Visceral (AGV), la Masa Muscular Esquelética (MME) y el Contenido Mineral de Huesos (CMH).

3.3.1 Porcentaje de Cuerpo Graso (PCG)

La distribución de la grasa corporal se puede determinar por diversos métodos como tomografía computarizada y resonancia magnética; sin embargo, aunque son equipos muy precisos, su costo es muy elevado y se requiere de personal capacitado. Por ello, se emplea el Análisis de Impedancia Bioeléctrica (BIA), debido a que es un método simple, económico, no invasivo y con un buen desempeño en la distribución de la grasa corporal (Feliciano-Pereira *et al.*, 2015). Los valores normales de PCG son 15% y 23% para hombres y mujeres, respectivamente; se considera que los individuos con un PCG mayor al rango estándar, tienen un alto nivel de grasa corporal (InBody, 2016)

3.3.2 Área de Grasa Visceral (AGV)

La grasa visceral es la grasa que se encuentra en la zona del abdomen y rodea los órganos internos que allí se encuentran, está asociada con el riesgo de desarrollar enfermedades. Una acumulación excesiva de grasa visceral puede contribuir al aumento del riesgo de padecer diabetes, enfermedades cardíacas, hipertensión, trastornos ortopédicos, incapacidad para realizar trabajo físico, enfermedad renal, dislipidemia y disfunción respiratoria (Gónzalez-Calvo *et al.*, 2011). Por ello, se recomienda mantener un nivel de grasa visceral menor a 100 para minimizar los riesgos para la salud asociados con el exceso de grasa visceral (Barquera *et al.*, 2003).

3.3.3 Masa Muscular Esquelética (MME)

La masa muscular esquelética se puede medir a través de varios métodos que incluyen absorción dual de rayos X (DXA), análisis de impedancia bioeléctrica (BIA), tomografía computarizada y resonancia magnética. Entre ellos, DXA y BIA son los que más se utilizan por su bajo costo y menor riesgo de uso; además de proporcionar valores de masa muscular total (Kim *et al.*, 2016).

El rango normal de MME es del 90-110% y representa el 30-40 % del peso corporal total. Un número por encima indica un cambio en el músculo, como resultado del aumento del ejercicio y las modificaciones de la dieta (InBody, 2016).

3.3.4 Contenido Mineral de Hueso (CMH)

Para la evaluación del contenido mineral en el cuerpo, a menudo se prefieren las mediciones DXA debido a su alta precisión y exactitud (Kehayias et al., 1993). Sin embargo, el DXA tiene desventajas para su uso en entornos clínicos, como el alto costo del equipo y la falta de acceso a los instrumentos. Para el uso clínico, el Análisis de Impedancia Bioeléctrica (BIA) se ha utilizado como un método alternativo en el análisis de poblaciones sanas. En los últimos años, el Análisis de Impedancia Bioeléctrica Multi-Frecuencia Segmentado (SMF-BIA) ha mostrado ventajas sobre el BIA de una sola frecuencia (Pietrobelli et al., 2002). El SMF-BIA es válido en la estimación de la composición corporal que incluye el contenido mineral óseo ya que utiliza al DXA como patrón de referencia (Kim y Kim, 2013). Se estima que el CMH representa aproximadamente el 80% de los minerales totales del cuerpo y también da un rango normal dependiendo de la proporción de peso y masa magra de cada persona (InBody, 2016).

3.4 Adipocinas

El aumento de la obesidad ha impulsado una intensa investigación sobre su patogénesis y sus consecuencias metabólicas. El desarrollo de la obesidad se lleva a cabo por el balance energético positivo, así como la existencia del exceso de tejido adiposo y un estado de inflamación crónica. El tejido adiposo es un órgano metabólico y endocrino, responsable del almacenamiento de energía y la secreción de moléculas biológicamente activas (adipocinas) que influyen en la regulación del apetito, procesos pro-inflamatorios, sensibilidad a la insulina y otros; entre las adipocinas se incluyen hormonas (leptina), proteínas de fase aguda, citocinas (IL-6 y Factor de Necrosis Tumoral- alfa [TNF-α]), quimiocinas (IL-8 y Proteína

Quimioatrayente de Monocitos-1 [MCP-1]), factores de crecimiento (Factor de Crecimiento Nervioso [NGF] y Factor de Crecimiento de Hepatocitos [HGF]), factores de complemento, entre otros (Calder *et al.*, 2011; Coelho *et al.*, 2013). Las adipocinas tienen funciones en el sistema nervioso central, el músculo, el hígado y el sistema óseo entre otros muchos tejidos, participando en procesos de inflamación, regulación metabólica de energía, enfermedad vascular ateroesclerótica, síndrome metabólico y cáncer (García Torres *et al.*, 2011). Es necesario mantener una cantidad adecuada de tejido adiposo para que los niveles fisiológicos de las adipocinas mantengan una homeostasis en todo el cuerpo.

3.4.1 Leptina

Es un péptido con una secuencia de 167 aminoácidos con un peso de 16 kDa. Es sintetizada y secretada por el tejido adiposo, la cantidad liberada es proporcional al tejido adiposo. Este péptido circula en la sangre y actúa regulando el balance de la energía a nivel del hipotálamo donde se expresa un receptor específico para esta proteína, el cual, provee información de la reserva de energía corporal y desencadena la expresión de neuropéptidos anorexigénicos para inhibir la ingesta de alimentos (Klok *et al.*, 2007; Myers *et al.*, 2008), aumentar el gasto de energía e influir en el metabolismo de glucosa y lípidos. Zuo *et al.*, en 2013, observaron que, en modelos animales, cuando se tiene una dieta alta en grasa se presenta hiperleptinemia, que culmina en la resistencia a la leptina, mayor consumo de alimentos y desarrollo de obesidad. En las personas con obesidad también se produce un estado patológico de resistencia a la leptina, donde se pierde cierta sensibilidad a las funciones ejercidas por la misma, agravando el padecimiento de la obesidad y aumentando el riesgo para presentar otras enfermedades metabólicas (resistencia a la insulina).

3.4.2 Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF-α)

Es una citoquina proinflamatoria, sintetizada como proteína transmembranal no glicosilada de 26 kDa; la forma circulante es un fragmento de 17 kDa que se produce por acción de una metaloproteasa llamada Enzima Convertidora de TNF-α (TACE, por sus siglas en inglés) (Ramírez Alvarado et al., 2012). El TNF-α es secretado por células del sistema inmune y por los adipocitos. Las funciones del TNF-α incluyen: la regulación del tejido adiposo, la supresión de la expresión de adiponectina, la reducción de la oxidación de ácidos grasos en los hepatocitos, la inducción de la apoptosis, la citotoxicidad, activación y diferenciación de monocitos, la inducción de la diferenciación de precursores inmaduros a monocitos, el aumento en la actividad de los macrófagos al inducir las vías del superóxido y del óxido nítrico, entre otras (Hill, 2010). También, el TNF-α tiene efectos fisiopatológicos al ser secretado en grandes cantidades en el curso de enfermedades agudas y crónicas, sepsis, infecciones e inflamaciones crónicas, cáncer y resistencia a la insulina (Coelho et al., 2013). En un estado de obesidad, aumenta la concentración de niveles séricos de TNF-α, ya que induce la activación de NF-κB, que a su vez la transcripción de diversas citocinas inflamatorias y quimiocinas, puesto que es un mediador central de la respuesta inmune (Kern et al. 2001; Ramírez Alvarado et al., 2012; Lührs et al., 2001).

3.4.3 Interleucina- 6 (IL-6)

Es un polipéptido de 185 aminoácidos, su peso molecular oscila entre 21-28 kDa dependiendo del estado de glucosilación o fosforilación (Hill, 2010). En un estado de obesidad IL-6 se encuentra en una concentración elevada y se encarga de estimular la producción de TNF-α e interleucina-1 (IL-1) (Eder *et al.*, 2009; Coelho *et al.*, 2013). Los niveles elevados se encuentran asociados con un mayor riesgo de padecer enfermedades como ateroesclerosis y diabetes (Wegner *et al.*, 2013).

3.4.4 Interleucina-8 (IL-8)

Es una qumiocina proinflamatoria secretada por macrófagos y células endoteliales, contiene 72 aminoácidos, con un peso de 8.4 kDa (Hill, 2010). Se encarga de reclutar neutrófilos y basófilos. IL-8 se encuentra implicada en la activación de neutrófilos y es liberada a partir de varios tipos de células en respuesta a la inflamación, incluyendo monocitos, macrófagos, neutrófilos y linfocitos T. IL-8, tiene un impacto importante en las complicaciones de la inflamación en un estado de obesidad, se expresa mayoritariamente en el tejido adiposo visceral y es un marcador del estrés oxidativo. Además, también se ha encontrado asociada con la resistencia a la insulina (De Luca y Olefsky, 2008).

3.4.5 Proteína Quimiotáctica de Monocitos 1 (MCP-1)

Es una quimiocina proinflamatoria compuesta por 76 aminoácidos, con un peso molecular de 13 kDa (Hill, 2010). Su principal función es regular la migración e infiltración de monocitos, células NK y los linfocitos T de memoria. Sin embargo, también puede contribuir en el desarrollo de hiperinsulinemia, alterando las funciones de los adipocitos (Panee, 2012). En un estado de obesidad, se encuentra un aumento de tejido adiposo y altos niveles de MCP-1 (Bruun et al., 2005). Estudios demuestran que en un estado de obesidad existe mayor concentración de MCP-1 en el tejido adiposo visceral y subcutáneo, en comparación con personas delgadas (Chacón *et al.*, 2007; Takahashi *et al.*, 2003).

3.4.6 Factor de Crecimiento Hepático (HGF)

Es un polipéptido lineal de 697 aminoácidos con potentes efectos angiogénicos y mitogénicos, con un peso molecular de 80 kDa (Hill, 2010). Es sintetizado por los adipocitos (Bell *et al.*, 2006; Rehman., 2003). Hiratsuka *et al.* (2005) encontraron que los niveles séricos de HGF están fuertemente asociados con componentes del síndrome metabólico. Sin embargo, también se han encontrado altos niveles de

HGF en obesidad, y la obesidad está fuertemente asociada con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cáncer (Bell *et al.*, 2006).

3.4.7 Factor de Crecimiento Nervioso (NGF)

Es una proteína con un peso molecular de 26 kDa. Es secretada principalmente por el sistema nervioso central; sin embargo, se ha demostrado que también puede ser secreta a partir de los adipocitos (Peeraully *et al.*, 2004). Su principal función es el desarrollo y supervivencia de las neuronas, además también actúa en el sistema inmunológico y endocrino (Bulló *et al.*, 2007). Sus niveles aumentan durante el estrés, inflamación, diabetes y ciertas enfermedades autoinmunes (Bonini et al., 1996). Se ha reportado que las citocinas IL-1 y TNF-α pueden incrementar la expresión de NGF (Gadient *et al.*, 1990).

3.5 Adipocinas y parámetros bioquímicos

La obesidad se caracteriza por desarrollar y desencadenar una serie de alteraciones metabólicas: dislipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a insulina e hipertensión; las cuales están asociadas con un aumento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares y diabetes. Las enfermedades cardiovasculares representan una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En México, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad en la población (INSP, 2010; Sánchez-Arias *et al.*, 2016).

