UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS EN POBLACIÓN OBESA: EFECTO SOBRE LA INFLAMACIÓN.

Trabajo final de graduación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades en Microbiología para optar al grado y título de Especialista en Inmunología Clínica.

KAROLINA LUCÍA FALLAS PADILLA

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
2021

“Dedicado a todas las personas que me acompañaron y apoyaron en esta etapa de mi proyecto de vida… tanto a aquellas con quienes compartí a la distancia, como a aquellas con las que conviví a diario… ¡Gracias por las palabras de aliento y la paciencia!”

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA SEP Sistema de Estudios de Posgrado PPEMic Programa de Posgrado en Especialidades en Microbiología

SISTEMA DE ESTUDIOS EN POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES EN MICROBIOLOGÍA

ACTA-70-2021
Acta presentación de Requisito Final de Graduación Trabajo de Investigación

Sesión del Tribunal Examinador celebrada el viernes 10 de setiembre de 2021 con el objeto de recibir el informe oral de la estudiante **Karolina Fallas Padill**a carné **#A72443**, quien se acoge al Reglamento General del Sistema de Estudios de Posgrado para presentar el Trabajo Final de Graduación, para optar por el grado académico de **Especialista en Inmunología Clínica**. Están presentes los siguientes miembros del Tribunal Examinador: PhD. Clas Une, quien preside y lector, Alberto Alfaro Murillo, MD., tutor y Marcela Madrigal Garbanzo, MSc., lectora.

ARTICULO 1

Quien preside solicita a la postulante realizar la presentación oral de su Trabajo de Investigación titulado: **"Intervenciones terapéuticas en población obesa: efecto sobre la inflamación"**

ARTICULO 2

Terminada la disertación, los miembros del Tribunal Examinador interrogan a la postulante durante el tiempo reglamentario y, una vez concluido el interrogatorio, el Tribunal se retira a deliberar.

ARTICULO 3

El Tribunal Examinador declara el Trabajo Final de Graduación: Aprobado [X] Reprobado [ ]

ARTICULO 4

Se da lectura al acta que firman los miembros del Tribunal Examinador y el Postulante, a las 9:05 horas.

Nombre	**Firma**	**No. Cédula**
PhD. Clas Une Quien preside		175200001011
Alberto Alfaro Murillo, MD.		2-0674-0456
Marcela Madrigal Garbanzo, MSc.		1-1039-0074
Karolina Fallas Padilla Estudiante		1-1388-0654

Observaciones: Se otorga mención de honor

Nota: Solamente firmarán el acta los responsables de la actividad descrita

Si el trabajo es merecedor de mención de honor anotar en observaciones

Contenido

Lista de Figuras vi

Lista de abreviaturas vii

1. Justificación 1

2. Objetivos 3

Objetivo general 3

Objetivos específicos 3

4. Metodología 4

Tipo de estudio y diseño 4

Población 4

Criterios de inclusión y exclusión 4

Variables en estudio 5

Estrategia metodológica 5

Técnicas de recolección de datos 5

Técnicas de análisis 6

3. Resumen 7

4. Antecedentes 8

El control de la alimentación y la obesidad 8

Alerta mundial por aumento de la proporción de la población obesa 10

Perspectivas sociales e individuales de la obesidad 11

La disfunción del tejido adiposo en la patofisiología de la obesidad 12

Inflamación: la asociación entre el sistema inmunológico y la obesidad 13

Estrategias para combatir la obesidad 15

4. Modificaciones en la dieta o suplementación 19

5. Actividad física 39
6. Cirugía Bariátrica 54
7. Discusión 59
8. Conclusiones 66
9. Bibliografía 68

Lista de Figuras

1. Figura 1. Distribución porcentual del total de ensayos clínicos analizados, según el flujo de trabajo planteado ……..6
2. Figura 2. Cirugías Bariátricas …….....18

Lista de abreviaturas

AGEs, productos finales de glicación avanzada

AIT, entrenamiento aeróbico en intervalos

ALT, alanino aminotransferasa

AMPK, proteín quinasa activada por monofosfato de adenina

ARN, ácido ribonucleico

AST, aspartato aminotransferasa

ATF, factor activador de la transcripción

CAB, proteína de unión a calcio

CCL, ligando de quimiocina con motivo C – C

CCR, receptor de quimiocina con motivo C – C

CD, antígeno de diferenciación

CK, creatinina quinasa

CXCL8, ligando 8 de quimiocina con motivo C-X-C o interleucina 8

CXCR, receptor de quimiocina con motivo C – X – C

DHA, ácido docosahexaenoico

DII, índice inflamatorio dietético

EPA, ácido eicosapentaenoico

FeNO, fracción espiratoria de óxido nítrico

GGT, gamma glutamil transpeptidasa

GSH, glutatión

GSSG, glutatión disulfuro

HDL, lipoproteína de alta densidad

HIIE, entrenamiento aeróbico en intervalos de alta intensidad

HIIT, entrenamiento aeróbico en intervalos de alta intensidad

HOMA – IR, índice modelo homeostático para ensayo de la resistencia a la insulina

ICAM – 1, molécula de adhesión intercelular 1

IL -1ra, receptor antagonista de interleucina 1

IL, interleucina/interleuquina

IMC, índice de masa corporal

INF, interferón

LBP, proteína fijadora de lipopolisacárido

LDL, lipoproteína de baja densidad

LPS, lipopolisacárido

mARN, ácido ribonucleico mensajero

MCP – 1 o CCL2, proteína 1 quimioatrayente de monocitos o ligando de quimioquinas 2

MDA, malondialdehído

MET, minutos equivalentes metabólicos

MICT, entrenamiento aeróbico de mediana intensidad continuo

MIIE, entrenamiento aeróbico en intervalos de moderada intensidad

NF – κβ, factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

NRT, entrenamiento de resistencia no lineal

OMS, organización mundial de la salud

PAI – 1, inhibidor del activador del plasminógeno 1

PCR, proteína C reactiva

PMVK, fosfomevalonato quinasa

PPAR, receptores activados por proliferadores peroxisomales

PUFA, ácidos grasos poliinsaturados

PYY, péptido YY

RBP, proteína ligadora de retinol

RXR, receptor X retinoide

sCD, antígeno de diferenciación soluble

SFB, suero fetal bovino

sICAM – 1, molécula de adhesión intercelular 1 soluble

SIRT, sirtuína

SIT, entrenamiento de intervalos de velocidad

SOCS, supresor de la señalización de las citocinas

sTNFR1, receptor soluble 1 de factor de necrosis tumoral alfa

suPAR, forma soluble del receptor activador de plasminógeno tipo uroquinasa

TBARS, ensayo de sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico

TGF – β, factor de crecimiento transformante beta

TLR, receptor tipo Toll

TNF – α, factor de necrosis tumoral alfa

tPA, activador tisular del plasminógeno

TRAF, factor asociado a receptor de TNF

VCAM – 1, molécula 1 de adhesión vascular celular

VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular

VO_2, consumo de oxígeno

ZFAND, proteína “dedo de zinc” tipo AN1

1. Justificación

La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial, ampliamente distribuida en el mundo. Actualmente se le considera una epidemia, con más de 1.9 billones de adultos con sobrepeso y aproximadamente 650 millones considerados obesos, según la Organización Mundial de la Salud. Su tasa global ha aumentado de un 3% a un 11% entre los hombres y de 6% a 15% entre las mujeres, durante los últimos cuarenta años (Hadi *et al*., 2019, Jaremka & Pacanowski, 2019).

Paralelamente, la obesidad infantil también ha presentado un incremento alarmante. Según el informe de resultados del Censo Escolar de Peso – Talla en Costa Rica del año 2016, de un total de 347 379 escolares incluidos en el estudio, un 34% tenían sobrepeso y obesidad (19.8% y 14.1%, respectivamente). Esto ejemplifica y justifica el actual llamado mundial a intensificar los estudios referentes a la interacción entre los factores biológicos, psicosociales y ambientales de esta etiología; considerándolos una prioridad (Gobierno de la República de Costa Rica, 2016, Sepulveda *et al.*, 2019).

Estos datos son alarmantes, pues la obesidad afecta el funcionamiento de distintos sistemas orgánicos, acorta el tiempo de vida, y además, estudios epidemiológicos han identificado un alto índice de masa corporal como factor de riesgo para un grupo de enfermedades crónicas en expansión. En este sentido, la obesidad se ha convertido en un problema de salud pública internacional. Más allá, el diagnóstico y tratamiento de la obesidad usualmente son dificultosos e infructuosos, debido a su carácter multifactorial (Unamuno, *et al.*, 2018).

Por otro lado, la inflamación sistémica de bajo grado asociada a la obesidad, es un factor que incrementa el riesgo de desarrollar una variedad de enfermedades crónicas que dominan actualmente la morbilidad y mortalidad mundial, causando gran sufrimiento humano (Furman, *et al.*, 2019).

El hecho de que muchos sistemas orgánicos son impactados por la inflamación durante la obesidad sugiere que los nuevos enfoques terapéuticos deben emerger como consecuencia

de una mejor compresión de este proceso. Así, los avances en este campo dependerán críticamente de conseguir una mejor apreciación de los aspectos únicos y comunes de la inflamación inducida por obesidad, y su intersección con los abundantes procesos regulatorios que gobiernan el metabolismo energético (Saltiel & Olefsky, 2017).

El presente trabajo pretende explorar el efecto de diversas intervenciones terapéuticas sobre el estado inflamatorio de personas obesas, esto con el fin de generar conocimiento al respecto y que este sirva de plataforma para investigaciones futuras. Para ello, se realizó una revisión sistemática de los ensayos clínicos publicados durante los últimos cinco años.

2. Objetivos

Objetivo general

Explorar el efecto de las intervenciones terapéuticas en el estado inflamatorio de personas obesas, con el fin de generar conocimiento e identificar nuevos temas de investigación.

Objetivos específicos

1. Explorar el efecto de las modificaciones dietéticas o suplementación sobre la inflamación, en personas obesas sometidas a dichas intervenciones.
2. Describir cómo afecta la actividad física/ejercicio el estado inflamatorio, en personas obesas que se someten a un régimen de entrenamiento.
3. Examinar el efecto de la cirugía bariátrica en el estado inflamatorio, en personas obesas sometidas a dicha intervención.

4. Metodología

Tipo de estudio y diseño

Dado que es un estudio con carácter exploratorio, pues lo que se busca es investigar el "estado del arte" actual, el diseño es una revisión sistemática de los ensayos clínicos en humanos disponibles en los últimos cinco años en la base de datos del NCBI – MEDLINE.

Población

Con el fin de delimitar el tema de investigación, esta se centró en adultos mayores de 19 años que padecen de obesidad y se sometieron a algún tipo de intervención terapéutica para regular su peso.

Criterios de inclusión y exclusión

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

1. Publicado en los últimos cinco años.
2. Idioma inglés.
3. Ensayos y estudios clínicos.
4. Población de estudio: Adultos obesos.

Asimismo, se excluyeron:

1. Ensayos donde no se realizó ninguna de las intervenciones terapéuticas de interés (cirugía bariátrica, actividad física, dieta o suplementación)
2. Ensayos donde no se realizaron mediciones referentes a inflamación.

Variables en estudio

Las variables en estudio son tres:

1. Ejercicio/Actividad física. Definido operativamente como las distintas rutinas de ejercicio empleadas en las intervenciones.
2. Dieta. Para efectos de este estudio, el enfoque se centrará sobre los cambios en la alimentación (tipo, componentes y/o suplementación) realizadas durante los ensayos clínicos.
3. Cirugía bariátrica. Entendida como aquella cirugía con el propósito de disminuir el peso corporal.

Estrategia metodológica

Dado que este estudio es de carácter exploratorio, se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada en la base de datos NCBI – MEDLINE, empleando las siguientes palabras clave: (inflammation [MeSH Term]) and ((obesity [MeSH Terms]) or (interleukin [MeSH Terms])). Se aplicaron los filtros en el motor de búsqueda para obtener los artículos publicados en los últimos cinco años, los cuales, se almacenaron en el gestor de referencias Mendeley Desktop Versión 1.19.4.