Las enfermedades cardiovasculares se caracterizan por la formación de depósitos de grasa en las paredes de los vasos sanguíneos. El colesterol y los triglicéridos son moléculas que se obtienen de manera exógena a través de los alimentos y que necesitan ser transportados a través de proteínas durante el proceso de la digestión. Las lipoproteínas que se encargan de transportar éstas moléculas, son partículas complejas con un núcleo central que contiene ésteres de colesterol y triglicéridos, rodeados de colesterol libre, fosfolípidos y apolipoproteínas. Las lipoproteínas plasmáticas pueden dividirse en siete tipos, de acuerdo a su tamaño y composición

lipídica, entre los cuales destacan: quilomicrones, remanentes de quilomicrones, vLDL, IDL, LDL, HDL y Lp. En el estado obeso se han encontrado bajos niveles de colesterol HDL y altos niveles de colesterol total, colesterol LDL, colesterol vLDL y triglicéridos (Contreras-Leal y Santiago-García, 2011).

El colesterol es una molécula esteroidea formada por cuatro anillos hidrocarbonados, una cadena alifática de ocho átomos de carbono en el C-17 y un OH en el C-3. Aunque desde el punto de vista químico es un alcohol, posee propiedades físicas semejantes a las de un lípido.

Los triglicéridos son moléculas de glicerol, esterificadas con tres ácidos grasos. Se le conoce como la principal forma de almacenamiento de energía.

El colesterol HDL, es un conjunto de lipoproteínas de alta densidad, que participan en el transporte inverso del colesterol de los tejidos hacia el hígado para su excreción o reciclaje. Además, las partículas de HDL tienen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antitrombóticas y anti-apoptóticas, que también pueden contribuir a su capacidad para inhibir la aterosclerosis. Los niveles altos de HDL confieren una gran protección contra problemas cardiovasculares.

El colesterol LDL es un conjunto de lipoproteínas de baja densidad, que derivan de partículas vLDL e IDL; altamente enriquecidas en colesterol, lo transportan al endotelio arterial en donde se puede acumular y con el tiempo, llegan a obstruir el flujo sanguíneo. Los niveles altos de LDL están asociados a problemas cardiovasculares.

El colesterol vLDL se refiere a un conjunto de moléculas ricas en triglicéridos, producidas por el hígado; su tamaño varía dependiendo de la cantidad de triglicérido que transporta la partícula. Cuando aumenta la producción de triglicéridos en el hígado, las partículas de VLDL secretadas son de mayor tamaño (NOM-037-SSA2-2002, 2002; Berg *et al.*, 1976).

En un estado de obesidad existe un aumento de tejido adiposo, favoreciendo la velocidad de lipólisis. A lo largo de este proceso existe una mayor movilización y aumento de los niveles circulantes de ácidos grasos libres, IL-6 y TNF-α; estas moléculas se asocian con la resistencia a la insulina que afecta la captura,

metabolismo o almacenamiento de la glucosa por el hígado, músculo y tejido adiposo; caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre, vLDL y ácidos grasos libres. Para compensar estas alteraciones, el organismo sintetiza más insulina; sin embargo, no lleva a cabo sus funciones debido a que se interrumpe su vía de señalización (Youngren, 2007; Contreras-Leal y Santiago-García, 2011)

Para poder determinar la resistencia a la insulina, se han desarrollado varios métodos que pueden ser muy complejos como el Clamp hiperinsulinémico-euglucémico. Sin embargo, es un método muy costoso y necesita muchas consideraciones y personal altamente capacitado para realizar la medición. En otra aproximación, se han realizado mediciones más simples como el Modelo de Evaluación Homeostático (HOMA, por sus siglas en inglés), el cual toma en consideración las concentraciones basales de glucosa en sangre y de insulina en estado estacionario, a través de un modelo matemático se puede predecir la resistencia a la insulina (Ecuación 4) (Matthews *et al.*, 1985). Para la población mexicana un valor >2.3 indica un 90% de probabilidad de desarrollar resistencia a la insulina (Murguía-Romero *et al.* 2014).

$$HOMA - IR = \frac{Insulina\left(\frac{\mu U}{ml}\right) * Glucosa\left(\frac{mg}{dL}\right)}{405}$$
 Ec. (4)

Además, la Universidad de Oxford en el 2013, realizó el HOMA Calculator© (HOMA2), para estimar la función de las células beta (% B) y la sensibilidad a la insulina (% S) para un individuo a partir de la concentración de glucosa e insulina plasmáticas en ayunas (Diabetes Trial Unit, 2013).

3.6 Adipocinas y dieta

Los macronutrientes provenientes de la dieta son un factor importante en la regulación del peso corporal y el metabolismo (Chopra et al., 2014). Los componentes como las grasas y los carbohidratos se consideran como fuente y reserva de energía. Al mismo tiempo, las proteínas se encargan de suministrar aminoácidos. Estos macronutrientes, también modulan el comportamiento de la

alimentación dependiendo de la cantidad de alimentos ingeridos (Bray *et al.*, 2004; Potier *et al.*, 2009).

En un estado nutricional adecuado, el control de la ingesta de alimentos se lleva a cabo a corto y largo plazo. La regulación a corto plazo se realiza por péptidos orexigénicos, encargados de activar señales de hambre y los péptidos anorexigénicos que generan señales de saciedad. El control a largo plazo es mediado por señales provenientes del tejido adiposo (adipocinas) y el páncreas (insulina), liberadas en respuesta a la ingesta de alimentos y a los depósitos de grasa (Jung y Choi, 2014). En un estado de sobrepeso y obesidad existe un desequilibrio positivo entre la ingesta y el gasto energético, lo cual contribuye a aumentar las concentraciones de las adipocinas (Chopra *et al.*, 2014).

3.7 Adipocinas y ácidos grasos de cadena corta

Se sabe que en un estado de obesidad la concentración de adipocinas es variado y que la obesidad es una enfermedad multifactorial que involucra factores genéticos y ambientales (Davila-Torres et al., 2015). Actualmente se ha demostrado que existe una correlación entre la obesidad y la microbiota intestinal, mediante la actividad metabólica bacteriana y la capacidad que tiene de extraer energía a partir de los alimentos (Chakraborti 2015). Por consiguiente, el exceso de energía se y almacena en forma de grasas (Chakraborti 2015), favoreciendo así la producción de adipocinas. La microbiota intestinal tiene la capacidad de fermentar polisacáridos no digeribles provenientes de la dieta, produciendo Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC): ácido acético, propiónico y butírico (en una proporción 60%, 25% y 25%, respectivamente). Los AGCC, sirven como fuente de energía en las células epiteliales e intervienen en los procesos de gluconeogénesis y lipogénesis en hepatocitos, colonocitos y adipocitos. Sirven también, como moléculas de señalización que modulan los efectos antiinflamatorios, anti-tumorigénicos e intervienen en la expresión de hormonas que regulan el apetito (leptina) (Buck et al., 2008; Brestoff et al., 2013; Cruz et al., 2014; Shapiro et al., 2014). La producción de AGCC depende del tipo de microbiota que predomina en el intestino y el tipo de dieta ingerida, además de que contribuye en la producción de adipocinas, por lo que

es importante conocer la interacción de los AGCC con los niveles de adipocinas en sujetos obesos, con sobrepeso y delgados.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

4.1 Pregunta de investigación

¿Existirá una influencia de los parámetros antropométricos, alimentación y los ácidos grasos de cadena corta en la concentración de adipocinas en una población de jóvenes universitarios pertenecientes a la UAM-Xochimilco?

5 HIPÓTESIS

Si existe correlación entre la condición nutricional, los parámetros antropométricos, bioquímicos, la ingesta alimentaria y los ácidos grasos de cadena corta con la concentración de adipocinas, entonces éstas servirán como una herramienta de diagnóstico para la obesidad y enfermedades metabólicas.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Correlacionar las adipocinas con las medidas antropométricas y la dieta, en una población de jóvenes universitarios de México.

6.2 Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de consumo de alimentos en la población seleccionada.
- Caracterizar los parámetros antropométricos en la población seleccionada.
- Determinar los parámetros bioquímicos en la población seleccionada.
- Cuantificar los niveles plasmáticos de las adipocinas en la población seleccionada.
- Cuantificar los ácidos grasos de cadena corta en heces, producidos por la microbiota intestinal.
- Correlacionar la dieta, los parámetros antropométricos, los ácidos grasos de cadena corta y los niveles plasmáticos de adipocinas en la población de estudio.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Población de estudio

En este estudio, a través de pláticas informativas se invitó a participar a jóvenes adultos de 18 a 22 años de edad pertenecientes a la Unidad Universitaria Autónoma-Xochimilco (UAM-X), Ciudad de México. Los individuos que aceptaron participar firmaron un documento de consentimiento informado de acuerdo con la Declaración de Helsinki en donde se les explicaba en qué consistía el estudio y cuál sería su participación (Anexo I). De acuerdo a un cuestionario previo (Anexo II), sólo se seleccionaron a 89 sujetos, quienes cumplieron con la edad, condición de peso y los criterios de inclusión que incluyen no haber consumido antibióticos en un lapso menor a 6 meses, no ser fumadores activos, no consumir alcohol u otro tipo de drogas y en el caso de las mujeres no estar embarazadas ni lactando. No obstante, en este estudio fue necesario estratificar a la población de acuerdo a su condición nutricional, edad y género quedando una n=34. A partir de esta población se formaron tres grupos de estudio con 17 mujeres y 17 hombres, constando de 6, 5 y 6 individuos respectivamente.

7.2 Análisis antropométrico

El índice de masa corporal (IMC) fue establecido de acuerdo con la OMS (delgado ≤ 25 kg/m², sobrepeso 25-30 kg/m² y obeso ≤ 30 kg/m²) (OMS 2016) y fue determinado por impedancia Bioeléctrica Segmental de Multifrecuencia utilizando el equipo de Inbody 720 (Biospace, Seúl, Corea), para lo cual previamente se determinó la estatura con base en el plano de Frankfort con el apoyo de un estadímetro marca SECA.

Para determinar obesidad central, se midió la circunferencia de cintura (CC) a nivel de punto medio utilizando una cinta métrica marca SECA, los puntos de corte utilizados para evaluar esta medición fueron los marcados por la Secretaria de Salud-México (Barquera *et al.*, 2003) (hombres >90cm y mujeres >80cm). A partir de la circunferencia de cintura y circunferencia de cadera se calculó la proporción de cintura-cadera (ICC), utilizando los puntos de corte del Instituto Nacional de

Salud Pública (INSP): ICC >0.85 en las mujeres y >0.95 en los hombres; valores por encima indican un riesgo de desarrollar enfermedades cardiometabólicas (Li *et al.*, 2013; Barquera *et al.*, 2003).

Además, se determinó la relación cintura-talla (ICT), utilizando los puntos de corte del INSP: ICT >0.5 (Barquera., 2003), un valor por arriba indica obesidad centralizada asociada al riesgo cardiometabólico (Li *et al.*, 2013).

El Porcentaje de Grasa Corporal (PCG), el Área de Grasa Visceral (AGV), la Masa Muscular Esquelética (MME) y el Contenido Mineral de Hueso (CMH), fueron determinados utilizando el equipo Inbody 720 (Biospace, Seúl, Corea).

7.3 Análisis de la dieta

La información dietética fue registrada y evaluada por un nutricionista previamente entrenado y capacitado, usando un cuestionario semicuantitativo de alimentos (FFQ, Anexo III) elaborado y validado por el INSP (Hernández-Avila *et al.*, 2000). El cuestionario fue utilizado para determinar la ingesta total de energía, la proporción de proteínas, carbohidratos, lípidos, minerales y vitaminas en la dieta de cada individuo durante el año anterior (Denova-Gutierrez *et al.*, 2010). La estimación e interpretación de la ingesta de nutrientes se determinó mediante el software SNUT 5.0 y las tablas de composición de energía y nutrientes, desarrolladas y validadas por el INSP (Hernández-Avila *et al.*, 2000).

7.4 Colección de las muestras

Los sujetos de estudio proporcionaron una muestra sanguínea y una de materia fecal. La muestra sanguínea fue tomada en condición de ayuno de 12 h, en tubos de extracción sanguínea sin anticoagulante (Vacutainer), posteriormente se centrifugó 4000g por 10 min para obtener el suero, el cual fue almacenado a -20 $^{\circ}$ C hasta su uso. En cuanto a la muestra de materia fecal, se colectó la primera muestra del día en un contenedor aséptico; se pesaron 200 μ g y se disolvieron en 800 μ l de agua agitándose vigorosamente hasta su homogenización. Posteriormente, las

muestras se centrifugaron (14000 rpm por 15 min) y se filtraron en una membrana de acetato de celulosa con un tamaño de poro de $0.2~\mu m$, el filtrado se almacenó a $-20~^{\circ}C$ hasta su uso.

7.5 Análisis bioquímico

A partir de las muestras de suero, se realizó el análisis bioquímico que incluyó glucosa (rango normal de 60-110 mg/dL), triglicéridos (rango normal de 35-135 mg/dL en mujeres y 40-160 mg/dL en hombres), colesterol total (rango normal de ≤ 200 mg/dL) y lipoproteína de alta densidad (colesterol HDL, rango de 45-60 mg/dL en mujeres y 35-50 mg/dL en hombres). Todas las biomoléculas fueron determinadas por el Analizador Bioquímico Ikem (Kontrollab, México) con los respectivos kits de SPINREACT. Los rangos recomendados son con base en el inserto del mismo kit.

La lipoproteína de muy baja densidad (colesterol vLDL) y la lipoproteína de baja densidad (colesterol LDL) se calcularon según la Ecuación 5 y 6 respectivamente (Fridewald *et al.*, 1972). El rango normal de vLDL es de 2 a 30 mg/dL y el de LDL ≤ 200 mg/dL.

$$vLDL = \frac{Triglic\'eridos}{5.0}$$
 Ec. (5)

$$LDL = total\ c\ holesterol - HDL\ c\ holesterol - \frac{triglyceride}{5.0}$$
 Ec. (6)

7.6 Análisis de adipocinas

A partir de las muestras de suero se determinaron la leptina, el TNF-α, la IL -6, la IL-8, la MCP-1, el HGF, el NGF y la insulina. Todos los componentes se analizaron con el sistema MAGPIX® (Luminex, EE.UU.) y se sometieron a ensayo con el sistema MILLIPLEX MAP Adipokine Magnetic Bead Panel 2-Endocrine Multiplex Assay (Millipore). La tecnología MILLIPLEX MAP se basa en la tecnología xMAP de Luminex, que incluye microesferas de color con dos tintes fluorescentes. A través de concentraciones precisas de estos colorantes, se pueden crear conjuntos de 500

microesferas de poliestireno (5.6 μm) y 80 microesferas magnéticas (6.45 μm), las cuales están revestidas con anticuerpos específicos de captura para leptina, TNF-α, IL -6, IL-8, MCP-1, HGF, NGF e insulina. Una vez que la muestra es capturada por las microesferas se introduce el anticuerpo de detección biotinilado; la mezcla se deja incubar con estreptividina, para completar la reacción en la superficie. Para adquirir y analizar datos, el sistema Luminex utiliza dos métodos de detección: el primero se basa en citometría de flujo que integran láseres, óptica y procesadores de señales digitales de alta velocidad; y el segundo incluye componentes clave de captura y detección de microesferas magnéticas. Cada microesfera individual se identifica en una región espectral y el resultado de su bioensayo se cuantifica a partir de curvas estándar basándose en señales fluorescentes.

7.7 Cuantificación de ácidos grasos de cadena corta

A partir de las muestras de materia fecal se determinaron el ácido acético, el ácido propiónico y el ácido butírico, mediante el método de curva estándar. Cada curva se realizó con cinco puntos: 500, 1500, 2500, 3500 y 5000 μg/ml de estándar de ácido acético y propiónico (SIGMA) y 250, 500, 750, 1000 y 1500 μg/ml de estándar de ácido butírico (SIGMA). El análisis se realizó usando HPLC (Varian ProStar) con detector UV-VIS (Modelo 350), bomba ternaria (Modelo 240), automuestreador (Modelo 410) y horno para el control de la temperatura. Se utilizó una columna Agilent Zorbax SB-C8, 4.6 mm X 250 mm, 5 μm de diámetro a 35°C. Como fase móvil se usó buffer de fosfatos a una concentración 0.001M, pH= 2.8, más cloruro de tetraetilamonio 0.0025M: metanol en una proporción (90:10), con un flujo de 1 ml/min. El volumen de inyección fue de 20 μl y se evaluó a una longitud de onda de 210 nm.

7.8 Análisis estadístico

A través de la prueba de Kruskal-Wallis ($p \le 0,05$) se determinaron las diferencias significativas entre los datos antropométricos, bioquímicos, adipocinas y análisis dietético, estratificando los grupos de acuerdo al género, edad y condición nutricional; además, se aplicó la prueba de Dunn de comparaciones múltiples, usando la versión 5.01 del paquete estadístico GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

Las correlaciones entre los niveles de adipocinas, los parámetros antropométricos, macro y micro nutrientes se determinaron en toda la población sin estratificación; los datos fueron normalizados elevándolos al cuadrado, antes del análisis de correlación de Pearson ($p \le 0.05$), que se realizó con el mismo paquete estadístico.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.1 Población de estudio

De un total de 378 sujetos que se invitaron a participar en este estudio, se excluyeron 117 por no cumplir con los criterios de inclusión (no haber consumido antibióticos en un lapso menor a 6 meses, no ser fumadores activos, no consumir alcohol u otro tipo de drogas y en el caso de las mujeres no estar embarazadas ni lactando). De los cuales se seleccionaron 261; sin embargo, 172 sujetos abandonaron el estudio por falta de tiempo o interés quedando una población de 89 participantes. La población que aceptó participar en el estudio tuvo un rango de edad de 18-22 años. Los individuos fueron estratificados en grupos de acuerdo con su estado de nutrición determinado a partir del IMC y el ICC. Además, se parearon los sujetos de estudio de acuerdo a la edad y el género; quedando 34 participantes (Figura 1).

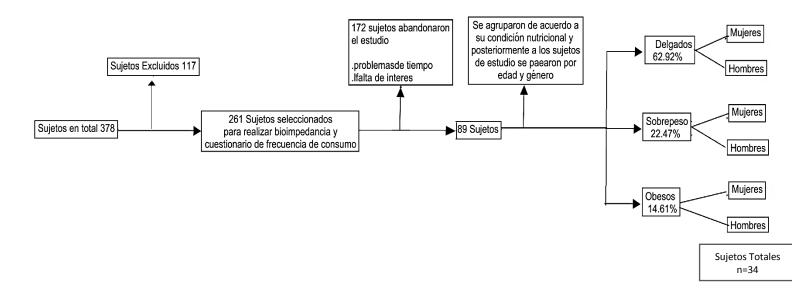


Figura 1. Proceso de selección de los individuos de estudio

8.2 Análisis antropométricos

La composición corporal de los grupos estudiados se muestra en la Tabla 1. No se encontraron diferencias significativas en la talla entre los grupos de estudio. En el caso del peso, el IMC, CC e ICT se observaron diferencias (p ≤ 0.05) entre delgados y obesos de ambos géneros, los grupos sobrepeso no mostraron diferencia significativa con respecto a ninguno de los otros grupos (Tabla 1). Además, el IMC aumentó conforme aumentó el peso (Tabla 1).

Tabla 1. Valores antropométricos de la población de estudio

		Mujeres			Hombres	
Parámetros	Delgados	Sobrepeso	Obesos	Delgados	Sobrepeso	Obesos
Talla (cm)	158±4	155±15	162±4	170±49	167±7	172±4
Peso (kg)	54±6 ^b	71±11 ^{ab}	92±16ª	63±6 ^b	80±7 ^{ab}	104±11ª
IMC (kg/m²)	21±2 ^b	28±2 ^{ab}	35±5ª	22±1 ^b	28±1 ^{ab}	35±3ª
CC (cm)	73±7 ^b	85±7 ^{ab}	102±17 ^a	79±6 ^b	92±6 ^{ab}	111±11 ^a
ICC	0.81±0.03¶	0.80±0.05 [¶]	0.86±0.06¶	0.86±0.05	0.89±0.02	0.96±0.10¶
ICT	0.46±0.04 ^b	0.53±0.04 ^{ab¶}	0.62±0.1ª¶	0.47±0.04 ^b	0.55±0.04 ^{ab¶}	0.64±0.1ª¶
PCG (%)	26±8 ^b	39±2 ^{ab}	48±4ª	15±7 ^b	23±12 ^{ab}	42±7ª
AGV (cm ²)	48±14 ^b	90±15 ^{ab}	145±42a	55±15 ^b	98±12 ^{ab}	163±30ª
MME (%)	40±6 ^b	33±1 ^{ab}	29±2ª	48±4 ^b	41±3 ^{ab}	33±4ª
CMH (kg)	2±0.2 ^b	2±0.3 ^b	3±0.6 ^a	3±0.4	3±0.4	3±0.5

IMC: Índice de masa corporal; CC: centímetros de cintura; ICC: índice cintura-cadera; ICT: Índice de cintura-talla; PCG: porcentaje de cuerpo graso; AGV: área de grasa visceral; MME: masa muscular esquelética; CMH: contenido mineral de hueso. Diferentes letras indican diferencia significativa entre los grupos de un mismo género. El símbolo ¶ indica que los valores se encontraron por encima de los puntos de corte.

Las diferencias ($p \le 0.05$) encontradas en el CC entre delgados y obesos de ambos sexos (Tabla 1) indican un riesgo a la salud en la población obesa. Con respecto al ICC, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de los dos géneros; sin embargo, con base en los puntos de corte establecidos por la

Secretaria de Salud, las mujeres delgadas y con sobrepeso mostraron bajo riesgo para la salud y las obesas mostraron riesgo moderado. En cuanto a los hombres delgados y con sobrepeso, no mostraron riesgo. No obstante, los obesos mostraron alto riesgo.

Con base en el ICT tanto el grupo de mujeres como el de hombres con sobrepeso y obesidad mostraron riesgo de desarrollar complicaciones cardiometabólicas, (Tabla 1).

Para estudiar la composición corporal de la población estudiada, se utilizaron el PCG, el AGV y la MME como indicadores de distribución de grasa, los cuales fueron diferentes ($p \le 0.05$) entre los grupos de individuos delgados y obesos en ambos géneros. Se observó un incremento en el PCG de acuerdo con el género, siendo mayor en mujeres que en hombres (26±8 y 15±7%, respectivamente). Los sujetos con sobrepeso de ambos géneros mostraron un valor de PCG y AGV intermedio entre los otros estados de nutrición (Tabla 1). Con respecto a la MME, también, se observó un incremento de acuerdo con el género, siendo mayor en hombres que en mujeres (48 ± 4 y 40 ± 6%, respectivamente).

En cuanto al CMH, las mujeres delgadas y con sobrepeso no mostraron diferencias significativas (2 ± 0.2 y 2 ± 0.3 2 ± 0.3 respectivamente); sin embargo, ambos grupos fueron diferentes con respecto al grupo obeso ($p \le 0.05$), quien fue el grupo que mostró mayor CMH (3 ± 0.6). En el grupo de hombres no se observaron diferencias significativas (Tabla 1). En general, la población de obesos mostró los valores más altos de PCG y AGV, lo que podría influir en el aumento de los riesgos de salud y metabólicos. En cuanto a la MME, se observó que, a medida que aumenta el IMC, SMM disminuyó, mientras que BFP y VFA aumentó (Tabla 1).