Con base en los títulos y los resúmenes, los ensayos clínicos se clasificaron como "Pertinentes" o "No pertinentes" respecto al tema de estudio. En caso de duda se realizó la lectura del artículo completo. Posteriormente, se agruparon en subcarpetas anidadas acorde la variable en estudio y se realizó la extracción de la información en una ficha de recolección de datos.

Técnicas de recolección de datos

Los datos fueron recolectados en fichas electrónicas creadas en Microsoft Excel 2007. Esto permitió mantener un registro individualizado de la información de cada artículo, así como la consolidación de la información.

Técnicas de análisis

Dado el carácter exploratorio de este estudio, se empleó estadística descriptiva para establecer la cantidad de ensayos por variable y el número de ensayos excluidos (ver Fig.1).

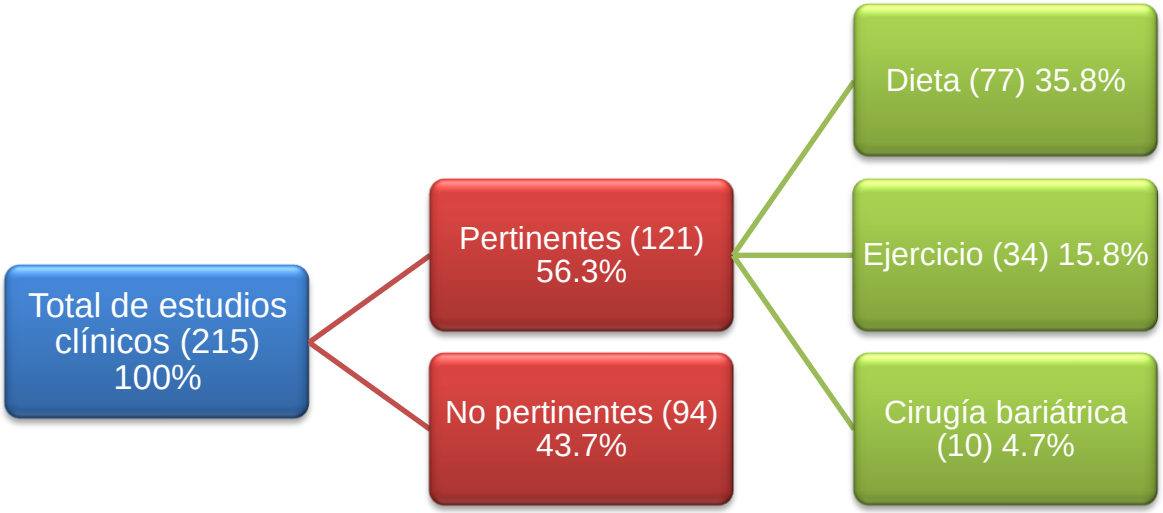

Fig. 1. Distribución porcentual del total de ensayos clínicos analizados, según el flujo de trabajo planteado.

3. Resumen

Actualmente la obesidad es considerada una pandemia y una de las enfermedades no transmisibles más importantes a nivel mundial. Durante las últimas dos décadas, investigaciones han revelado una relación estrecha entre el exceso de nutrientes y la activación del sistema inmunológico innato, en la mayoría de los órganos implicados en la homeostasis energética. Numerosos estudios indican, la inflamación ocurre como una consecuencia de la obesidad.

Dado el incremento en la prevalencia mundial de la obesidad/sobrepeso, así como su papel predisponente en el desarrollo de otras comorbilidades tales como enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, algunos tipos de cáncer y problemas respiratorios; la necesidad de intervenciones médicas es considerada una prioridad.

El objetivo del presente trabajo es explorar el efecto de la cirugía bariátrica, actividad física, y dieta y/o suplementación, en el estado inflamatorio de personas obesas, con el fin de generar conocimiento e identificar nuevos temas de investigación. Para ello, se realizó una revisión sistemática de los ensayos clínicos publicados durante los últimos cinco años.

De 215 estudios en humanos, se consideraron para revisión 121 (56.3%). La información recabada sugiere la adherencia a una dieta mediterránea (con índices inflamatorios dietéticos bajos), la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados tipo Ω – 3, y el entrenamiento físico a intervalos de alta intensidad, tienen un gran impacto en la reducción del estado proinflamatorio, en población obesa. No obstante, la cirugía bariátrica es la intervención que ofrece reducciones más significativas.

Se requiere de más investigaciones para evaluar el efecto del proceso de cocción de los alimentos sobre el estado inflamatorio, así como la relación dieta – microbiota – inflamación secundaria a obesidad.

4. Antecedentes

El control de la alimentación y la obesidad

El control de la alimentación es un mecanismo complejo que involucra el apetito, la motivación y la demanda energética del organismo; los cuales pueden ser modificados por la disponibilidad de alimento y la exposición al mismo (De Macedo *et al.*, 2016).

La ingesta calórica total del ser humano proviene de la ingestión de alimentos y bebidas que contienen principalmente grasas, carbohidratos y proteínas. Todas ellas son digeridas, mediante diversos mecanismos, hasta sus formas moleculares; lo cual implica distintas velocidades de procesamiento. Estas últimas afectan las funciones endocrinas, y las sensaciones de saciedad y hambre (Baxter *et al.*, 2019).

Cuando hay un exceso de energía mayor al requerimiento metabólico para la supervivencia inmediata, por efecto de la insulina, se da la acumulación de este exceso en forma de triglicéridos dentro de los adipocitos. Esto resulta en expansión del tejido graso que, cuando excede el límite preestablecido, define la progresión de un peso normal a obesidad (Baxter *et al.*, 2019).

A *grosso modo*, la obesidad resulta de un desbalance entre una ingesta calórica aumentada y un bajo consumo energético; coadyuvado por la constante disponibilidad de alimentos con alto contenido energético y/o el déficit de actividades físicas (Van Der Klaauw & Farooqi, 2015, Ocampo *et al.*, 2017).

Sin embargo, más allá de esta aritmética simple, actualmente se requiere del conocimiento de los factores que inducen en las personas el consumo de un exceso de calorías, y las relaciones biofísicas que gobiernan cómo estas calorías se reflejan en un incremento en el peso corporal. Esto se traduce en una dinámica compleja tras esta enfermedad, donde biofísica, conducta e inclusive genética se conectan (Alston & Okrent, 2017).

Según la Organización Mundial para la Salud (OMS), la obesidad y el sobrepeso se definen como la acumulación anormal o excesiva de grasa, la cual, puede ser perjudicial para la

salud. No obstante, ambos corresponden a un trastorno multifactorial; con componentes conductuales, genéticos, psicológicos, sociales y ambientales; los cuales deben ser contemplados para el abordaje terapéutico de las personas que los padecen (Pekmez *et al.*, 2019, Oussaada *et al.*, 2019).

Por ejemplo, mutaciones en los genes que codifican para la leptina y su receptor, la propiomelacortina y el receptor 4 para la melacortina; han sido relacionados con obesidad mediante estudios GWAS (por sus siglas en inglés, genome wide association study) (Baxter *et al*., 2019).

Asimismo, en el aspecto conductual y psicológico, existen dos vías principales que regulan la ingesta de alimentos: la homeostática y la hedónica. La vía homeostática induce la conducta de alimentación cuando las reservas energéticas están disminuidas. De modo que señales periféricas como la concentración de nutrientes circulantes, hormonas gastrointestinales, insulina, leptina, y aferencias vagales son integradas para mediar las sensaciones de hambre y saciedad; y ajustan la ingesta calórica (Oussaada *et al.*, 2019).

La vía hedónica, también conocida como “de recompensa”, añade otro mecanismo de control; el cual puede sobrepasar al mecanismo homeostático. Este es capaz de aumentar el consumo de alimentos considerados “muy sabrosos” en periodos de relativa suficiencia energética (Leigh & Morris, 2018). Así, en el entorno obesogénico actual (colmado de estímulos alimentarios, alimentos listos para consumo, mínima actividad física, estrés y tensión), el aumento en el consumo de alimentos palatables no es ventajoso (Oussaada *et al.*, 2019).

Existen varios parámetros para medir el grado de depósito de tejido adiposo, no obstante el índice de masa corporal (IMC), definido como el cociente del peso, en kilogramos, entre el cuadrado de la talla, medida en metros; resulta una herramienta útil, no invasiva, para la clasificación de esta enfermedad (Ocampo *et al.*, 2017, Chooi *et al.*, 2019).

Según lo establecido por la OMS para la población adulta, se clasifica como persona con sobrepeso aquella que tenga un IMC igual o superior a 25; y obesa a quien tenga un IMC mayor o igual a 30 (Chooi *et al.*, 2019). Para efectos de este estudio, se consideró

únicamente a la población adulta (mayores de 19 años); dado que la población pediátrica posee otras variables inherentes al proceso de desarrollo del ser humano que deben ser consideradas en el abordaje de dicho grupo etario, por ejemplo: los cambios hormonales.

Alerta mundial por aumento de la proporción de la población obesa

Actualmente, se habla de la obesidad como una epidemia y es considerada una de las enfermedades no transmisibles más importantes a nivel mundial. Según los datos de la OMS más recientes (año 2016), se estima que más de 1.9 billones de adultos tienen sobrepeso y aproximadamente 650 millones padecen de obesidad (Nyber, *et al.*, 2018).

Para el año 2025, se estima que la prevalencia global aumentará a un 18% en hombres y sobrepasará el 21% en las mujeres. De ellos, se estima que 257 millones de adultos alrededor del mundo vivirán con obesidad severa (definida como un IMC superior a 34,9 kg/m^2); mostrando un marcado aumento con respecto al estimado de 173 millones para el año 2014 (Jackson *et al.*, 2020).

Concomitantemente, los costos en salud asociados a la obesidad y sus comorbilidades afectan la economía de los individuos que la padecen; con valores que se pueden elevar entre un 24% a un 50% (para población con sobrepeso y obesa, respectivamente), al compararlos con una población control sana. Para el 2014, se estimó que en Estados Unidos una persona obesa gasta aproximadamente $1901 (dólares estadounidenses) anuales en servicios de salud; con costos que llegan a aproximadamente $149,4 billones anuales a nivel de este país (Baxter *et al.*, 2019, Chooi *et al.*, 2019).

Paralelamente, la obesidad infantil está tomando proporciones alarmantes en muchos países y supone un problema que debe abordarse urgentemente. Desde las edades más tempranas (lactantes) hasta la adolescencia, la prevalencia de obesidad va en aumento: por ejemplo, en África el número de niños menores de cinco años con sobrepeso u obesidad casi se ha duplicado desde 1990. En 2014, 41 millones de niños menores de 5 años, en todo el mundo, presentaban sobrepeso u obesidad (OMS, 2016).

En América Latina, actualmente más del 20% (alrededor de 42.5 millones) de los niños en edades entre los 0 – 19 años tienen sobrepeso u obesidad; lo que impone un reto para los sistemas de salud y aumenta el riesgo de padecimiento de una gran gamma de enfermedades (Corvalán *et al.*, 2017).

En Costa Rica, según el informe de resultados del Censo Escolar de Peso – Talla, del año 2016, de un total de 347 379 niños en edad escolar incluidos en el estudio, un 34% tenían sobrepeso y obesidad (19.8% y 14.1%, respectivamente) (Gobierno de la República de Costa Rica, 2016).

Perspectivas sociales e individuales de la obesidad

Por otro lado, se puede considerar una enfermedad crónica porque se perpetúa en el tiempo y además, suele acompañarse de trastornos como hipertensión, Diabetes Mellitus tipo 2, síndrome metabólico, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, entre otros. Más allá, el aumento en la prevalencia de obesidad infantil ha llevado a un incremento en problemas médicos como Diabetes Mellitus tipo 2 en la adolescencia (Ocampo *et al.*, 2017, Oussaada *et al.*, 2019).

A nivel social, la obesidad está asociada con incapacidad, mortalidad y un aumento sustancial de los costos de atención en salud. A nivel individual, la obesidad severa frecuentemente se asocia a múltiples problemas clínicos, incluyendo perturbaciones del sueño, dificultades respiratorias, problemas articulares y de movilidad; así como estigma social, que puede afectar la calidad de vida, desempeño escolar y oportunidades de obtener un trabajo (Castillo *et al.*, 2019).

Es pertinente recalcar, que la obesidad trae consecuencias psicológicas en las personas; pues su autoestima se ve afectada producto de la discriminación a la que son sujetos desde muy jóvenes; sienten depresión debido al rechazo por no conseguir los estándares físicos establecidos por la sociedad (Richard *et al.*, 2016, Castillo *et al.*, 2019). Consecuentemente, está relacionada con un mayor riesgo de padecer enfermedades psiquiátricas, incluyendo la depresión (Jung *et al.*, 2017).

Asimismo, la depresión es altamente prevalente en población obesa; con tasas que varían entre un 20 – 30% dependiendo del estudio. Por tanto, su relación se considera bidireccional: la presencia de una aumenta el riesgo de padecer la otra; con tendencia a concurrir (Huet *et al.*, 2019).

La disfunción del tejido adiposo en la patofisiología de la obesidad

El tejido adiposo ha evolucionado como un órgano altamente dinámico, remodelándose a sí mismo en respuesta a las cambiantes demandas metabólicas. Esta habilidad es producto de la respuesta coordinada de los distintos tipos celulares residentes en él: adipocitos, células inmunológicas, células endoteliales y fibroblastos (Crewe *et al*., 2017).

No es sólo un sitio de almacenamiento, también posee funciones endocrinas; produciendo diversas sustancias que son requeridas para procesos biológicos específicos como metabolismo de glucosa y lípidos, regulación del apetito, homeostasis cardiovascular y reproducción, entre otras. Estas sustancias incluyen varios tipos de hormonas como leptina, adiponectina, resistina; y citoquinas como interleuquina – 6 (IL - 6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF – α) (Asghar & Sheikh, 2017, Unamuno, *et al.*, 2018).

En caso de exceso de disponibilidad de nutrientes, los adipocitos almacenan varios lípidos en forma de gotas lipídicas, las cuales, se expanden rápidamente en tamaño; y en este proceso, alcanzan el límite para la difusión de oxígeno. La hipoxia resultante es leve, pero induce una señal de estrés que lleva a la angiogénesis y remodelación de la matriz extracelular, para facilitar la expansión del tejido adiposo y reducir la hipoxia. Este efecto "agudo" se puede considerar saludable. Sin embargo, en la historia evolutiva de este tejido, la necesidad de expansión y almacenamiento de lípidos estaba limitada a un corto periodo de tiempo; con periodos de ayuno o hambruna que garantizaban la reversión en el peso corporal (Crewe *et al*., 2017).

El tejido adiposo de sujetos obesos sufre diversos procesos de diferenciación celular y remodelado estructural para adaptase a la excesiva ingesta calórica, incluyendo: expansión del tejido regulada por hiperplasia (aumento en número) e hipertrofia (incremento en

tamaño) de los adipocitos, infiltración de células inmunes y remodelación de la matriz extracelular para facilitar la expansión del tejido. Sin embargo, esta última tiene un límite y al excederse, se da el depósito ectópico de lípidos, con consecuencias lipotóxicas para el organismo (Unamuno, *et al.*, 2018).

Paralelamente, el estado generalizado de sobrenutrición crónica provoca un aumento no resuelto en la hipoxia de este tejido, el cual se acompaña por cambios en la secreción de citoquinas, aumento en el reclutamiento de células inmunológicas y desregulación en el metabolismo de los lípidos. En algún punto de la progresión de la obesidad, los depósitos de lípidos se expanden más allá de la capacidad del tejido para una adecuada angiogénesis, culminando en hipoxia persistente, fibrosis, senescencia celular y muerte necrótica del tejido. Esta expansión "no sana", es uno de los principales contribuyentes en las alteraciones metabólicas sistémicas, características de la obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (Crewe *et al.*, 2017, Asghar & Sheikh, 2017).

Inflamación: la asociación entre el sistema inmunológico y la obesidad

Durante las últimas dos décadas, la investigación para la obtención de un mecanismo que conectase la patogénesis de la obesidad con la resistencia a la insulina, han revelado una relación estrecha entre el exceso de nutrientes y la activación del sistema inmunológico innato, en la mayoría de los órganos implicados en la homeostasis energética. Numerosos estudios indican que la inflamación ocurre como una consecuencia de la obesidad. Recientes perspectivas sugieren que esta puede tener un rol causal en la generación de la resistencia a la insulina, y la disrupción de otros aspectos de la regulación energética (Saltiel & Olefsky, 2017).

La inflamación es un proceso evolutivamente conservado caracterizado por la activación células inmunes y no inmunes que protegen el organismo de toxinas e infecciones al eliminar los patógenos y promover la reparación de los tejidos y la recuperación. Dependiendo del grado y duración de la repuesta inflamatoria, considerando si es local o sistémica, cambios neuroendocrinos y metabólicos pueden ocurrir para conservar la energía y asignar más nutrientes al sistema inmunológico activado (Furman *et al.*, 2019).

Una respuesta inflamatoria normal se caracteriza por la regulación “a la alta”, temporalmente restringida, de la actividad inflamatoria en presencia de la amenaza y su resolución, una vez esta es eliminada. Sin embargo, la presencia de ciertos factores psicológicos, sociales, medioambientales y biológicos han sido asociados a la prevención de la resolución de la inflamación aguda, y en consecuencia, a la promoción de un estado inflamatorio estéril, sistémico, de bajo grado; representado por la activación de componentes inmunes que frecuentemente son distintos de aquellos comprometidos en la respuesta inmunológica aguda (Furman *et al*., 2019).

Las células inmunológicas residentes en el tejido adiposo incluyen casi todo el espectro de éstas; las cuales, juegan un rol importante en la homeostasis del tejido, remoción de desechos moleculares y células apoptóticas. La acumulación excesiva de grasa y la subsecuente disfunción del tejido lleva a cambios en la cantidad, distribución y polarización de las células inmunológicas, resultando principalmente en el aumento en la cantidad y actividad de algunos tipos celulares (notablemente macrófagos, mastocitos, neutrófilos y linfocitos T y B); y la reducción de otros (eosinófilos, linfocitos Th2, T reguladores y células NKT). Los cambios inflamatorios se observan típicamente en el tejido adiposo visceral, el cual, es infiltrado por macrófagos. Estos últimos, en la presencia de ácidos grasos libres y señales endógenas liberadas por los adipocitos estresados, adquieren un fenotipo pro – inflamatorio (Maurizi *et al.*, 2018).

La obesidad se asocia con niveles aumentados de monocitos circulantes y mayor infiltración de macrófagos y células T en el tejido adiposo y otros órganos/tejidos. Los leucocitos son reclutados en los sitios de inflamación mediante citoquinas quimiotácticas o quimiocinas. Las quimiocinas involucradas en la infiltración inmune del tejido adiposo y otros tejidos, incluyen la MCP – 1 e IL – 8. La expresión de receptores de quimiocinas específicos, diferencialmente expresados en la superficie de los leucocitos, facilita la migración de estos últimos, acompañada de un gradiente de quimiocinas (Barry *et al.*, 2017).

Al descubrir que la obesidad generalmente provoca un estado de inflamación crónica de bajo grado en los tejidos clásicamente implicados en el metabolismo y otros, provocó una

revolución: pasó de ser una enfermedad estrictamente metabólica a considerarse también un trastorno inflamatorio con características que son distintas a la inflamación "clásica" provocada por infección (Lui & Nocolajczyk, 2019). Por tanto, la investigación del estado inflamatorio de la población obesa y los mecanismos que rigen dicha condición es imperante para tener una comprensión holística de esta enfermedad y proponer nuevas maniobras terapéuticas.

Estrategias para combatir la obesidad

Dado el incremento en la prevalencia mundial de la obesidad/sobrepeso, así como su papel predisponente en el desarrollo de otras comorbilidades tales como enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, algunos tipos de cáncer y problemas respiratorios; la necesidad de intervenciones médicas es considerada una prioridad. Sin embargo, esto no se ha traducido en un manejo clínico efectivo. Este último se ha visto afectado por la renuencia a aceptar la obesidad como un estado de enfermedad, la vaga estandarización del estadiaje de la misma; así como diversidad en el tratamiento clínico y generación de guías, entre otros (Ritten & LaManna, 2017).

El abordaje de la obesidad es principalmente una "condición orientada al consumidor"; es decir, típicamente los individuos seleccionan el enfoque de tratamiento con el que se sienten más cómodos, se ajusta a su presupuesto y consideran tendrán éxito. Las opciones son diversas: desde libros de autoayuda y chats de internet, hasta suplementos comerciales de venta libre para la pérdida de peso; con eficiencias variables (Kushner, 2018).

Sin embargo, al considerar la obesidad como una enfermedad crónica, la noción de emplear una intensificación escalonada de la atención para el control del peso es pertinente. En esta progresión, todos los pacientes deben recibir una orientación sobre terapia de estilo de vida, que varía desde la entrega de folletos educativos sobre dieta y ejercicio/actividad física, o consulta con un nutricionista, hasta la referencia a un programa multidisciplinario personalizado. La premisa fundamental del cambio en estilo de vida, es ayudar a la persona a hacer una dieta más saludable, actividad física y elecciones de comportamiento que le conduzcan a un balance energético neto negativo (Kushner, 2018).

El armamento para el combate de la obesidad puede ser clasificado en tres grandes categorías: cambios conductuales que incluyen las modificaciones en la dieta, actividad física y terapia psicológica, intervención médica e intervención quirúrgica (Luo & Tavakkoli, 2020).

El término dieta debe entenderse como el consumo de alimentos dirigido a obtener las calorías y nutrientes requeridos para el funcionamiento del organismo; el cual, es influenciado por el entorno geocultural. En el caso de la obesidad, esta se orienta a la restricción calórica como medio para la disminución del peso corporal. Por tanto, es indispensable la recopilación de evidencia científica para el diseño de dietas saludables a partir de los alimentos disponibles, con el fin de asegurar los requerimientos nutricionales de los individuos (Patwardhan *et al.*, 2015, Luo & Tavakkoli, 2020).

Paralelamente, existen muchos programas dietéticos con distintas composiciones de macronutrientes; así como suplementos nutricionales, también llamados "productos terapéuticos", "nutracéuticos" o "terapias herbales". Estos últimos son productos manufacturados que contienen uno o cualquier combinación de ingredientes obtenidos a partir de fuentes naturales (como plantas, animales o microorganismos) o bien son sintetizados químicamente (Luo & Tavakkoli, 2020, Thomas *et al*., 2020).

En Estados Unidos, en 1994 el Dietary Suplemment Health and Education Act especifica que el consumo de estos suplementos están destinados a la ingestión, pero no como alimentos convencionales o únicos elementos de una comida. La investigación activa en este campo, con el fin de complementar los programas dietéticos y comprender sus efectos sobre el organismo es indispensable, para asegurar su eficacia, seguridad y calidad (Thomas *et al*., 2020).

Por otro lado, la actividad física es otro componente esencial de la modificación conductual, cuyo objetivo es incrementar el gasto calórico. La guía americana para la actividad física en adultos del año 2018, define como necesario: al menos 150 minutos de actividad aeróbica de moderada intensidad y al menos dos días de entrenamiento de fortalecimiento muscular por semana (Luo & Tavakkoli, 2020, Piercy *et al.*, 2018).