En este trabajo, se determinó el porcentaje de individuos que se ajustan a su rango normal de contenido mineral óseo y aquellos que se encontraron por debajo y por encima del rango normal; con respecto al CMH se encontró que el 84% de las mujeres delgadas y el 80% de las que tienen sobrepeso, mostraron una relación normal de CMH y que el 100% de las obesas mostraron una proporción más alta. En la población masculina no se encontraron diferencias significativas. Por otra parte, el 60% de los hombres delgados y con sobrepeso, mostraron una relación de

CMH normal; a pesar de no haber diferencias significativas entre los grupos de hombres, el 68% de los obesos mostraron una alta proporción de CMH. En la población de obesos, el contenido de minerales óseos aparentemente podría protegerlos del desarrollo de la enfermedad ósea, como ha sido reportado anteriormente por Andersen et al. (1997). Además, Glauber et al. (1995) propusieron que la relación entre la obesidad y el CMH se debe al efecto del peso que debería ser mayor para los huesos que soportan una carga mayor. Los resultados del presente estudio también concuerdan con Kim et al. (2014), quienes encontraron que la obesidad visceral se asocia con la futura pérdida de contenido mineral de hueso.

Finalmente, con respecto a las medidas antropométricas, se encontraron diferencias en la composición corporal entre delgados y obesos de ambos géneros (Tabla 1); sin embargo, los grupos con sobrepeso fueron un estado intermedio entre delgados y obesos, lo que puede indicar, que, si no cambian sus hábitos nutricionales y estilo de vida, en un futuro cercano tienen altas posibilidades de transformar su estado nutricional a obeso.

8.3 Análisis bioquímico

En cuanto a los valores bioquímicos es posible decir que la población aparentemente es sana, debido a que los valores bioquímicos de los grupos se encontraron dentro de los valores de referencia, a excepción de los niveles de vLDL, que se encontraron ligeramente por encima de los rangos de referencia en hombres con sobrepeso y obesos (Tabla 2).

Tabla 2. Valores bioquímicos de la población de estudio.

		Mujeres			Hombres	
Parámetro	Delgados	Sobrepeso	Obesos	Delgados	Sobrepeso	Obesos
Glucosa (mg/dL)	80±13	74±13	79±11	70±07	77±08	82±05
Triglicéridos (mg/mL)	89±40	91±45	80±46	88±41	154±62	130±60
Colesterol (mg/mL)	157 ±18 ^a	125±20 ^b	137±17 ^{ab}	149±28	155±46	144±30
HDL (mg/mL)	44±11	38±06	36±5	42±07	33±09	34±0.8
LDL (mg/mL)	95±15	68±17	86±17	89±15	91±30	79±24
vLDL (mg/mL)	18±8	19±8	16±5	18±08	31±12 [¶]	31±14 [¶]
HOMA-IR	2.4±1.3 ^{b¶}	2.2±0.9 ^{ab}	4.3±1.1 ^{a¶}	1.3±0.5 ^b	2.8±1.2 ^{ab¶}	5.0±3.1 ^{a¶}
HOMA-IR 2	1.5 ±0.7 ^b	1.5±0.6 ^b	2.7±0.6 ^{a¶}	0.86±0.3 ^b	1.8±0.8 ^{ab¶}	3±1.9 ^{a¶}
% Células beta	160±50	220±87	258±71	124±43 ^b	208±102 ^{ab}	242±117ª
% Sensibilidad a la Insulina	85±45ª	76±30 ^{ab}	39±9 ^b	116±82	71±48	47±30

HLD: colesterol de alta densidad; LDL: Colesterol de baja densidad; vLDL: colesterol de muy baja densidad; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina. Los superíndices indican diferencia significativa entre grupos. El símbolo ¶, indica que los valores se encuentran por encima de los rangos normales para la población Mexicana. Los rangos normales son: glucosa 60-110 mg/dL; triglicéridos 35-135mg/mL para mujeres, 40-160 mg/dL para hombres; colesterol total ≤200mg]/dL, HDL 40-60 mg/dL en mujeres, 35-50 mg/dL; LDL ≤200 mg/dL, vLDL 2-30 mg/dL; HOMA-IR ≤ 2.37 y HOMA2 > 1,8

Como parte del metabolismo de los lípidos, en el cuerpo humano el colesterol vLDL es metabolizado por la lipoproteína lipasa en lipoproteína de densidad intermedia y posteriormente en LDL (Feingold y Grunfeld, 2015), por lo tanto, altos niveles de vLDL podrían producir un aumento de LDL, que eleva el riesgo de enfermedad coronaria (NIH, 2016). En este estudio también se calculó la resistencia a la insulina de acuerdo al índice HOMA-IR y HOMA-IR 2. HOMA-IR se ha utilizado para estimar la función de las células beta y la resistencia a la insulina (Garg *et al.*, 2011; Qu *et al.*, 2011). En cuanto al HOMA-IR 2, el modelo anterior se recalibró para para determinar la función de las células beta en estado estacionario (% B) y la sensibilidad a la insulina (% S) (Tabla 2) (Dia betes Trial Unit, 2013). En este estudio

se encontró que las mujeres delgadas y obesas tenían un valor por encima de lo recomendado (>2.37) de HOMA-IR para la población mexicana (Murgía-Romero *et al.*, 2014; Garmendia et al., 2009). En cuanto a HOMA-IR 2, se observó que las mujeres obesas, así como los hombres con sobrepeso y obesos, tienen valores por encima de los recomendados (1.8) (Geloneze *et al.*, 2009). Además, los sujetos obesos de ambos géneros tenían un funcionamiento mayor de las células beta en estado estacionario y presentaron menos sensibilidad a la insulina. Estos estudios indican que el tejido graso y el nivel de insulina son los principales determinantes del nivel sérico de leptina en adultos.

8.4 Análisis de adipocinas

En la Figura 2 se muestran los niveles de leptina en la población estudiada. En donde se observaron diferencias significativas ($p \le 0.05$) entre delgados y obesos de ambos géneros (Figura 2).

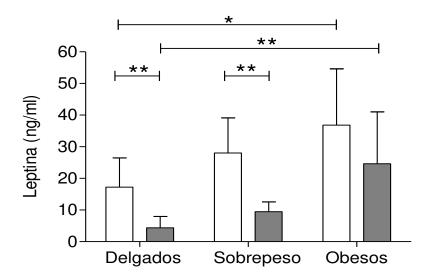


Figura 2. Niveles de Leptina en suero. Los asteriscos representan diferencias significativas; un asterisco representa $p \le 0.05$ y el doble asterisco representa $p \le 0.01$ en mujeres \square y hombres \square .

No se encontraron diferencias significativas entre mujeres y hombres obesos, cuando se compararon por género; sin embargo, las mujeres mostraron mayores

niveles de leptina que los hombres. Probablemente debido a que las mujeres tienen más PCG (Tabla 1 y Figura 2), ya que los niveles de leptina aumentan de acuerdo con el IMC y el AGV. Por lo que los niveles de leptina podrían estar relacionados con la grasa corporal. Estos resultados fueron similares a los reportados por Hellström *et al.* (2000), que explican que una mayor proporción de tejido adiposo en las mujeres aumenta la producción de leptina por unidad de masa de tejido adiposo, en comparación con los hombres.

Los niveles de insulina se muestran en la Figura 3, en donde se observan diferencias significativas entre los grupos de delgados y obesos, tanto en hombres como en mujeres.

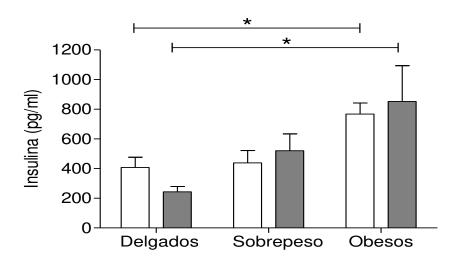


Figura 3. Niveles de Insulina en suero. El asterisco representa diferencias significativas en mujeres □ y hombres ■ .

Cuando se realizó una comparación por género en relación a los niveles de insulina, no se encontraron diferencias significativas; sin embargo, éstos fueron más altos en mujeres y hombres obesos (761.4 y 852.7 pg/ml, respectivamente) que, en los otros grupos, además de ser más altos que los recomendados por los rangos de referencia del Programa de Autoevaluación Endocrina (56-564 pg/ml) (ESAP, 2015). Como en el caso de la leptina, los niveles de insulina aumentan con el IMC y el AGV. Es importante mencionar que la probabilidad de mostrar resistencia a la

insulina (HOMA-IR y HOMA2) aumentó conforme aumentaba la cantidad de insulina en condiciones de ayuno, a diferencia de lo observado en relación a la cantidad de glucosa en ayuno, ya que los individuos mostraron niveles normales de glucosa (Tabla 2).

Por otra parte, los niveles de los marcadores inflamatorios IL-6, IL-8, MCP-1 y TNF-α, se muestran en la Figura 4A (mujeres) y Figura 4B (hombres). En los cuales no se observaron diferencias significativas entre los grupos de ambos géneros.

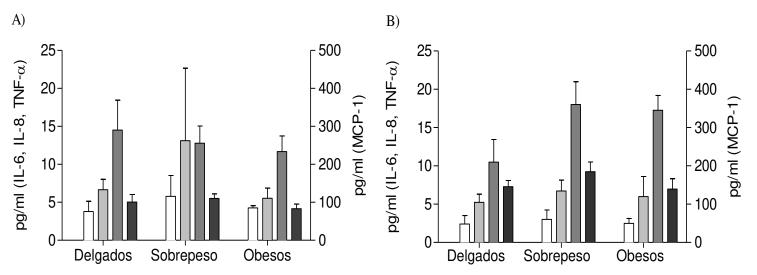


Figura 4. Marcadores de inflamación en suero. A) mujeres y B) hombres; IL-6 □; IL-8 □; MCP-1 ■ y TNF-α ■.

Sin embargo, tanto en hombres como en mujeres, los niveles de IL-6 se encuentran aumentados en la población con sobrepeso (Figuras 4A y 4B, respectivamente; sin embargo, todos los grupos tuvieron un valor ≥ 3 pg/ml. Estos niveles de IL-6, fueron similares a los reportados por Kern *et al.* (2001) para las poblaciones de obesos (3 pg/mL), a diferencia de las poblaciones de individuos delgados y con sobrepeso, en las que fue de 1 pg/mL. Además, señalaron que estos valores probablemente se deban a una mayor ingesta de lípidos, lo que coinciden con los niveles de IL-6 y ingesta de lípidos de la población estudiada (Tabla 3 y 4) y que también es mayor que la recomendación para población mexicana. Eder *et al.* (2009) reportaron que entre el 15 y el 35% de la IL-6 total estimada se produce a partir de tejido adiposo y que los niveles extremadamente altos de esta citocina se presentan en casos de

estrés severo como: infección (sepsis) y cirugía. En este estudio, la población no presentó valores de IL-6 extremadamente elevados, a pesar de encontrarse sometida a estrés académico (Zamora *et al.*, 2010). No obstante, en este trabajo no se determinó el nivel de estrés.

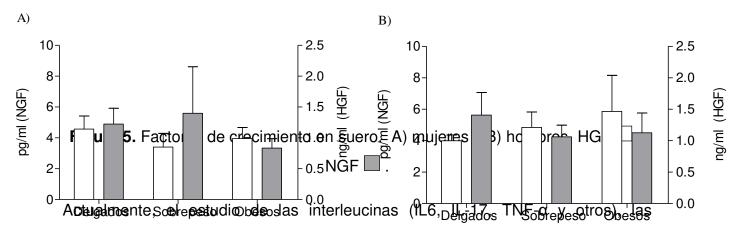
En cuanto a la IL-8, los individuos con sobrepeso en ambos géneros tendieron a mostrar un aumento con respecto a los individuos delgados (Figura 4C y 4D), este comportamiento probablemente se deba al alto consumo lípidos.