Los regímenes de entrenamiento son diversos, variando según tipo de actividad física (aeróbica, resistencia muscular, fortalecimiento óseo, balance, o una combinación de estos), frecuencia e intensidad (Piercy *et al.*, 2018). Cabe señalar, la obesidad y sus comorbilidades pueden limitar la capacidad de los individuos de ejecutar algunos de estos programas, además existe el riesgo de complicaciones asociadas a la actividad física, según la condición clínica de cada individuo. Por ello, es preponderante indagar sobre cuáles regímenes de acondicionamiento ofrecen mayores beneficios a esta población, no solo desde el punto de vista de reducción de peso; sino contemplando el componente cardiovascular y metabólico.

El tratamiento psicológico es el menos familiar. No obstante, existen gran variedad de intervenciones: desde acercamientos individuales a terapia de grupo. Entre ellas, la terapia cognitivo conductual es la más común. No obstante, como monoterapia, sus resultados son modestos (Luo & Tavakkoli, 2020).

Si el cambio de estilo de vida es insuficiente para alcanzar el objetivo y la persona reúne las indicaciones para manejo farmacológico, la adición de farmacoterapia debe ser considerada (Kushner, 2018). No obstante, dado el efecto sistémico de estos medicamentos, su prescripción requiere de una comprensión detallada de su mecanismo de acción, eficacia y potenciales efectos secundarios (Luo & Tavakkoli, 2020).

Como tercer paso, la cirugía bariátrica puede ser recomendada para los casos más severos (Kushner, 2018). Esta es considerada cada vez más como una opción viable para la obesidad y sus comorbilidades, pues su práctica moderna es producto de más de 50 años de evolución e innovación. Además, las intervenciones quirúrgicas han demostrado repetidamente generar y mantener las pérdidas de peso más significativas. Empero, existen potenciales complicaciones a corto y largo plazo, según táctica quirúrgica (ver Fig.2); los cuales deben ser valorados; pues aquellos procedimientos con mayores pérdidas de peso son aquellos quienes tienen el mayores riesgos (Luo & Tavakkoli, 2020, Ding *et al*., 2016).

Este estudio se enfocó en las intervenciones dirigidas a modificar o suplementar la dieta, los regímenes de entrenamiento físico y la cirugía bariátrica; debido a que la terapia psicológica y la farmacoterapia están más allá del alcance definido.

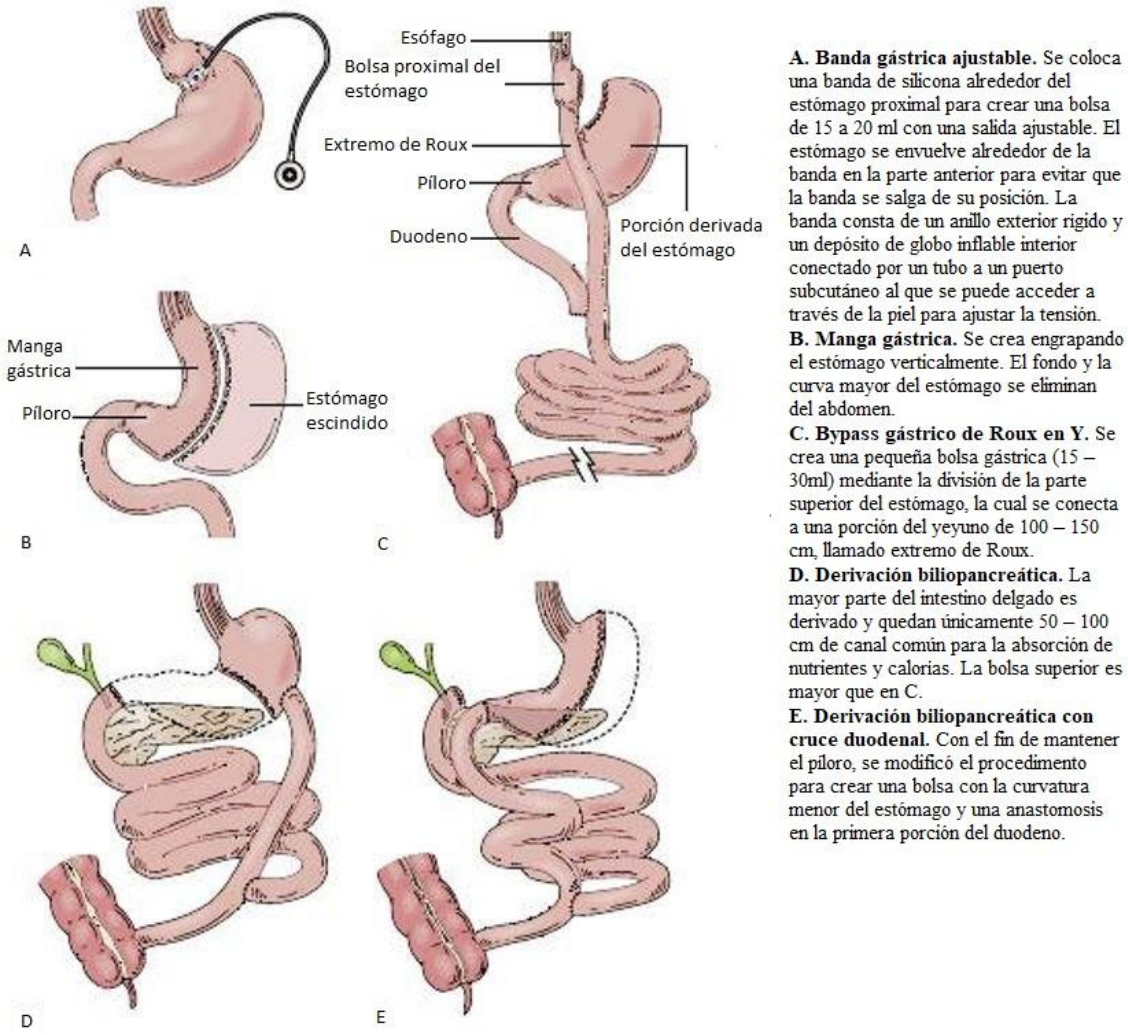

Fig.2. Cirugías bariátricas. Tomado de: Ding, *et al*., 2016.

4. Modificaciones en la dieta o suplementación

La epidemia mundial de sobrepeso y obesidad ha llevado a un incremento en la prevalencia de sus comorbilidades metabólicas asociadas. Sin embargo, la función y regulación de la inmunidad innata y adaptativa en el tejido adiposo blanco, bajo condiciones de obesidad y restricción calórica no se han dilucidado todavía (Sbierski-Kind *et al*., 2020).

Tipos de dieta y sus componentes

Con el fin de mejorar nuestra compresión en este tema, Santos y colaboradores (2020) investigaron una cohorte de 150 adultos quienes consumieron una dieta brasileña tradicional, agrupándolos según IMC: 76 sujetos con IMC entre 35.0 – 44.9 y 74 individuos con IMC mayor a 45. Encontraron que la hipertensión, PCR elevada e historia familiar positiva por enfermedades cardiacas fueron más prevalentes en el segundo grupo ($p < 0.05$).

Shin y colegas (2020) determinaron las propiedades antiinflamatorias de una dieta "tradicional koreana", respecto a una dieta "koreana occidentalizada", empleando una cohorte de 10 mujeres obesas. Las participantes fueron colocadas en una "unidad metabólica" o ambiente controlado durante las dos semanas del ensayo. El índice inflamatorio dietético (DII) se calculó con base en los nutrientes y las raciones. El DII de la dieta tradicional fue menor que la dieta occidentalizada ($p < 0.001$), al mismo tiempo que los niveles de IL – 10 aumentaban y los niveles de NFκB disminuían en el grupo de dieta tradicional ($p = 0.0102$ y $p = 0.0015$), respecto al grupo de dieta occidentalizada.

Chmurzynska y colaboradores (2019) estudiaron el efecto de una dieta mediterránea vs una dieta central europea sobre la inflamación en mujeres postmenopáusicas con obesidad central ($n = 130$), durante 16 semanas. Encontraron ambas dietas disminuyen significativamente los niveles de TNF – α ($p < 0.001$), sin afectación sobre la IL – 6. Además, una mayor ingesta de grasa se asoció a concentraciones mayores de IL – 6 ($p < 0.05$).

Abete y colegas (2019) estudiaron la asociación de la inflamación y factores de estilo de vida (tipo de dieta y componentes de la misma, actividad física, composición física) con la obesidad sarcopénica, empleando los datos del estudio PREDIMED – Plus. Un total de 1535 participantes con sobrepreso/obesidad con edad media de 65.2 años integraron la cohorte.

Los análisis de regresión multivariable evidenciaron una asociación positiva entre los terciles de índice de sarcopenia con el índice de adherencia a la dieta mediterránea (p – trend < 0.05), actividad física (p – trend < 0.0001) y una asociación negativa con una ingesta inadecuada de vitamina C (p - trend < 0.05), grasa visceral y recuento de leucocitos (p – trend < 0.0001) y algunos subtipos de estos (neutrófilos y monocitos, p – trend < 0.05). Concluyen, la dieta y la actividad física son mediadores regulatorios importantes de la inflamación sistémica, la cual, está directamente implicada en el proceso sarcopénico (Abete *et al*., 2019).

Cantero y colaboradores (2018) evaluaron la asociación entre un índice inflamatorio dietético validado (DII) y componentes específicos de la dieta con marcadores hepáticos, en población obesa/sobrepeso; empleando los datos obtenidos del ensayo clínico PREDIMED (n = 794). El DII es una herramienta validada que evalúa el efecto de la dieta sobre 6 biomarcadores inflamatorios: IL - 1β, IL – 4, IL – 6, IL – 10, TNF – α y PCR. Demostraron un alto DII y la baja adherencia a una dieta mediterránea se asociaron a un mayor grado de daño hepático en personas obesas, respecto a aquellas que tienen sobrepeso. De modo interesante, se observó una correlación positiva entre el daño hepático, y nutrientes o alimentos relacionados con un patrón dietético proinflamatorio.

Por otro lado, Jovanović y colegas (2020) evaluaron la eficacia de una dieta antiinflamatoria para el manejo de obesidad en adultos jóvenes (n = 81). Para ello, trabajaron con dos grupos: A. dieta de restricción calórica basada en alimentos con bajos índices glicémicos, productos integrales, leguminosas, frutas y vegetales coloridos, nueces, semillas, pescado, aceite de oliva, té verde/negro, múltiples especias y hierbas, y B. protocolo estándar de dieta para reducción de peso (55 – 0% carbohidratos, 25 – 30%

grasas y 15 – 20% proteínas), isocalórica. Los sujetos se apegaron a la dieta asignada durante un periodo de 6 meses.

Se observó los sujetos en el grupo A redujeron significativamente la ingesta de componentes proinflamatorios; al tiempo que se identificó una reducción en los niveles de TNF – α ligeramente mayor, respecto al grupo B. No obstante, la disminución en las concentraciones de PCR e IL – 6 fue más significativa en el grupo asignado al protocolo estándar (Jovanović *et al.*, 2020). Cabe recalcar, se comparó dos dietas distintas (hipocalórica e isocalórica), lo cual limita el alcance de este estudio.

Por otra parte, Marques-Rocha y colegas (2016) evaluaron la expresión de microRNA y genes en leucocitos de personas con obesidad y síndrome metabólico quienes participaron del ensayo clínico RESMENA, el cual, es un programa de pérdida de peso basado en una dieta mediterránea y con 8 semanas de duración. La intervención fue capaz de inducir cambios en la expresión de miR – 155 – 3p (baja) y Let – 7b (acrecentamiento), sin embargo, esto no correlacionó con la expresión de genes proinflamatorios, en las mismas células. Por otro lado, el análisis de la expresión de los genes proinflamatorios no mostró cambios relevantes; a pesar de observar una disminución en los niveles circulantes de MDA y PAI – 1.

Starr y colaboradores (2019) investigaron el efecto potencial de la composición de la dieta en la respuesta inflamatoria en adultos mayores de 60 años con obesidad, donde estos fueron asignados aleatoriamente a un régimen tradicional de pérdida de peso ($n = 14$) o un régimen enriquecido en proteína (mayor o igual a 30g en cada tiempo de alimentación; $n = 25$). Todos los individuos siguieron una dieta hipocalórica durante 6 meses. El contenido proteico fue de 0.8 y 1.2 g/kg/día para el grupo control e intervencionista, respectivamente. Después de 6 meses, ambos grupos presentaron una pérdida de peso significativa y reducción del IMC ($p < 0.05$ en el grupo control y $p <0.001$ para la dieta rica en proteína). Algunos marcadores respondieron a la intervención: leptina ($p < 0.001$), PCR e ICAM – 1 ($p < 0.01$) disminuyeron, entretanto, la adiponectina aumentó ($p < 0.01$). Contrariamente, no se observó alteraciones en el grupo control.

En esta misma línea, Smith y colegas (2016) realizaron un estudio empleando los mismos tipos de dieta (tradicional y rica en proteínas) en una cohorte de mujeres obesas postmenopáusicas. Documentaron la dieta rica en proteínas redujo la pérdida de masa no grasa inducida por la dieta, a menos de un 45%. No obstante, también previno la mejoría esperada en las vías de señalización de la insulina a nivel muscular y la captación de glucosa estimulada por insulina. No se observó ningún cambio en la concentración plasmática de PCR e IL – 6, ni en la expresión genética de CD68, MCP – 1, IL – 6 y TNF – α en células musculares.

Parvaresh Rizi y colaboradores (2016) tomaron una cohorte de 9 hombres con peso normal y 9 hombres con sobrepeso, resistentes a la insulina, quienes ingirieron una comida rica en carbohidratos, otra rica en grasas y una tercera rica en proteínas, de manera aleatoria. Observaron la expresión de los genes codificantes para NF – κβ y TNF – α era mayor en el grupo obeso; al tiempo que la expresión de los genes codificantes para IL – 6 y TGF – β era menor. Las diferencias fueron más marcadas luego de la ingesta rica en carbohidratos, no así en el caso de la comida rica en proteína o grasa. Resultados similares se obtuvieron para las concentraciones plasmáticas de IL – 6 y TNF – α.

Al-Disi y colegas (2020) agruparon aleatoriamente a 64 mujeres árabes premenopáusicas en: A. control (n = 14, delgadas, sin diabetes), B. sobrepeso (n = 16) y C. sobrepeso + diabetes (n = 34). Luego de un ayuno, todos los individuos ingirieron una carga estandarizada de glucosa de 75g. Se obtuvo sangre a nivel basal, dos y cuatro horas. Inicialmente, los niveles de endotoxemia en las mujeres con sobrepeso fueron los más altos (3.2 mmol/l), al comparar con el control (2.0 mmol/l) y las diabéticas (2.7 mmol/l) ($p = 0.046$). Finalmente, los niveles de endotoxemia incrementaron significativamente únicamente en el grupo con sobrepeso a las 4 horas (4.2 mmol/l, $p < 0.05$).

En estudio de Jamar y colaboradores (2016), 30 mujeres obesas participaron en una terapia multidisciplinaria dirigida a un cambio de estilo de vida, consistente de consejo nutricional, ejercicio y tratamiento psicológico durante 26 semanas. Luego de la terapia, se observó una reducción significativa de las variables antropométricas y la ingesta de alimentos, al tiempo en que se mantuvo los requerimientos nutricionales. Además, se evidenció una mejoría

significativa en los niveles de leptina, PCR, ICAM – 1, VCAM – 1 y PAI – 1. El detrimento en la ingesta de carbohidratos y grasas llevó a la disminución del peso corporal.

Los autores proponen el efecto en la disminución en el consumo de carbohidratos sobre la pérdida de peso está relacionado con los cambios en los niveles de leptina y la composición corporal. Paralelamente, la reducción de la ingesta de grasas modificó el riesgo cardiovascular y los procesos inflamatorios, indicando la grasa dietética es un predictor independiente de la activación de las moléculas de adhesión intercelular (Jamar *et al.*, 2016).

Escobar-Morreale y colaboradores (2017) evaluaron la influencia del sexo y las hormonas sexuales sobre los marcadores de inflamación y mediadores surrogados, luego de un test de tolerancia oral a la glucosa con carga de 75 g. Su cohorte se compuso de 24 mujeres y 25 hombres, donde 13 mujeres y 14 hombres tenían exceso de peso. Su ensayo reveló un incremento en las concentraciones de factor inhibidor de la migración de los macrófagos y metaloproteinasa de matriz 9 durante el test de tolerancia oral a la glucosa, en especial en los individuos con exceso de peso. Los investigadores indican el IMC y la circunferencia de la cintura fueron los principales determinantes de estos cambios.

Alayón y colegas (2018) cuantificaron los niveles de PCR e IL – 6 luego de la ingesta de una comida rica en grasas saturadas, en 41 hombres (21 de ellos obesos). Observaron la concentración de PCR en ayunas y a las 4 horas fue mayor en el grupo obeso, respecto al control. Además, tras la ingestión, la IL – 6 disminuyó únicamente en el grupo control; y los niveles de LPS aumentaron significativamente en ambos grupos.

González y colaboradores (2019) trabajaron con 38 mujeres (18 de ellas obesas) en edad reproductiva con el fin de evaluar el efecto de una ingesta rica en grasa saturada en los niveles circulantes de LPS, expresión de TLR – 4 en células mononucleares y afectación en la vía de señalización SOCS – 3. Encontraron las mujeres obesas, luego de la ingesta, presentaron mayores concentraciones de LPS y mayor expresión de TLR – 4 en las células; respecto a las mujeres con peso normal.

Vors y colegas (2017) mostraron que la emulsificación de la grasa dietética modula la endotoxemia postprandial en 8 hombres obesos, con un pico a los 60 minutos posteriores a la ingesta. Dicho incremento fue mayor al observado posterior al consumo de grasa no emulsificada y superior a lo mostrado por el grupo control (peso normal) ($p < 0.05$). Concluyen la optimización de la estructura de la grasa dietética podría ser parte de la estrategia para disminuir el impacto de la endotoxemia postprandial en hombres obesos.

Vlassara y colaboradores (2016) ensayaron el efecto de una dieta restringida en AGEs (del inglés advanced glycation end products) vs una dieta regular ($n = 51$ y $n = 49$, respectivamente), en una cohorte de individuos obesos con síndrome metabólico, durante un año. El grupo de restricción mostró mejoría marcada en la resistencia a la insulina, disminución moderada en el peso corporal, menor estrés oxidativo e inflamación (cuantificada mediante la medición de las concentraciones de TNF – α e isoprostano – 8); así como un incremento en factores protectores como sirtuína 1, receptor 1 de AGEs y glicooxigenasa I. La dieta regular presentó un incremento en AGEs, estrés oxidativo e inflamación, y resistencia a la insulina.

Vink y colegas (2017) sometieron a 15 sujetos obesos/sobrepeso a una dieta muy hipocalórica (restricción de 500 kcal diarias) durante 5 semanas y una subsecuente etapa de estabilización de peso de 4 semanas de duración. Durante la primera fase, se observó una reducción del peso corporal, la masa grasa y el tamaño de los adipocitos, incremento de TNF – α y reducción de la leptina. Además, se identificó una regulación a la alta en los genes asociados a IFN – γ y TNF – α, en tejido adiposo, en ambas fases. Sin embargo, los niveles circulantes de IL – 6, MCP – 1, IL – 8 y adiponectina no sufrieron cambios.

Sbierski-Kind y colaboradores (2020) investigaron a 39 mujeres postmenopáusicas con obesidad/sobrepeso, quienes aleatoriamente fueron asignadas a un programa de dieta vs control. La dieta muy hipocalórica (restricción de 800 kcal diarias) fue suscrita durante 12 semanas, y empleó reemplazo de todas las comidas con Optifast 2 en las primeras 8 semanas; el objetivo fue una reducción de al menos 8% del peso corporal. Seguidamente, se les suscribió una dieta isocalórica para mantenimiento del peso.

Los análisis revelaron una correlación entre la resistencia a la insulina y un cambio a favor de las células T de memoria en el tejido adiposo subcutáneo. A pesar de la mejoría en la sensibilidad a la insulina sistémica asociada a la intervención, el tejido adiposo subcutáneo no mostró cambios significativos respecto a los parámetros inflamatorios (niveles de citoquinas y subpoblaciones de linfocitos); al comparar con el grupo control. Este estudio demuestra la acumulación de linfocitos T de memoria efectores en el tejido adiposo subcutáneo obeso y una asociación entre la homeostasis sistémica de la glucosa y los parámetros inflamatorios, en mujeres obesas (Sbierski-Kind *et al*., 2020).

López-Domènech y colegas, estudiaron el efecto de una bebida enriquecida en pinitol, mediador de la vía de la insulina, en las células sanguíneas mononucleares periféricas, grasa visceral y subcutánea de personas obesas (n = 13). Luego de 12 semanas, la intervención no modificó ninguno de los parámetros antropométricos ni metabólicos ensayados; excepto una reducción estadísticamente significativa en las concentraciones de IL – 6 y TNF – α ($p < 0.05$) (2018).

Al estudiar las células mononucleares de sangre periférica, se observó un incremento en la expresión de la proteína SIRT – 1; deacetilasa que regula la homeostasis de la energía en respuesta a la disponibilidad de nutrientes, cuya actividad usualmente está reducida en obesidad amplificando los niveles de expresión de genes proinflamatorios durante la inflamación crónica. Paralelamente, al exponer las biopsias de tejido a pinitol durante 48 horas posteriores a su recolección, se observó una reducción en la expresión de los genes y niveles de IL – 6, TNF – α, y parámetros de estrés en retículo endoplasmático (ATF6 y CHOP) en las muestras de grasa subcutánea, no así en las muestras de grasa visceral (López-Domènech *et al*., 2018).

Con el fin de determinar el efecto de los n – 3 PUFA (ácidos grasos poliinsaturados) sobre los lisofosfolípidos, Del Bas y colegas (2016) reunieron un conjunto de 34 personas con peso normal y 38 individuos obesos, quienes fueron aleatoriamente asignados al consumo de aceite de maíz (control) o 3g diarios de aceite de pescado (rico en n – 3 PUFA), durante 90 días. Al culminar este periodo, los sujetos fueron sometidos a un reto de ingesta rica en grasas (1135 kcal, 86 g grasa). Sus resultados muestran una alteración en el perfil de

lisofosfolípidos asociado a la obesidad; con una desregulación del metabolismo de estos últimos ante una ingesta rica en grasa, manifiesta como pérdida de sensibilidad a los n – 3 PUFA.

Chan y colaboradores (2019) investigaron el rol de la ingesta de fructuosa dietética en la endotoxemia sistémica en participantes obesos con síndrome metabólico y trasplante renal. Para ello, se reclutó a 128 individuos, posterior a un año del trasplante. La alta ingesta de fructuosa ($p = 0.01$) y los niveles de endotoxemia ($p = 0.02$) se asociaron de manera independiente con síndrome metabólico; y la alta ingesta en fructuosa se asoció de modo independiente con la obesidad ($p < 0.001$).

Hernandez y colegas (2016) desarrollaron un estudio piloto con mujeres obesas/sobrepeso embarazadas diagnosticadas con Diabetes gestacional quienes a la semana 31 se sometieron a una dieta convencional baja en carbohidratos y alta en grasa (CONV), o bien a una dieta rica en carbohidratos complejos y baja en grasas (CHOICE), con el fin de evaluar su efecto en esta población. Luego de 7 semanas, el grupo CHOICE mostró una reducción en los niveles de ácidos grasos libres y glicemia en ayunas ($p = 0.06$ y $p = 0.03$, respectivamente). Concomitantemente, en biopsias de tejido tomadas en la semana gestacional 37, la expresión de genes proinflamatorios en tejido adiposo fue significativamente menor, en este grupo ($p < 0.01$).