Los niveles de MCP-1 fueron mayores en comparación con IL-6, IL-8 y TNFα, tanto en hombres como en mujeres; sin embargo, los niveles de MCP-1 de mujeres y hombres no mostraron la misma tendencia ya que, en el caso de las mujeres, la MCP-1 aumenta conforme el IMC disminuye (Figura 4C) y, en el caso de los hombres, el grupo de individuos con sobrepeso mostró el nivel más alto, siendo similar al de los obesos (Figura 4D).

En cuanto a TNF- α , las mujeres y los hombres con sobrepeso tendieron a tener el nivel más alto de cada grupo (Figura 4A y 4B). Sin embargo, en las mujeres el incremento fue mínimo (Figura 4A). Eder *et al.* (2009) sugirieron que una parte de la IL-6, el TNF- α , la MCP-1, entre otras moléculas, son producidas por el tejido adiposo. Sin embargo, en el presente estudio no se encontró correlación con ningún parámetro antropométrico, lo cual podría cambiar si se aumenta el tamaño de la población estudiada. No obstante, solo se encontró correlación entre MCP-1 y TNF- α (0.42), lo que indica una relación con la evolución de la inflamación vascular y la disfunción endotelial de la arteria coronaria, en pacientes con diabetes tipo 2 (Yang *et al.*, 2009).

Los niveles de HGF no mostraron diferencias significativas entre los grupos de ambos géneros; sin embargo, fueron más altos en mujeres delgadas en comparación con los obesos; por el contrario, en los hombres aumentó conforme aumenta el IMC. Las mujeres con sobrepeso mostraron los niveles más altos de NGF, inesperadamente el grupo de mujeres obesas mostró los valores más bajos. Los hombres con sobrepeso y obesos, mostraron los valores más bajos en comparación con el grupo de individuos delgados (Figura 5E y 5F). Rehman et al. (2003) sugieren una asociación entre el IMC y el HGF, asimismo Bulló *et al.* (2007)

también sugieren una asociación entre el IMC y NGF; sin embargo, no se mostró esta asociación en la población de estudio. De igual forma ocurrió para NGF.



quimiocinas (IL-8, MCP-1 y otras) y factores de crecimiento (HGF y NGF), se ha enfocado en-poblaciones con enfermedades como cáncer, aterosclerosis, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (Jung *et al.*, 2014; Yoo *et al.*, 2014; Pinthus *et al.* 2008), esto se debe a que, en un estado patológico crónico, sus niveles son altos y son más fáciles de cuantificar. Además, el estudio y la caracterización de las adipocinas ha contribuido a caracterizar la función de las mismas y así poder usarlas como nueva estrategia farmacológica para el tratamiento de la obesidad, así como de enfermedades cardiovasculares y metabólicas (Raimo *et al.*, 2015).

A pesar de que la obesidad es un proceso inflamatorio de importancia mundial, poca atención se ha centrado en la caracterización de las interleucinas, las quimiocinas y los factores de crecimiento en esta condición nutricional. Además, la mayoría de los estudios que se enfocan en marcadores inflamatorios, utilizan poblaciones de 39 años o más y un porcentaje considerable de esta población ha comenzado a desarrollar enfermedades degenerativas (Zavala *et al.*, 2013). En los estudios realizados sobre la obesidad, consideran a las poblaciones con sobrepeso como obesos y, en este estudio, está claro que el sobrepeso es una etapa intermedia entre la condición delgada y la obesa. Por lo tanto, la condición de sobrepeso tiene

que ser considerada como un grupo independiente. También, se ha reportado información sobre el comportamiento de la leptina y la insulina en la obesidad (Rinaldi *et al.*, 2015), la asociación entre la concentración de IL-6 y TNF-α con la obesidad y micronutrientes en muestras de suero de mujeres delgadas, con sobrepeso y obesas (Zavala *et al.*, 2013). Sin embargo, no se ha informado sobre la concentración de estas adipocinas en la población mexicana. Por lo tanto, este estudio contribuye con información sobre la concentración de IL6, IL-8, TNF-α, MCP-1, HGF y NGF en la población juvenil sana, de peso normal, en comparación con el sobrepeso y la obesidad, tanto en hombres como en mujeres, debido a que la concentración de leptina mostró ser diferente con respecto al género.

8.5 Análisis dietético

La ingesta total de energía no fue significativamente diferente entre individuos delgados, con sobrepeso y obesos (Figura 6). Sin embargo, fue notable que las mujeres con sobrepeso tienden a consumir menos energía que los otros grupos (Figura 6A), por el contrario, los hombres con sobrepeso (Figura 6B) tienden a consumir un poco más que los otros grupos.

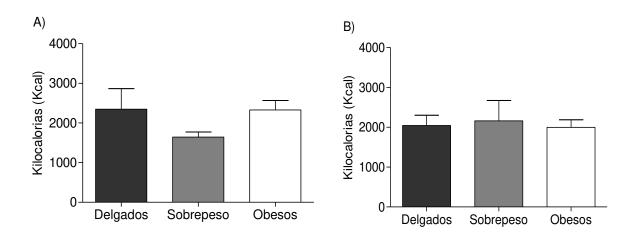


Figura 6. Energía total consumida por los grupos. A) mujeres y B) hombres.

Con respecto a la ingesta de macronutrientes no se encontraron diferencias significativas entre los grupos (Tabla 3). Sin embargo, cuando se compara el porcentaje de consumo con las recomendaciones para la población mexicana, se observa que sólo los hombres obesos consumen la proporción de carbohidratos recomendada; en cuanto a los hombres delgados, estuvieron ligeramente por debajo de la recomendación.

Tabla 3. Ingesta de macronutrientes por la población de estudio

En el caso de los lípidos, se encontró que todos los grupos consumían más del 30% de la ingesta recomendada para la población mexicana, lo que es más alto que la

		Mujeres			Recomendado		
Porcentaje (%)	Delgados	Sobrepeso	Obesos	Delgados	Sobrepeso	Obesos	Bourges et al.,
							2005
Carbohidratos	46±13	48±7	49±2	49±8	49±27	52±12	50-60
Lípidos	38±7	37±5	36±2	32±6	33±5	36±10	20-30
Proteínas	15±3	14±2	15±2	15±2	14±2	15±4	10-15

recomendación (Tabla 3). Además, los grupos de mujeres y hombres tienden a consumir más grasa animal que vegetal. Las mujeres con sobrepeso consumieron menos grasa animal que los otros grupos de mujeres. En el caso de los hombres, los obesos consumen menos grasa animal y en ambos casos, estas tendencias podrían estar relacionadas con la ingesta de grasas saturadas (Tabla 4).

		Mujeres			Hombres	,
	Delgados	Sobrepesos	Obesos	Delgados	Sobrepesos	Obesos
Grasa animal(g)	68±71	40±12	47±10	39±13	46±23	37±15
Grasa vegetal (g)	38±16	32±5	39±18	33±12	36±29	41±19
Grasas monoinsaturadas (g)	44±31	30±6	36±11	31±5	36±18	33±15
Grasas poliinsaturados (g)	18±11	14±2	16±8	15±4	19±17	14±3
Grasas saturadas(g)	33±25	22±5	28±6	25±3	27 ±12	22±7

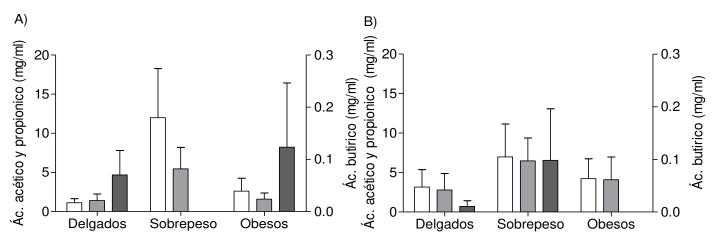
Tabla 4. Ingesta de grasas y otros alimentos consumida por los grupos de estudio

Por otro lado, los grupos de mujeres y hombres obesos consumieron más grasa vegetal que los otros grupos (Tabla 4). En el caso de las mujeres, el grupo con sobrepeso consumió menos grasa vegetal; los hombres delgados, consumieron menos grasa vegetal (Cuadro 4). En cuanto a la ingesta de cafeína y nitratos, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio. Sin embargo, hubo mucha variabilidad entre los individuos en cada grupo (datos no mostrados). Por último, en todos los grupos, el consumo proteínas fue de acuerdo con la recomendación (Tabla 3). En cuanto a la ingesta de micronutrientes, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de ambos sexos (no se muestran los datos).

8.6 Análisis de ácidos grasos de cadena corta

En el análisis de los ácidos grasos de cadena corta no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de ambos géneros (Figura 7A y 7B). Sin embargo, en mujeres sobrepeso y obesas, se observó mayor concentración de ácido acético en comparación a los ácidos propiónico y butírico (Figura 7A). En cuanto a los hombres, se observó esta misma tendencia en los tres grupos (Figura 7B). Para el ácido propiónico, se encontró una mayor concentración en el grupo con sobrepeso de ambos géneros (Figura 7A y 7B). Finalmente, no se encontró ácido butírico en mujeres con sobrepeso ni en hombres obesos; en los demás grupos se encontró en

muy baja concentración (<0.3 mg/ml), tanto en mujeres como hombres (Figura 7A y 7B). Estos resultados son similares a los reportados por Schwiertz et al. en 2010, quienes encontraron mayor concentración de ácido acético en materia fecal, seguido de ácido propiónico y por último, de ácido butírico. Por otro lado, el ácido butírico interviene en la respuesta inflamatoria de las células epiteliales del colon, por lo que altas concentraciones de éste indican un bajo grado de inflamación (Meijer *et al.*, 2010). En la población de estudio, se encontraron bajos niveles de ácido butírico y altos niveles de leptina e IL-6 en ambos géneros, indicando un



proceso de inflamación crónica en obesos e individuos con sobrepeso.

Figura 7. Ácidos grasos de cadena corta. A) mujeres y B) hombres. Ácido acético ☐; ácido propiónico ☐ y ácido butírico ☐.

8.7 Correlación entre medidas antropométricas y adipocinas

El análisis de correlación entre los niveles de adipocinas y los parámetros antropométricos se muestra en la Tabla 5. En donde solo se encontró correlación entre parámetros antropométricos con leptina e insulina, además, ICT, HOMA-IR, HOMA-IR 2 y el porcentaje de células beta. En cuanto a los ácidos grasos de cadena corta, macro y micro nutrientes, no se observó correlación con las adipocinas.

Tabla 5. Correlación de los valores antropométricos con los niveles de leptina e insulina

	Leptina	Insulina
Peso	0.60*	0.45*
IMC	0.67*	0.37*
PCG	0.75*	0.40*
AGV	0.66*	0.48*
ICC	0.11	0.43*
ICT	0.67*	0.42*
HOMA-IR	0.41*	0.91*
HOMA 2	0.32	0.99*
% Células beta	0.4*	0.8*

Los asteriscos representan correlaciones estadísticamente significativas (p ≤0.05).