Con el fin de examinar el rol de la actividad del inflamasoma NLRP3 en las vías aéreas de personas asmática obesas, luego de una sobrecarga de un macronutriente, y los cambios desencadenados en las células inmunológicas, Wood y colaboradores (2019) reclutaron a 77 individuos. Primeramente, identificaron una regulación “a la alta” en la expresión génica de *NLRP3* y *NOD1*, paralelo a una mayor producción de la proteína IL - 1β en el esputo de los sujetos obesos vs normo – peso. Luego, observaron una comida rica en ácidos grasos saturados llevó al incremento en el porcentaje de neutrófilos en esputo y la expresión celular de *TLR4* y *NLRP3* a las 4 horas, en personas no obesas asmáticas. Por último, mostraron los monocitos y neutrófilos liberaron mayor cantidad de IL – 1β cuando se les colocaba con una combinación de ácido palmítico y LPS o TNF – α.

Microbioma

Damms-Machado y colegas (2017) ensayaron la permeabilidad intestinal mediante ensayo de lactulosa:manitol en individuos obesos con y sin esteatosis hepática, quienes se sometieron a un programa de reducción de peso basado en dieta con sustitución (Optifast52; Nestle Nutritition) durante 12 semanas. Se incluyeron 27 participantes, quienes mostraron una reducción significativa en la concentración de IL – 6 y en la razón lactulosa:manitol durante la intervención. Concluyen la permeabilidad intestinal es mayor en personas obesas con esteatosis hepática que en obesos quienes no la padecen.

González-Sarrías y colaboradores, exploraron la asociación entre la modulación del microbioma intestinal y la LBP (proteína de unión al lipopolisacáridos, marcador surrogado de endotoxemia) en 49 personas obesas con dislipidemia leve, y el posible efecto del consumo de dos dosis (450 mg/día y 1.8g/día) de extracto de granada durante tres semanas. El diseño incluyó el análisis de placebo y periodos alternantes de eliminación de tres semanas, entre suplementos (2018).

Se observó una disminución significativa ($p < 0.05$) en los niveles plasmáticos de LBP y una tendencia a la baja en la PCR, luego de la administración de 1.8g diarios del extracto (equivalente a 656mg de fenólicos). Además, los análisis de secuenciación revelaron un aumento en *Bacterioides*, *Faecalibacterium*, *Butyricicoccus*, *Odoribacter* y *Butyricimonas*; microorganismos importantes para el balance de la microbiota intestinal, y una caída en *Parvimonas*, *Methanobrevibacter* y *Methanosphaera*; géneros considerados proinflamatorios (González-Sarrías *et al*., 2018).

Gutiérrez-Repiso y colaboradores estudiaron el efecto de una dieta cetogénica muy baja en calorías para la pérdida de peso sobre la microbiota intestinal. Para ello, diseñaron un estudio en dos fases, donde la primera se enfocaba en una dieta de 600 – 800 kcal/día durante dos meses, con suplementación para mantener los requerimientos nutricionales, y la segunda se basó en dieta de 800 – 1500 kcal/día durante dos meses. Partiendo de una cohorte de 33 individuos; durante la primera etapa, los sujetos fueron distribuidos aleatoriamente para evaluar el consumo de simbióticos vs placebo. Sin embargo, en la segunda fase, al grupo que recibió el simbiótico 1 se cambió a un segundo simbiótico.

Entretanto, el grupo control se subdividió en dos: uno que siguió recibiendo placebo y otro al que se le administró el simbiótico 2 (2019).

A pesar de no observar un cambio en la diversidad de la microbiota intestinal, luego de la administración de los simbióticos, incrementó la cantidad de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta y mediadores antiinflamatorios como *Odoribacter* y *Lachnospira*. Además, la administración de *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (simbiótico 2) durante la segunda fase tuvo una asociación significativa con el porcentaje de peso perdido y cambios en la glicemia, niveles de PCR y LBP (Gutiérrez-Repiso *et al*., 2019).

Kopf y colegas (2018) evaluaron el impacto de incrementar la ingesta de granos completos o frutas y vegetales en los marcadores inflamatorios y la composición de la microbiota. Para ello, reclutaron a 49 sujetos obesos quienes distribuyeron aleatoriamente en tres grupos: A. granos completos, B. frutas y vegetales y C. control (granos refinados). Cada brazo del estudio fue provisto con 3 porciones diarias del alimento en cuestión, durante 6 semanas.

Se observó una disminución significativa en los niveles de LBP en los grupos A y B. La ingesta de frutas y vegetales reveló una disminución en los niveles de IL – 6, entretanto, el consumo de granos enteros mostró una baja en la concentración de TNF – α. No se lograron identificar diferencias en la composición de la microbiota según brazo de intervención, excepto un incremento en la α – diversidad en el grupo B. Sin embargo, se observó una correlación entre la proporción de Clostridiales (*Firmicutes*) al comienzo del ensayo y la magnitud de cambio en los niveles de LBP (Kopf *et al.*, 2018).

Krumbeck y colegas (2018) no observaron cambios en los marcadores de endotoxemia, luego de la suplementación con cepas de *Bifidobacterium adolescentis* IVS-1 o *Bifidobacterium lactis* BB-12, o su combinación con galacto oligosacáridos, durante tres semanas, en una cohorte de 94 sujetos obesos.

Suplementos

Kuzma y colaboradores (2016) no observaron efecto diferencial por consumo de una bebida endulzada con fructuosa, sirope de maíz con alto contenido en fructuosa o glucosa, sobre la inflamación sistémica (PCR e IL – 6) ni la expresión de genes inflamatorios en tejido adiposo; en adultos con peso normal y obesos (n = 24). Los individuos consumieron durante 8 días una dieta estandarizada, entretanto, las bebidas representaron un 25% del requerimiento calórico estimado. Tampoco se observó diferencias en las mediciones referentes a permeabilidad intestinal. Sin embargo, la muestra pequeña es una limitante importante, por tanto, se requiere de más estudios al respecto.

Con el fin de investigar el efecto de la suplementación de la dieta con vitamina A sobre las citoquinas asociadas a linfocitos T reguladores y Th_{17}, Farhangi y colegas (2016) tomaron una cohorte de 56 mujeres obesas y las asignaron aleatoriamente para la recepción de una dosis oral de 25000 UI de retinil palmitato o plascebo, durante 4 meses. Paralelamente, 28 mujeres no obesas aleatorizadas según edad, recibieron vitamina A.

Basalmente, al comparar las mujeres obesas y no obesas, las primeras mostraron niveles superiores de IL – 6 ($p < 0.05$). No se observó diferencias significativas en las concentraciones de las otras citoquinas estudiadas: IL – 17, IFN – γ, TGF – β e IL – 10. Luego del periodo de estudio, la concentración media de IL – 17 y TGF – β disminuyeron significativamente, luego de suplementación con Vitamina A en mujeres obesas y no obesas, respectivamente (Farhangi *et al*., 2016).

Lotfi-Dizaji y colegas (2019) estudiaron el efecto de la suplementación con vitamina D en conjunto a una dieta hipocalórica (700 kcal menos del requerimiento energético total; 20 – 30% de grasas, 10 – 15% de proteínas y 55 – 65% de carbohidratos), sobre la metainflamación. Para ello, 44 individuos deficientes en esta vitamina (25OHD < 50 nmol/l) fueron aleatorizados en dos grupos: A. Dieta + bolo semanal de 50000 UI vitamina D, y B. Dieta + placebo; durante 12 semanas. El grupo A mostró una reducción en las concentraciones de MCP – 1, IL – 1β y TLR – 4, respecto a los valores basales ($p < 0.05$). Entre grupos, se observó una disminución significativa en el peso, masa grasa y niveles séricos de MCP – 1; luego de la intervención, comparando con el grupo placebo ($p < 0.05$).

En esta misma línea, de Vries y colaboradores (2017) trabajaron con una cohorte de 24 mujeres premenopáusicas, obesas/sobrepeso, deficientes en vitamina D; a quienes administraron una dosis única de 300000UI o 75000 UI de colecalciferol, luego de un test de reto de ingesta de grasa oral equivalente a 50 g de grasa por metro cuadrado de superficie corporal. El reto se repitió siete días después. Luego del primer test de carga, se observó un leve incremento en la expresión del marcador CD11b en los monocitos, sin diferencias entre dosis. Además, de una leve disminución en la concentración del factor C3 del complemento. Ni la concentración de PCR ni la expresión de otros marcadores de activación de los leucocitos mostraron alteraciones significativas.

Mousa y colegas (2017) evaluaron la suplementación con un bolo inicial de 100000 UI seguido de una dosis diaria de 4000 UI de vitamina D vs placebo, durante 16 semanas, en un total de 54 sujetos obesos/sobrepeso, deficientes en este micronutriente, como única intervención. No se observaron diferencias significativas en ninguno de los marcadores inflamatorios cuantificados (PCR, TNF – α, MCP – 1, IFN – γ, IL – 1β, IL – 6, IL – 8, IL – 10, IL – 12, IL – 17A, IL – 18, IL – 23 e IL – 33) ni en la actividad de la vía NF – κβ en células mononucleares obtenidas de sangre periférica; respecto al placebo ($p > 0.05$).

Asemi y colaboradores (2016) trabajaron una cohorte de 66 individuos diabéticos con enfermedad coronaria, quienes aleatoriamente recibieron 5μg de vitamina D y 90 μg de vitamina K más 500 mg de calcio, o placebo, dos veces al día, durante 12 semanas. La suplementación mostró una reducción significativa en los niveles de PCR ($p = 0.03$) y MDA ($p = 0.007$), al compararlo contra el placebo.

Williams y colegas (2017) evaluaron el efecto del consumo diario de cápsulas de concentrado de frutas y vegetales (Juice Plus+ Orchad) vs placebo en el estado inflamatorio de 56 sujetos obesos, durante 8 semanas; identificando una disminución en los niveles de TNF – α, sin cambios significativos en la PCR. Además de un cambio en la expresión de ciertos genes asociados a lipogénesis y alteración en la vía de señalización de NF – κβ y AMPK; incluyendo PMVK (participa en la quinta reacción catalítica, en vía biosintética del colesterol), ZFAND5 (inhibe TNF- α, IL – 1 y la activación de NF – κβ inducida por TLR)

y CAB39 (estimula la actividad de STK11, quinasa “corriente arriba” de AMPK; esta última es considerada un detector celular de energía y activa/inhibe la lipólisis).

Al-Safi y colaboradores (2016) evaluaron la suplementación diaria con 4 g de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), ambos PUFA Ω – 3; en una cohorte de 27 mujeres eumenorreicas, durante 1 mes. Observaron una disminución en los niveles de séricos de IL – 1β y TNF – α, posterior a la ingesta de PUFA en las mujeres obesas; no así en aquellas con pesos normales ($p < 0.05$).

Por otro lado, Santurino y colaboradores (2020) ensayaron el efecto del consumo de un queso de cabra, naturalmente rico en Ω – 3 y ácido linoleico conjugado, en los biomarcadores inflamatorios y cardiovasculares, en personas obesas/sobrepeso. Luego de reclutar 68 participantes, estos consumieron durante 12 semanas 60 g diarios de queso de cabra (control), o bien, 60 g diarios del queso de cabra enriquecido. Se observó una disminución en la concentración de la PCR, y un incremento en el HDL – colesterol y la apolipoproteína B; respecto al control ($p < 0.05$). No hubo cambios significativos en los niveles de IL – 6, TNF – α, fibrinógeno, ácidos grasos libres, grelina ni leptina.

Mosikanon y colegas (2017) estudiaron el efecto modulador de la ingesta de β – glucano obtenido de levaduras sobre la inflamación en 44 sujetos con sobrepeso/obesidad. Los individuos fueron asignados aleatoriamente al consumo de 477 mg/cápsula de β – glucano vs placebo, durante seis semanas. La intervención incrementó los niveles de IL – 10 en un 23.97% en la segunda semana y 31.12% en la sexta semana; además, esta fue superior respecto al grupo control ($p < 0.001$). Paralelamente, redujo los niveles de IL – 6 en la semana seis ($p = 0.005$) y TNF – α a la semana dos ($p = 0.037$) contrastando con los controles.

Strączkowski y colaboradores (2018) reclutaron 40 sujetos obesos a quienes sometieron a una intervención dietética durante 12 semanas, quienes además fueron aleatorizados para la suplementación diaria con 500 mg de (1,3)(1,6) – β – glucano vs placebo ($n = 18$ y 22, respectivamente). La dieta hipocalórica se estimó como 20 kcal por kg de peso corporal, distribuida de la siguiente manera: 55 – 60% carbohidratos, 25% grasas y 15 – 20% proteínas.

Se identificó una disminución similar en los niveles séricos de leptina, MCP – 1 e IL – 18 en ambos grupos, luego de la intervención ($p < 0.05$); así como una disminución en la expresión en tejido adiposo del gen *LEP* ($p < 0.0001$) y un incremento en la expresión de *IL6R, IL6ST, JAK1* y *JAK2* ($p < 0.05$). No se observó cambio en la expresión de los genes *ADIPOQ, IL6, STAT3, SOCS3, MIF, CCL2, MMP9* e *IL – 18*, en tejido adiposo. La suplementación no tuvo efecto sobre ninguno de los parámetros estudiados (Strączkowski *et al.*, 2018).

Parandoosh y colaboradores (2020) investigaron el efecto de un extracto de semillas de uvas (*Vitis vinifera*) y una dieta de restricción calórica (250 kcal menos respecto al requerimiento energético estimado) sobre una cohorte de sujetos obesos. Estos fueron distribuidos en dos grupos: suplemento (300mg/día) o placebo, por un periodo de 12 semanas. Al comparar el grupo de suplementación y el grupo control, se observó una disminución estadísticamente significativa en el primero para los siguientes parámetros: IMC, neuropéptido Y, TNF – α y PCR ($p = 0.045$, 0.041, 0.001 y 0.034, respectivamente).

Hariri y colegas (2020) estudiaron el efecto de la suplementación con sumake (*Rhus coriaria L.*) y una dieta restrictiva en calorías en una cohorte de mujeres obesas/sobrepeso y depresión leve o moderada ($n = 62$). Las participantes fueron aleatorizadas para el consumo de 3g/día de sumake o placebo, durante 12 semanas. La composición de macronutrientes de la dieta fue 55% carbohidratos, 15% proteínas y 30% grasas y se enfocó en una limitación de 300 – 500 kcal diarias respecto al requerimiento energético estimado.

Al comparar con el grupo placebo, la suplementación con sumake redujo significativamente el peso, IMC, grasa corporal total y niveles de malondialdehído ($p < 0.001$, $p < 0.001$ y $p = 0.006$). También, se observó una disminución de los niveles de IL – 6 y TNF – α (11% y 32%, respectivamente); no obstante, esta no fue significativa (Hariri *et al.*, 2020).

Clayton y colaboradores (2019) estudiaron el efecto del consumo de ciruelas secas (aproximadamente 42 g) como refrigerio dos veces al día vs muffins bajos en grasa (porciones de 100 kcal, con contenidos de macronutrientes comparables), durante 8 semanas, en una cohorte de 45 individuos con obesos. No detectaron diferencias significativas en las concentraciones de PCR, leptina, adiponectina ni glucosa, ni en la

ingesta energética total ni en los niveles de macronutrientes ni en la composición corporal de los sujetos.

En 2020, Santamarina y colegas estudiaron el efecto modulador del palmito dulce (*Euterpe edulis Mart.*) sobre el estado inflamatorio de los monocitos en personas obesas. Para ello, trabajaron con 27 participantes quienes consumieron 5 g de pulpa seca congelada o placebo, durante 6 semanas. Observaron una disminución en la expresión del mARN de los genes de IL – 6 y TLR – 4, además de un incremento en la expresión de la IL – 10; respecto al placebo. Paralelamente, posterior a estímulo con LPS, los monocitos del grupo intervencionista produjeron menos IL – 6, TNF – α y MCP – 1; comparando con los niveles pre – suplementación.

Watanabe y colaboradores (2018) trabajaron con una cohorte de mujeres obesas (n = 20), quienes aceptaron participar en un ensayo donde se sometieron a una dieta hipocalórica basada en restricción de 300 kcal diarias y ejercicio de moderada intensidad únicamente (control), o bien este régimen más el consumo de 400 mg/día de un extracto de mangostán (*Garcinia mangostana*); durante 26 semanas. No se observó diferencias significativas en los niveles de PCR ni fibrinógeno.

Kim y colegas (2017) realizaron un estudio prototipo para identificar metabolitos capaces de predecir la respuesta ante una intervención contra el estrés oxidativo e inflamación. Para ello, emplearon los datos de una ensayo clínico aleatorizado que evaluaba el efecto del consumo diario de 30g de frambuesa negra koreana, frambuesa norteamericana o placebo en sujetos obesos/sobrepeso y sedentarios, durante cuatro semanas.

Tanto al inicio como al final, se realizó un reto basado en realizar ejercicio en caminadora a un 60% de VO_2 máxima, durante 30 minutos, con el fin de perturbar la homeostasis del individuo y cuantificar la capacidad de respuesta de los mesurandos. Los investigadores determinaron la intervención provocó cambios significativos en los niveles eritrocitarios de glutatión oxidado (GSSG, q = 0.027) y la razón glutatión (GSH) / GSSG (q = 0.039), así como los niveles plasmáticos de MDA (q = 0.006) e IL – 6 (q = 0.006) (Kim *et al*., 2017).

Martin y colegas (2018) estudiaron el efecto de la cereza ácida sobre los marcadores inflamatorios en 10 personas con sobrepeso/obesas. Los sujetos consumieron 240 ml diarios de jugo de cereza y placebo durante 4 semanas, con un periodo de eliminación intermedio de 2 semanas, antes de cambiar de bebida. La velocidad de eritrosedimentación fue significativamente menor en el grupo que consumió el jugo de cereza ($p < 0.05$) respecto al placebo (en quienes incrementó en 19%). La MCP – 1 y TNF – α disminuyeron luego de la intervención. No obstante, esta no afectó los niveles de PCR, IL – 6 e IL – 10.

Mahdavi y colaboradores (2016) evaluaron el efecto del aceite de *Nigella sativa* y una dieta hipocalórica en los marcadores de inflamación, en 84 mujeres obesas, durante 8 semanas. Para ello, aleatorizaron a las participantes en dos grupos: A. dieta + 3 g/día de aceite, y B. dieta + placebo. La suplementación con el aceite disminuyó significativamente los niveles de TNF – α ($p = 0.04$) y PCR ($p = 0.01$), respecto al placebo. Sin embargo, no se observó modificaciones en la concentración de IL – 6.

Huang y colegas (2018) exploraron si la pérdida de peso moderada o la reducción en la IL – 6 provocaban mejoría en el estado del hierro sérico en adultos con sobrepeso/obesos suplementados con o sin aceite de pescado. 93 individuos taiwaneses con dos o más componentes de síndrome metabólico fueron aleatorizados a una intervención de 12 semanas basada en dieta hipocalórica con reemplazo de una comida ($n = 45$) o adición de suplementación con aceite de pescado ($n = 48$).

En el grupo que recibió suplementación, una reducción moderada de la IL – 6 (decremento mayor o igual a 35%) mejoró el estado del hierro sérico y la saturación de la transferrina comparada con aquellos que sufrieron una reducción menor de 35% o aquellos que presentaron una moderada reducción de IL – 6 en el grupo no suplementado ($p < 0.05$). En contraste, la pérdida de peso no afectó el estado del hierro sérico (Huang *et al.*, 2018).

Con el fin de evaluar el efecto del cardamomo (*Elettaria cardamomun*) sobre la inflamación y el estrés oxidativo en mujeres obesas/sobrepeso, prediabéticas e hiperlipidémicas, Kazemi y colegas (2017) diseñaron un estudio aleatorizado donde los sujetos consumieron 3 g/día del suplemento o placebo ($n = 40$, respectivamente), durante 8 semanas.

Luego de la intervención, la comparación entre grupos mostró el grupo que consumió cardamomo presentó una media significativamente mayor de concentración de TNF – α ($p < 0.001$), así como una disminución en la PCR ($p = 0.04$), razón PCR/IL – 6 ($p = 0.01$), carbonil proteínas ($p < 0.001$) y MDA ($p = 0003$), respecto al grupo placebo. Luego de ajuste por covariables, las diferencias entre PCR, razón PCR/IL – 6 y MDA continuaron siendo significativas ($p = 0.02$, $p = 0.008$ y $p = 0.009$, respectivamente) (Kasemi *et al.*, 2017).

Hosseinpour-Arjmand y colaboradores (2019) trabajaron con personas obesas y enfermedad hepática no alcohólica, a las cuales distribuyeron aleatoriamente en dos grupos: A. ALA, quienes consumieron 1200 mg diarios de ácido alfa lipoico + 400 mg de vitamina E ($n = 23$), y B. placebo, quienes ingirieron 400mg de vitamina E y almidón ($n = 22$); durante 12 semanas. Sus resultados revelaron una disminución significativa en la concentración de IL – 6 en el grupo de intervención, respecto al placebo ($p = 0.049$), además de un incremento en los niveles de adiponectina ($p = 0.008$). La composición corporal y las mediciones antropométricas, las enzimas hepáticas, MCP – 1 y ferritina no reflejaron diferencias significativas entre ambos grupos ni respecto a los niveles basales.

Zhao y colegas (2016) sometieron a 26 participantes obesos aleatoriamente a suplementación con aproximadamente 4g de ácido α – linolénico (un PUFA) o placebo, durante 12 semanas. La intervención mostró una disminución significativa en los niveles plasmáticos de triglicéridos, ácidos grasos libres, glicerol, IL – 6 y TNF – α, así como un incremento en la expresión de mARN del gen *PPAR – γ* (un receptor funcional de ácidos grasos Ω – 3) y *G0S2* (un gen diana directo de PPAR – γ) en células mononucleares obtenidas de sangre periférica.

Hosseini y colaboradores determinaron la reducción de las concentraciones medias de glucosa, insulina, colesterol total, PCR, IL – 6 y MDA, producto de la suplementación oral con 1000 mg diarios de extracto de granada, durante 30 días, en una cohorte de individuos obesos/sobrepeso ($n = 48$); valiéndose de un ensayo clínico aleatorizado, controlado mediante placebo (2016).

En el mismo año, Han y colegas observaron la suplementación oral con un extracto alcohólico de una combinación de hollejo de uva (*Vitis vinifera*) y omija (*Schisandra chinensis*) a una concentración de 685 mg/día, durante 10 semanas; resultó en una disminución estadísticamente significativa en los niveles de IL – 1β y TNF – α, así como el incremento en la actividad de la enzima superóxido dismutasa en los eritrocitos, en una cohorte de sujetos con obesidad/sobrepeso (n = 76) (2016).

Bardagjy y colaboradores (2018) trabajaron con 20 sujetos obesos, a quienes aleatoriamente asignaron al consumo de 60 g de cápsulas con pulverizado de uva completa o placebo, seguido por reto con una comida rica en carbohidratos y grasas. Luego de este primer ensayo, los individuos continuaron con el consumo del suplemento asignado durante 4 semanas, con el fin de determinar el efecto de la ingesta crónica.

El estudio no reveló diferencias significativas en la respuesta postprandial de la IL – 6, MPC – 1, PAI – 1, RBP – 4, sICAM – 1 o TNF – α, entre tratamientos. Igualmente, tampoco se observó diferencias en la expresión de mRNA de *IL6*, *TNF*, *NFKB* o *IKBA*, en las células mononucleares de sangre periférica. No obstante, en el grupo que consumió el extracto, el pico de expresión de mARN *IL6* se alcanzó a la hora, mientras el grupo placebo lo alcanzó a las 3 horas (Bardagjy *et al.*, 2018).