9. CONCLUSIONES

- En la población seleccionada la dieta es alta en grasas y baja en carbohidratos. Lo que indica que la población estudiada tiene malos hábitos de alimentación que pueden tener una repercusión directa en su salud.
- A partir de las medidas antropométricas, se encontró que el grupo con sobrepeso tiene una mayor probabilidad de desarrollar obesidad en el futuro.
 Por otra parte, el uso de parámetros antropométricos e indicadores como ICC e ICT, fueron herramientas útiles para la caracterización de la población y así poder determinar el riesgo para la salud.
- La relación de los valores de glucosa e insulina (HOMA-IR y HOMA-IR 2) indicaron que la población tiene probabilidad de generar resistencia a la insulina.
- En cuanto a los niveles de adipocinas, sólo existieron diferencias significativas en leptina. Sin embargo, se encontraron altos niveles de MCP-1 e IL-6. La presencia de altos niveles de leptina y marcadores inflamatorios en la población podría deberse al alto consumo de grasa y, en particular, grasa saturada de origen animal; por lo que, si no se modifican los hábitos nutricionales en el futuro, podría favorecerse el desarrollo de sobrepeso y/o obesidad.
- La población mostró bajos niveles de ácido butírico y alta concentración de leptina e IL-6, lo que indica una mayor probabilidad de que exista un proceso inflamatorio tanto en sujetos obesos, con sobrepeso y delgados. Indicando que la presencia de ácidos grasos de cadena corta intervienen con los niveles de adipocinas.
- A pesar de que se encontró asociación entre las adipocinas, los ácidos grasos de cadena corta y la elevada ingesta de lípidos, es necesario -en un futuro- tomar en cuenta otros factores como son: la actividad física, el nivel de estrés y el tipo de microbiota intestinal de la población, los cuales proporcionaran una mejor descripción de la relación que existe con la obesidad y que permita el desarrollo de agentes terapéuticos relacionados con este padecimiento.

10. PERPECTIVAS

- En este estudio se tomaron en cuenta la dieta, los niveles de adipocinas, los parámetros antropométricos y bioquímicos, así como los ácidos grasos de cadena corta, para poder conocer cómo influyen en la obesidad. Sin embargo, es necesario incluir el papel desempeñado por la microbiota intestinal, analizando su efecto en el desarrollo de obesidad en la población de estudio.
- Determinar la diversidad microbiana (Anexo IV) de los individuos de diferente condición de peso y establecer una posible relación con los niveles de adipocinas y ácidos grasos de cadena corta, para conocer cómo influyen en la obesidad.

11. REFERENCIAS

- Adebamowo CA, Ogundiran TO, Adenipekun AA, Oyesegun RA, Campbell OB.
 2015. Waist-hip ratio and breast cancer risk in urbanized Nigerian women. Breast Cancer Res. 5(2):R18-R24.
- Alvehus M, Simonyte K, Andersson T, Söderström I, Burén J, Rask E, Mattsson C, Olsson T. 2012. Adipose tissue IL-8 is increased in normal weight women after menopause and reduced after gastric bypass surgery in obese women. Clin Endocrinol. 77:648-690.
- Andersen RE, Wadden TA, Herzog RJ. 1997. Changes in bone mineral content in obese dieting women. Metabolism. 46(8):857-861.
- Aschner P. 2016. Obesity in Latin America. Springer. 1:33-39.
- Barquera FS, Barquera S, García E, González-Villalpando C, Hernández AM, Lonngi G, Morín R, Rivera-Dommarco J, Velásquez C. 2003. Obesidad en el adulto (E66). Práctica Médica Efectiva. (citado 2017 Feb 10). Disponible en: http://bvs.insp.mx/articulos/1/13/v5n2.pdf.
- Bell LN, Ward JF, Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Jones RM, Cacucci BM, Gupta CE, Sheridan C, Sheridan K, Shankar SS, Steinberg HO, March KL, ConsidineRV. 2006. Adipose tissue production of hepatocyte growth factor contributes to elevated serum HGF in obesity. Am J Physiol Endocrinol Metab. 291(4); E843–E848.
- Berg K, Borresen A, Frick Dahlen G, Stene J. 1976. Serum-high-density-lipoprotein and atherosclerotic heart- disease. Lancet. 2:40-1.
- Blancas-Flores G, Almanza-Pérez JC, López-Roa RI, Alarcón-Aguilar FJ, García-Macedo R, Cruz M. 2010. La obesidad como un proceso inflamatorio. Bol Med Hosp Infant Mex. 67(2):88-97.
- Bray GA, Paeratakul S, Popkin BM. 2004. Dietary fat and obesity: a review of animal, clinical and epidemiological studies. Physiol. Behav. 83(4):549-555.
- Bonini SE, Lambiase A, Bonini ST, Angelucci F, Magrini L, Manni L, Aloe L. 1996.
 Circulating nerve growth factor levels are increased in humans with allergic diseases and asthma. *PNAS*. 93:10955–60.

- Bourges H, Casanueva E, Rosado JL. 2005. Recomendaciones de ingestion de Nutrimentos para la poblacion Mexicana. Editorial panamericana. Mexico. ISBN 9789687988597.
- Brestoff JR, Artis D. 2013. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. Nature Immunol. 14(7):676-684.
- Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. 2005. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. J Clin Endocrinol Metab. 90: 2282–228.
- Buck-S S, Abdullah S, Toshiyuki M, E-Rey F, Backhed F, K-Manchester J, E-Hammer R, S-Clay W, Crowley J, Yanagisawa M, I-Gordon J. 2008. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr4. PNAS USA. 105(43):16767-16772.
- Bulló M, Peeraully MR, Trayhurn P, Folch J, Salas-Salvadó J. 2007. Circulating nerve growth factor levels in relation to obesity and the metabolic syndrome in women. Eur J Endocrinol. 157(3):303-10.
- Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, Buetler T, Clement K, Cunningham K, Esposito K, Jönsson LS, Kolb H, Lansink M, and et al. 2011. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. Br J Nutr. 106:S3-S77.
- Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. 2015. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. Nat Rev Endocrinol. 11(10):577-91.
- Chacón MR, Fernández-Real JM, Richart C, Megía A, Gómez JM, Miranda M,
 Caubet E, Pastor R, Masdevall C, Vilarrasa N, Ricard W, Vendrell J. 2007.
 Monocyte chemoattractant protein-1 in obesity and type 2 diabetes. Insulin sensitivity study. Obesity. 15: 664–672.
- Chakraborti CK. 2015. New-found link between microbiota and obesity. World J Gastrointest Pathophysiol. 6(4):110–119.
- Chopra M, Siddhu A, Tandon N. 2014. Effect of nutritional regulation on adipokines in obesity: a review. Am J Food Nutr. 2(4):66-70.
- Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. 2013. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. Arch Med Sci. 9(2):191-200.

- Contreras-Leal A, Santiago-García J. 2011. Obesidad, síndrome metabólico y su impacto en las enfermedades cardiovasculares. Rev Biomed. 22:113-115.
- Cruz-Arroyo SM, Melendez-Avalos A, Reyes-Castillo PA, Chavaro-Pérez DA, Azaola-Espinosa A, Mayorga-Reyes L. 2014. Impacto de la obesidad en la población y su relación con la microbiota intestinal. Rev Mex Cienc Farm. 45:9-18.
- Dávila-Torres J, González-Izquierdo JJ, Barrera-Cruz A. 2015. Panorama de la obesidad en México. Rev Med Inst Mex Seg Soc. 53(2):240-9.
- De Luca C, Olefsky JM. 2008. Inflammation and insulin resistance. FEBS Lett. 582(1): 97–105.
- Denova-Gutierrez E, Talavera JO, Huitron-Bravo G, Méndez-Hernández P, Salmerón J. 2010. Sweetened beverage consumption and increased risk of metabolic syndrome in mexican adults. Public Health Nutr. 13(6):835–842.
- Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. 2009. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. J Interferon Cytokine Res. 29(6):313-326.
- Diabetes Trial Unit. 2013. HOMA calculator. [Citado Mayo de 2017]. Disponible en: https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/.
- Domínguez-Reyes T, Quiroz-Vargas I, Salgado-Bernabé AB, Salgado-Goytia L, Muñoz-Valle JF, Parra-Rojas I. 2017. Anthropometric measurements as predictive indicators of metabolic risk in a mexican population. Nutr Hosp. 34(1):96-101.
- Eder K, Baffy N, Falus A, Fulop AK. 2009. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. Inflamm Res. 58(11):727-36.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT). 2016. Encuesta nacional de salud y nutrición de medio camino 2016 informe final de resultados. [citado Ene de 2017]. Disponible en: http://oment.uanl.mx/wpcontent/uploads/2016/12/ensanut_mc_2016-310oct.pdf.
- Endocrine Self-Assessment Program (ESAP) [Internet]. 2015. Laboratory reference ranges [cited 2016 Dec 24]. Aviable from: http://education.endocrine.org/system/files/ESAP%202015%20Laboratory%20 Reference%20Ranges.pdf.

- Feingold KR, Grunfeld C. 2015. Introduction to lipids and lipoproteins. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al, Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/.
- Feliciano-Pereira P, Stanciola-Serrano HM, Queiroz-Carvalho G, Rocha-Ribeiro SM, Gouveia-Peluzio MC, Castro-Franceschini SC, Eloiza-Priore S. 2015.
 Measurements of body fat distribution: assessment of collinearity with body mass, adiposity and height in female adolescents. Rev Paul Pediatr. 33(1): 63-71.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. 1972. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 18(6):499-502.
- Gadient RA, Cron KC, Otten U. 1990. Interleukin-1 and tumor necrosis factor synergistically stimulate nerve growth factor (NGF) release from cultured rat astrocytes. Neurosci Lett. 117(3):335–340.
- García-Torres D, Castellanos-González M, Cedeño-Morales R, Benet-Rodríguez M, Ramírez-Arteaga I. 2011. Tejido adiposo como glándula endocrina. Implicaciones fisiopatológicas. Rev Finlay. 2(1):131-151.
- Garg MK, Dutta MK, Mahalle N. 2011. Study of beta-cell function (by HOMA model) in metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 15(Suppl1):S44-S49.
- Garmendia ML, Lera L, Sánchez H, Uauy R, Albala. 2009. Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. Rev Méd Chile. 137(11):1409-1416.
- Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz EC, Tambascia MA; BRAMS Investigators. 2009. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). Arg Bras Endocrinol Metabol. 53(2):281-7.
- Glauber HS, Vollmer WM, Nevitt MC, Ensrud KE, Orwoll ES. 1995. Body weight versus body fat distribution, adiposity, and frame size as predictors of bone density. J Clin Endocrinol Metab. 80(4):1118-1123.
- González-Calvo G, Hernández-Sánchez S, Pozo-Rosado P, García-López D.
 2011. Asociación entre tejido graso abdominal y riesgo de morbilidad: efectos

- positivos del ejercicio físico en la reducción de esta tendencia. Nutr Hosp. 26(4):685-691.
- Hellström L, Wahrenberg H, Hruska K, Reynisdottir S, Arner P. 2000.
 Mechanisms behind gender differences in circulating leptin levels. J Intern Med. 247:457–462.
- Hernández-Ávila JE, González-Avilés L, Rosales-Mendoza E. 2000. Manual de usuario. SNUT Sistema de evaluación de hábitos nutricionales y consumo de nutrimentos. Cuernavaca, Méx: INSP.
- Hill R. Cytokine index. PeproTech Inc. Third Edition. USA. 2010.
- Hiratsuka A, Adachi H, Fujiura Y, Yamagishi S, Hirai Y, Enomoto M, Satoh A, Hino A, Furuki K, and Imaizumi T. 2005. Strong association between serum hepatocyte growth factor and metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 90:2927–2931.
- InBody [Internet]. 2016. Results Sheet Interpretation. [Citado May de 2017].
 Disponible en: https://www.inbodyusa.com/pages/results-sheet-interpretation.
- Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) [Internet]. 2010. Enfermedades cardiacas, primera causa de muerte en México. [Citado Mayo de 2017].
 Disponible en: https://www.insp.mx/noticias/nutricion-y-salud/1372-enfermedades-cardiacas-primera-causa-de-muerte-en-mexico.html.
- Jung UJ, Choi MS. 2014. Obesity and Its metabolic complications: The role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, Insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. Int J Mol Sci. 15(4):6184–6223.
- Kehayias RRJJ, Dawson-Hughes B, Heymsfield, SB. 1993. Use of dual-energy x-ray absorptiometry in body-composition studies: not yet a "gold standard". Am J Clin Nutr. 58: 589-9I.
- Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. 2001. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab. 280(5): E745-E751.
- Kim KM, Jang HC, Lim S. 2016. Differences among skeletal muscle mass indices derived from height, weight, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia. Korean J Intern Med. 31(4):643–650.

- Kim TN, Park MS, Ryu JY, Choi HY, Hong HC, Yoo HJ, Newman AB. 2014.
 Impact of visceral fat on skeletal muscle mass and vice versa in a prospective cohort study: the Korean sarcopenic obesity study (KSOS). Plos One. 9(12): e115407.
- Kim M, Kim H. 2013. Accuracy of segmental multi-frequency bioelectrical impedance analysis for assessing whole-body and appendicular fat mass and lean soft tissue mass in frail women aged 75 years and older. Eur J Clin Nutr. 67(4): 395-400.
- Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. 2007. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. Obes Rev. 8(1):21-34.
- Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. 2004. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. J Physiol Pharmacol. 55: 137-154.
- Li WC, Chen IC, Chang YC, Loke SS, Wang SH, Hsiao KY. 2013. Waist-to-weight ratio, waist circumference, and body mass index as indices of cardiometabolic risk among 36,642 Taiwanese adults. Eur J Nut. 52(1):57-65.
- Lührs H, Gerke T, Schauber J, Dusel G, Melcher R, Scheppach W, Menzel T.
 2001. Cytokine-activated degradation of inhibitory κB protein α is inhibited by the short-chain fatty acid butyrate. Int J Colorectal Dis. 16(4):195-201.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.
 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia.
 28(7):412-9.
- Meijer K, de Vos P, Priebe MG. 2010. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health?. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 13(6):715-21.
- Morrison DJ, Preston T. 2016. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. Gut Microbes. 7(3):189-200.
- Murguía-Romero M, Jiménez-Flores JR, Méndez-Cruz AR, Sigrist-Flores SC, Villalobos-Molina R. 2014. Insulin and HOMA-IR in healthy young mexicans: a cut-off points proposal. Intern Med. S6:1-5.

- Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. 2008. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. Annu Rev Physiol. 70:537-556.
- National Institute of Health (NIH) [internet]. 2016. Coronary heart disease risk factors. [Citado Mayo de 2017]. Disponible en: from: https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hd/atrisk.
- Norma Nacional Mexicana (NOM-037-SSA2-2002). 2002. Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias. [Citado Mayo de 2017]. Disponible en: http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/037ssa202.html.
- Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. 2016. Sobrepeso y obesidad [citado 2017 Jun 1]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Yannakoulia M, Chrysohoou C, Stefanadis C.
 2005. The implication of obesity and central fat on markers of chronic inflammation: the ATTICA study. Atherosclerosis. 183(2):308-315.
- Panee J. 2012. Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. Cytokine. 60(1):1-12.
- Peeraully MR, Jenkins JR, Trayhurn P. 2004. NGF gene expression and secretion in white adipose tissue: regulation in 3T3-L1 adipocytes by hormones and inflammatory cytokines. Am J Physiol Endocrinol Metab. 287(2):E331–E339.
- Pietrobelli A, Nunez C, Zingaretti G, Battistini N, Morini P, Wang ZM et al. 2002 Assessment by bioimpedance of forearm cell mass: a new approach to calibration. Eur J Clin Nutr. 56: 723–28.
- Pinthus JH, Kleinmann N, Tisdale B, Chatterjee S, Lu JP, Gillis A, Hamlet T, Singh G, Farrokhyar F, Kapoor A. 2008. Lower plasma adiponectin levels are associated with larger tumor size and metastasis in clear-cell carcinoma of the kidney. Eur Urol. 54(4):866-73.
- Potier M, Darcel N, Tomé D. 2009. Protein, amino acids and the control of food intake. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 12(1):54-8.
- Qu H-Q, Li Q, Rentfro AR, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. 2011. The definition of insulin resistance using HOMA-IR for Americans of Mexican descent using machine learning. PLoS ONE. 6(6): e21041.

- Raimo T, Azzara G, Corsi M, Cipollone D, Lo Vasco VR, Businaro R. 2015
 Adipokines and their involvement as a target of new drugs. J Pharmacovigil. 3(3):1-10.
- Ramírez-Alvarado MM and Sánchez-Roitz. 2012. El factor de necrosis tumoralα, la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en
 humanos. Nutr Hosp. 27(6):1751-1757.
- Rehman J, Considine RV, Bovenkerk JE, Li J, Slavens CA, Jones RM, March KL. 2003. Obesity is associated with increased levels of circulating hepatocyte growth factor. J Am Coll Cardiol. 41(8):1408-13.
- Rinaldi S, Biessy C, Hernandez ML, Lajous M, Ortiz-Panozo E, Yunes E, Lopez-Ridaura R, Torres-Mejia G, Romieu I. 2015. Endogenous hormones, inflammation, and body size in premenopausal mexican women: results from the mexican teachers' cohort (MTC, ESMaestras). CCC. 26:5-9.
- Sánchez-Arias AG, Bobadilla-Serrano ME, Dimas-Altamirano B, Gómez-Ortega M, González-González G. 2016. Enfermedad cardiovascular: primera causa de morbilidad en un hospital de tercer nivel. Rev Mex Cardiología. 27(3):s98-s102.
- Sanz Y, Santacruz A, Dalmau J. 2009. Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y enfermedades metabólicas. Acta Ped. 67(9):437-442.
- Schloss PD, Kozich JJ, Westcott SL, Baxter NT, Highlander SK. 2013.
 Development of a dual-index sequencing strategy and curation pipeline for analyzing amplicon sequence data on the MiSeq Illumina sequencing platform.
 Appl Environ Microbiol. 79(17):5112-20.
- Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD. 2010.
 Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. Obesity. 18(1):190-5.
- Shapiro H, Thaiss CA, Levy M, Elinav E. 2014. The cross talk between microbiota and the immune system: metabolites take center stage. Curr Opin Immunol. 30:54-62.
- Spiegelman BM, Flier JS. 2001. Obesity and the regulation of energy balance.
 Cell.104:531–43.

- Takahashi K, Mizuarai S, Araki H, Mashiko S, Ishihara A, Kanatani A, Itadani H, Kotani H. 2003. Adiposity elevates plasma MCP-1 levels leading to the increased CD11b-positive monocytes in mice. J Biol Chem. 278(47):46654-60.
- Van Graal LF. Mertens IL, De Block CE. 2006. Mechanism linking obesity with cardiovascular diseases. Nature. 444(7121):875-880.
- Vasselli JR. 2012. The Role of Dietary Components in Leptin Resistance. Adv Nutr. 3:736–38.
- Vinolo MAR, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. 2011. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. Nutrients. 3(10):858–876.
- Walter J, Hertel C, Tannock GW, Lis CM, Munro K, Hammes WP. 2001.
 Detection of *Lactobacillus, Pediococcus, Leuconostoc*, and *Weissella* species in human feces by using group-specific PCR primers and denaturing gradient gel electrophoresis. Appl and Environ Microbiol. 67(6):2578–2585.
- Wegner M, Araszkiewicz A, Piorunska-Stolzmann M, Wierusz-Wysocka B, Zozulinska-Ziolkiewicz D. 2013. Association between IL-6 concentration and diabetes-related variables in DM1 patients with and without microvascular complications. Inflammation. 36(3):723–728.
- Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert P, Wyatt SB. 2015. Overweight and obesity: prevalence, consequence and causes of a growing public health problem. Curr Obes Rep. 4(3):363-370.
- World Obesity. [Internet] 2015. How is obesity measured? [Citado en Mayo de 2017]. Disponible en: https://www.worldobesity.org/data/cut-points-used/.
- Yang J, Park Y, Zhang H, Gao X, Wilson E, Zimmer W, Abbott L, Zhang, C. 2009.
 Role of MCP-1 in tumour necrosis factor-α-induced endothelial dysfunction in type 2 diabetic mice. American J Physiol Heart Circ Physiol. 297(4): H1208-H1216.
- Yoo HJ, Choi KM. 2014. Adipokines as a novel link between obesity and atherosclerosis. World J Diabetes. 5(3):357–363.
- Youngren JF. 2007. Regulation of insulin receptor function. Cell Mol Life Sci. 64:873-891.
- Zamora ZEH, and Pedraza ER. 2010. Stress in aged people and university students: a comparative. Psicología Iberoamericana. 18(1): 56-68.

- Zavala G, Long K, García O, Caamaño M, Aguilar T, Salgado L, Rosado J. 2013.
 Specific micronutrient concentrations are associated with inflammatory cytokines in a rural population of Mexican women with a high prevalence of obesity. Br J Nutr. 109(4):686-694.
- Zou C, Shao J. 2008. Role of adipocytokines in obesity-associated insulin resistance. J Nutr Biochem. 19:277-286.
- Zuo H, Shi Z, Yuan B, Dai Y, Wu G, Hussain A. 2013 Association between serum leptin concentrations and insulin resistance: a population-based study from China. Plos One. 8(1): 1-7.

ANEXOS

Anexo I. Carta de consentimiento informado.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDA XOCHIMILCO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Consentimiento para participar en la investigación "Relación de parámetros antropométricos con la frecuencia de consumo de alimentos de individuos jóvenes que inician su periodo universitario en la UAM-Xochimilco"

Hago constar que he sido informado que en el Departamento de Sistemas Biológicos de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Unidad Xochimilco de la Universidad Autónoma Metropolitana, se está realizando el proyecto "Relación de parámetros antropométricos con la frecuencia de consumo de alimentos de individuos jóvenes que inician su periodo universitario en la UAM-Xochimilco" y he entendido los siguientes aspectos:

- 1.- Para poder participar en el estudio debo ser de cualquier condición de peso.
- 2.- Contestaré con datos verídicos un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos el cual será utilizado para determinar mi ingesta diaria habitual.
- 3.- Se me determinará el peso, estatura y circunferencia de cintura a través de una báscula. Entiendo que para la determinación de la circunferencia de cintura deberé descubrir de ropa mi cintura. Estas se tomarán en el evento de introducción a la universidad para alumnos de nuevo ingreso, realizado los días 26, 27 y 28 de Abril de 2016 por el Departamento de atención a la salud.
- 4.- He sido informado (a) que toda la información obtenida será confidencial y estará solo disponible para los investigadores. Mi muestra será codificada con una clave para proteger mi identidad.

5.- He sido informado(a) de la garantía que tengo de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a las dudas que surjan respecto a los asuntos relacionados con el proyecto y mi participación en las instalaciones del Laboratorio de Biotecnología que se encuentra en el edificio N-104 con el Dr. Alejandro Azaola, Dr. Lino Mayorga y Dra. Raquel González Vázquez.

Manifiesto haber leído el consentimiento informado y doy sin obligación y por decisión propia consentimiento para la toma de muestras y el tratamiento al que mis muestras serán sometidas.

Datos del participante

Nombre:		
Edad:	Género: (H) (M)	
Estado Civil	_	
Correo electrónico:		
Lugar de nacimiento:		
Firma del particip	pante:	
Lugar, fecha y hora:		
Testigo 1: Nombre y Firma		
Testigo 2: Nombre y Firma		
Nombre del (la) investigador (a) que obtuvo el consentimiento	
Firma		

Anexo II. Cuestionario de selección de sujetos.

Microbiota Intestinal en jóvenes I

	TC	
Nombre	EdadSexo	
Carrera	Trimestre	
Email	Teléfono	
_	laz consumido antibióticos en un lapso menor a 6 meses? No	
-	res Fumador o bebedor? No	
_	onsume drogas? No	
=	onsume algún suplemento? No ¿Cuál?	
	caso de ser mujer ¿Estas embarazada o Lactando? No	

Anexo III. Cuestionario de frecuencia de consumo.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDA XOCHIMILCO

"Estudio de la microbiota intestinal para la prevención y tratamiento de la obesidad en jóvenes"

"FRECUENCIA DE CONSUMO 2016"

Nombre:	ID:
	Fecha:
Durante el año previo a este día	a ¿Con qué frecuencia consumió usted estos productos?

Productos Lácteos Tipos de alimentos Menos Veces a la Vece Veces al día Por Nu de una s al semana cio nca vez al mes 6 2-3 4-5 1 2-4 5-6 1 nes (0)mes 1-3 (9 (5) (8) (3) (4) (6) (7) (1) (2)) 1.- Un vaso de leche entera 2.- Una rebanada de queso fresco o 1/2 taza de queso cottage 3.-Una rebanada de queso oaxaca 4.- Una rebanada de queso manchego o chihuahua 5.- Una cucharada de queso crema 6.- Una taza de yogurth o bulgaros 7.- Un barquillo con helado de leche

			Frutas	5							
			Menos	Vece	V	eces a	la				
	Por	Nu	de una	s al		seman			Veces	al día	
Tipos de alimentos	cio	nca	vez al	mes		 			۱ ـ ـ	١	1 _
	nes	(0)	mes	1-3	1 (2)	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
			(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)
8 Un plátano											
9 Una naranja											
10 Un vaso con jugo de											
naranja o toronja											
11 Una rebanada de melón											
12 Una manzana fresca											
13Una rebanada de sandia											
14 Una rebanada de piña											
15 Una rebanada de papaya											
16 Una pera											
18 Una mandarina											
19 Una porción de fresas (±10)											
20 Un durazno chabacano o											
nectarina											
21 Una tuna											
23 Una porción de ciruelas											
(±6)											
24 Una rebanada de mamey											
25 Un zapote											
25.1 Frutas secas											

Huevo, carnes o embutidos											
Por Tipos de alimentos cio		Nu nca	Menos de una vez al	Vece s al mes	Veces a la semana			Veces al día			
	nes	(0)	mes (1)	1-3	1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-5 (8)	6 (9)
26 Huevo de gallina											
27 Una pieza de pollo											
28 Una rebanada de jamón											
29 Un plato de carne de res											
30 Un plato de carne de cerdo											
31 Una porción de atún											
32 Un pedazo de chicarrón											
33Una salchicha											
34 Una rebanada de tocino											
35 Un bistec de hígado o higaditos de pollo											

36 Un trozo de chorizo o						
longaniza						
37 Un plato de pescado fresco						
(mojarra etc)						
38 Un plato de sardinas en						
jitomate						
39 Media taza de mariscos						
40 Un plato de carnitas						
41 Un plato de barbacoa						

			Verdura	as							
			Menos	Vece	\ \/	eces a	la				
	Por	Nu	de una	s al	semana			Veces	al día		
Tipos de alimentos	cio	nca	vez al	mes	3	ı	a I		ı	I	ı
·	nes	(0)	mes	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
			(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)
42Un jitomate en salsa o											
guisado											
43 Un jitomate crudo o en											
ensalada											
44 Una papa o camote											
45 Media taza de zanahorias											
46 Una hoja de lechuga											
47 Media taza de espinacas u											
otra verdura de hoja verde											
47.1 Media taza de col											
47.2 Media taza de brócoli											
47.3Media taza de pepino											
48 Media taza de calabacitas o											
chayotes											
49 Media taza de nopalitos											
50 Un plato de sopa crema de											
verduras											
51 Medio aguacate											
52 Media taza de flor de											
calabaza											
53 Media taja de coliflor											
54 Media taza de ejotes											
55 Una cucharadita de salsa											
picante o chiles con sus											
alimentos											
56 Chiles de lata											
57 Un platillo con chile seco											
58 Un elote											

			Legumino	osas							
Tipos de alimentos	Por cio	Nu nca	Menos de una vez al	Vece s al mes		eces a seman			Veces	al día	
ripos de alimentos	nes	(0)	mes (1)	1-3 (2)	1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-5 (8)	6 (9)
59 Un plato de frijoles											
60 Media taza de chicharos											
61 Un plato de habas verdes											
62 Un plato de habas secas											
63 Un plato de lentejas o garbanzos											

			Cereal	es							
Tipos de alimentos	Por cio	Nu nca	Menos de una vez al	Vece s al mes	Veces a la semana			Veces al día			
Tipos de difficiles	nes	(0)	mes (1)	1-3 (2)	1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-5 (8)	6 (9)
64 Una tortilla de maíz											
65 Tortilla de trigo (harina)											
66 Una rebanada de pan de caja tipo Bimbo											
67 Una rebanada de pan de caja integral											
68 Un bolillo o telera											
69 Una pieza de pan dulce											
70 Un plato de arroz											
70.1Un plato de arroz integral											
71 Un plato de sopa de pasta											
71.1 Un plato de sopa de pasta integral											
72 Un plato de avena											
73 Un tazón de cereal de caja tipo hojuelas de maíz ¿Cuál?											
74 Cereal alto en fibra ¿Cuál?											

	Golosinas o postres											
Tipos de alimentos	Por cio	semana		Veces		eces al día						
·	nes	(0)	mes	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	
			(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	
75 Una rebanada de pastel												
76 Una cucharadita de ate, miel , mermelada, cajeta o leche condensada												
77 Una cucharadita de chocolate en polvo												
78 Una tablilla de chocolate												
79 Una bolsa de frituras												

			Bebida	ıs							
Tipos de alimentos	Por cio	Nu nca	Menos de una vez al	Vece s al mes		eces a seman		Veces al día			
·	nes	(0)	mes (1)	1-3 (2)	1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-5 (8)	6 (9)
80 Un refresco de cola mediano											
81 Un refresco gaseoso de sabor											
82 Un refresco dietético											
83 Un vaso con agua de sabor azucarada											
84 Una taza de café sin azúcar											
85 Una taza de atole sin leche											
86 Una taza de atole con leche											
87 Una cerveza											
88 Una copa de vino de mesa											
89 Una bebida con ron, brandy o tequila											

Grasas ¿Qué tipo de aceite utiliza para cocinar?												
Tinos do alimentos	Por	Nu	Menos de una	Vece s al	Veces a la semana			Veces al día				
Tipos de alimentos	cio nes	nca (0)	vez al mes (1)	mes 1-3 (2)	1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-5 (8)	6 (9)	
90 Aceite de maíz				. ,								
91 Aceite de soya												
92 Aceite de girasol												
93 Aceite de cártamo												
94 Aceite de oliva												
95 Una cucharadita de margarina												
96 Una cucharadita de mantequilla												
97 Una cucharadita de crema												
98 Una cucharadita de												
mayonesa												
99 Una cucharadita de							_					
manteca vegetal												
100 Una cucharadita de												
manteca animal												

Antojitos mexicanos												
Tipos de alimentos	Por cio	Nu nca	Menos de una vez al	Vece s al mes		eces a seman			Veces	al día		
.,pos do ao.	nes	(0)	mes (1)	1-3	1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-5 (8)	6 (9)	
101 Un taco al pastor			. ,	, ,								
102 Un sope o quesadilla												
103. Un plato de pozole												
104 Un tamal												

			Otros								
Tipos de alimentos	Por cio	Nu nca	Menos de una vez al	Vece s al mes		eces a seman			Veces	al día	1
	nes	(0)	mes (1)	1-3 (2)	1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-5 (8)	6 (9)
105 Charales secos											
106. Aceite de hígado de bacalao											
107 Salmón fresco											

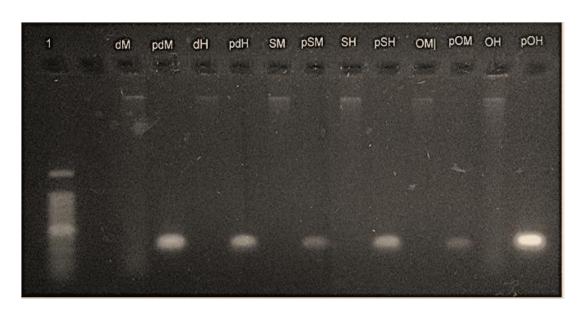
108 Salmón enlatado						
109 Sardina en aceite						
109.1 Linaza						
109.2 Chía						
109.3Soya o alimentos a base						
de soya						

	Contest	a las siguie	entes pre	guntas			
1 ¿Cuantas cucharaditas de azúcar agregas a tus alimentos a lo largo del día? Toma en cuenta lo que pones al café, té, licuado etc.	0	1 a 2	3 a 4	5 a 6	7 a 8	9 a 10	11 o más
2 ¿Le agregas sal a tus alimentos antes de probarlos?	Sí	No_					
3 ¿Te comes el pellejo del pollo?	Sí	No					
4 ¿Te comes el gordito de la carne?	Sí	No_					
5 ¿Cuántos meses del año pasado consumiste vitaminas?	0	1 a 2	3 a 4	5 a 6	7 a 8	9 a 10	11 o más
6 ¿Cuáles?							
7 ¿Cuántos meses del año pasado consumiste suplementos de calcio?	0	1 a 2	3 a 4	5 a 6	7 a 8	9 a 10	11 o más
8 ¿Cuáles?					•		
9 ¿Consideras que tu alimentación ha cambiado durante el último año?	Sí	No					
10 ¿Por qué?							

Anexo IV. Determinación de la diversidad microbiana

A lo largo del proyecto se identificó a la microbiota intestinal a partir de muestras de materia fecal provenientes de los sujetos de estudio, formándose seis grupos de acuerdo a su condición nutricional y género: mujeres delgadas (dM), hombres delgados (dH), mujeres con sobrepeso (SM), hombres con sobrepeso (SH), mujeres obesas (OM) y hombres obesos (OH).

Se extrajo el ADN genómico bacteriano utilizando el kit QIAmp DNA stool Mini kit (Qiagen, USA), de acuerdo con las especificaciones del proveedor. Las muestras se amplificaron para conocer la calidad e integridad del ADN genómico (Figura A), mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) punto final, usando los primers Lac1 (5´-AGCAGTAGGGAATCTTCCA-3´) y Lac2 (5´-ATTTCACCGCTACACATG-3´) (Walter *et al.*, 2001). La mezcla de reacción fue de 50 µl y contenía 25 µl de buffer HotStarTaq Master Mix 2X, 1µl de cada primer (25 pmol), 2 µl de ADN genómico y 21µl de agua Milli-Q. Las condiciones de reacción fueron: desnaturalización del ADN y activación de la enzima, 95°C/15 min; 35 ciclos de desnaturalización del ADN (94°C /30 s), extensión (68°C/1min) y extensión final, 68°C /5min.



Posteriormente las muestras de DNA genómico se enviaron a la Universidad de Toronto, Canadá, para realizar secuenciación masiva de la región V4-V5 del gen 16S, con el equipo llumina Sequencing Technology. El análisis de las secuencias se realizará utilizando el software Mothur versión 1.35.1 (Schloss *et al.*, 2013).

A pesar de que se realizó la identificación de la microbiota intestinal por secuenciación masiva, los resultados no se incluyen en este trabajo ya que el análisis metagenómico se encuentra en proceso de realización. Los resultados de este análisis serán reportados en un documento científico y servirán para complementar este estudio.