Luego de 4 semanas de seguimiento, no se observó cambios en el IMC, HOMA – IR ni concentración de PCR; o modificaciones significativas en los niveles IL – 6, MPC – 1, PAI – 1, RBP – 4, sICAM – 1 ni TNF – α, ni en la expresión de genes asociados a inflamación o estrés oxidativo, entre tratamientos. Cabe mencionar, los sujetos mantuvieron una dieta típica americana (46% carbohidratos, 17% proteínas, 37% grasas; alta en grasa saturada y sodio, baja en fibra, potasio, magnesio y ácidos grasos tipo omega 3) (Bardagjy *et al.*, 2018).

Gamel y colegas (2020) reclutaron 29 individuos obesos/sobrepeso, quienes además tenían inflamación crónica (PCR > 1.0 mg/l). Los participantes aceptaron reemplazar 4 porciones diarias de productos con granos refinados por barras enriquecidas con salvado de grano de trigo regular o morado, durante 8 semanas. En este estudio se observó una disminución en

la concentración de TNF – α, en ambas intervenciones. Entretanto, la IL – 6 disminuyó y la adiponectina aumentó en el grupo que consumió granos morados.

En 2019, Hoevenaars y colaboradores trabajaron con un grupo de 50 personas obesas con hipercolesterolemia leve, las cuales, fueron aleatoriamente asignadas al consumo de 98 g diarios de granos de trigo integral o bien trigo refinado, durante 12 semanas. Previo y luego de la intervención, se ejecutó un reto con una comida mixta estandarizada. Los cambios postprandiales asociados al consumo del trigo refinado fueron un incremento en la PCR, IL – 6, IL – 18 y descenso de la IL – 1β; entretanto, la ingesta del grano entero provocó una disminución en la PCR, amiloide sérico A, IL – 8 e IL – 10.

Vetrani y colaboradores (2016) experimentaron con 40 sujetos con obesidad/sobrepeso y síndrome metabólico, quienes aceptaron ser asignados aleatoriamente a una dieta isoenergética (18% proteínas, 30% grasas y 52% carbohidratos) basada en el consumo de granos integrales o granos refinados, durante 12 semanas. Se realizó la cuantificación de PCR, IL – 1Ra, IL – 6 y TNF – α, así como la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA). Luego de la intervención, se observó un incremento en la concentración de propionato en el grupo de consumo de granos integrales, respecto al valor basal. Contrariamente, en el grupo de ingesta de granos refinados se notó una disminución. Sin embargo, no se observó correlación entre la concentración de propionato y los marcadores inflamatorios o metabólicos (los cuales, tampoco mostraron diferencias significativas entre intervenciones).

Paquette y colegas (2017) ensayaron el efecto de los polifenoles derivados de la fresa y el arándano sobre la inflamación y estrés oxidativo en una cohorte de 41 sujetos obesos/sobrepeso resistentes a la insulina, en un estudio de intervención vs placebo, durante 6 semanas. Los polifenoles se consumieron en forma de bebida (333 mg), sin embargo, no se detectó diferencias significativas en los biomarcadores de inflamación (PCR, PAI – 1, IL – 6, TNF – α) y estrés oxidativo ni en el perfil lipídico.

En esta misma línea, Park y colaboradores (2016) evaluaron la relación dosis – repuesta del consumo de fresas secas congeladas, en los índices metabólicos de personas con obesidad abdominal y resistencia a la insulina (n = 25). Para ello, prepararon bebidas con 0, 10, 20 y

40 g de polvo de fresa completa congelada, las cuales, se consumieron junto a una merienda rica en carbohidratos y grasas, con un aporte aproximado de 654 kcal. Sin embargo, no detectaron diferencias postprandiales entre tratamientos, al cuantificar la concentración de IL – 6.

Baldrick y colegas (2018) trabajaron con una cohorte de 78 individuos con IMC > 25, quienes aleatoriamente consumieron diariamente 100 mg de polifenoles obtenidos del alga marina *Ascophyllum nodosum* o placebo, durante 8 semanas. No identificaron cambios significativos en la PCR, estatus antioxidante o citoquinas inflamatorias, luego de la intervención.

Con el fin de evaluar el efecto de un extracto de ajo añejado sobre la función inmunológica en adultos obesos, Xu y colaboradores (2018) reclutaron a 51 sujetos quienes aleatoriamente consumieron 3.6 g del extracto o placebo, diariamente, durante 6 semanas. Al final del estudio, la IL – 6 sérica ($p = 0.04$) y el TNF – α ($p = 0.05$) en los participantes que consumieron el extracto fueron menores respecto al grupo placebo. Además, presentaron una proporción mayor de linfocitos T – γδ ($p = 0.03$) y menor proporción de células NKT ($p = 0.02$).

Fuller y colegas (2018) estudiaron el efecto de una dieta rica en huevos (12 unidades por semana) vs una dieta baja en estos (menos de 2 unidades por semana), en una cohorte de 128 individuos con prediabetes/ diabetes y un IMC > 25. Los participantes se sometieron a una dieta hipocalórica (restricción de 500 kcal) durante 3 meses y seguimiento hasta los 12 meses. No se observó diferencia significativa en los niveles de PCR, IL – 6, selectina E soluble, estrés oxidativo o adiponectina ni a los 3 ni a los 12 meses.

Szulinska y colaboradores (2017) ensayaron el efecto de suplementar la dieta con 2g de *Spirulina maxima* (una cianobacteria) en una cohorte de personas obesas con hipertensión controlada ($n = 50$). Luego de 3 meses, observaron una disminución del IMC (inicial: 33.5 vs final: 31.7; $p < 0.001$) y la concentración de IL – 6 ($p = 0.002$), respecto al placebo.

5. Actividad física

La obesidad se ha considerado durante mucho tiempo una epidemia mundial alarmante, por tanto, diferentes estrategias que podrían promover el tratamiento y control de esta enfermedad están siendo investigadas constantemente (da Silveira *et al*., 2018).

En esta línea, una cohorte de 1970 participantes del estudio MESA (multi ethnic study of atherosclerosis, por sus siglas en inglés), con edades entre los 45 – 84 años, recibieron seguimiento a los 2, 4 y 6 años. Durante el estudio, los individuos reportaron su actividad física empleando el cuestionario TWPAS (typical week physical activity survey, por sus siglas en inglés). Esta, fue categorizada como actividad física intencional total (caminata, baile, deporte y actividades de acondicionamiento), actividades de acondicionamiento (por ejemplo: aeróbicos, ciclismo, remo, natación, trotar) y actividad física de moderada a vigorosa (de todas las categorías); y cuantificada en minutos – equivalentes metabólicos (MET) por semana. Paralelamente se midió los niveles de PCR, insulina, fibrinógeno, adiponectina, TNF – α, IL – 6 y resistina en cada visita de seguimiento, así como la grasa visceral y subcutánea (por tomografía computarizada) (Vella *et al*., 2017_1).

En promedio, los participantes presentaron un IMC de 28.2 kg/m^2. Al comparar el cuartil inferior con el cuartil superior, la categoría de actividad física moderada a vigorosa, se encontró una disminución equivalente a 5.9% (15 cm^2) y 10.9% (17 cm^2) de la grasa abdominal subcutánea y visceral, respectivamente. De modo similar, los niveles de adiponectina fueron superiores en 16% (2.9 ng/ml); entretanto, la leptina, IL – 6 y resistina fueron 30% (7.3 ng/ml), 26% (0.7 pg/ml) y 9% (1.6 ng/ml) inferiores en el cuartil superior, al compararlo con el cuartil inferior (Vella *et al*., 2017_1).

Además, diversos modelos de regresión multivariable para la categoría de acondicionamiento físico total, indican una relación inversa e independiente con los niveles de IL – 6 ($p < 0.01$). Caso contrario a los niveles de adiponectina, leptina, resistina o TNF – α, donde no se identificó asociación independiente ($p > 0.05$, para todos los modelos). Los resultados obtenidos sugieren que la actividad física podría influenciar positivamente

algunos parámetros (leptina, IL – 6 y resistina) de manera independiente a la adiposidad total/central. Por otro lado, no se encontró diferencias significativas entre sexos o etnias, en los análisis (Vella *et al*., 2017_1).

Dorneles y colegas (2017) estudiaron el efecto del ejercicio "agotador" sobre la respuesta global de la acetilación de la histona H4 (H4ac) y actividad de la histona deacetilasa 2 (HDAC2), así como en la producción de citoquinas proinflamatorias y fenotipo de los monocitos; en 10 hombres obesos y 10 hombres delgados. Basalmente, los participantes obesos presentaron una mayor frecuencia de monocitos CD14+/CD16+. Además, al estimular las células mononucleares de sangre periférica con LPS se indujo un incremento significativo en la respuesta global de H4ac y en la producción de IL – 6, IL – 8 y TNF – α; principalmente en estos individuos.

Luego del ejercicio, un incremento en la producción de IL – 8 y TNF – α, así como en la frecuencia de células CD14+/CD16+, se mostró en ambos grupos. En adición, el ejercicio indujo también una hiperacetilación significativa de la histona H4 y una disminución en la actividad de HDAC2, tanto en las células mononucleares de sangre periférica no estimuladas como en las estimuladas con LPS; en los individuos obesos. Los autores sugieren la obesidad impacta los niveles de H4ac y el ejercicio agotador lleva a un incremento de la inflamación crónica de bajo grado vía desbalance sobre H4ac/HDAC2 (Dorneles *et al*., 2017).

Por otro lado, Kavanagh y colegas (2019) cuantificaron marcadores inflamatorios y de pérdida de barrera intestinal en 288 personas adultas mayores (edad media de 67 años) con función física reducida y enfermedad cardiometabólica y sobrepeso/obesidad (IMC medio de 32,9kg/m^2). Además, aleatorizaron a los individuos en tres grupos: A. donde recibieron charlas para un "buen envejecimiento", B. donde se les estimuló a realizar 150 minutos/semana de actividad física de moderada intensidad, y C. Donde además de la actividad física, se les instruyó una dieta con el fin de alcanzar una pérdida de 0.3kg/semana (equivalente a una pérdida del 7% del peso corporal, en un periodo de 6 meses).

Inicialmente, encontraron una correlación positiva entre los niveles de LBP y las citoquinas IL – 6 e IL – 8, en todos los participantes. A pesar de que los brazos intervencionistas del estudio (B y C) fueron satisfactorios al lograr una disminución del peso corporal, aumentar la funcionalidad física y reducir la IL – 6, no se observó modificaciones en los marcadores de traslocación microbiana, luego de 6 meses. Además, no se identificó asociación entre los marcadores de traslocación microbiana y la funcionalidad física. No obstante, la asociación entre los niveles de LBP e IL – 6 e IL – 8, se mantuvo al finalizar el periodo de estudio. Además, se observó correlación entre los niveles de sCD14 e IL – 6 (Kavanag *et al*., 2019).

Continuando con este grupo etario, Beavers y colaboradores (2015) estudiaron una cohorte de 450 adultos mayores con osteoartritis de rodilla y obesidad, durante 18 meses. Dicha cohortes fue sometida a tres tipos de intervenciones: E. ejercicio únicamente (combinación entre aeróbico y entrenamiento de resistencia), D. dieta hipocalórica exclusivamente (800 – 1000 kcal/día, esperando una pérdida del 10% del peso corporal al finalizar el estudio), y D+E. combinación de dieta y ejercicio.

Basalmente, los investigadores determinaron niveles medios de PCR e IL – 6 modestamente elevados (5.25 mg/l y 2.31 pg/ml, respectivamente); con 67% de los participantes con PCR mayor a 3.0 mg/l y 46% con IL – 6 mayor a 2.5 pg/ml). Los dos grupos sometidos a intervención dietética perdieron más peso que el grupo sometido únicamente a ejercicio; sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos sujetos a dieta ($p = 0.32$). Además, en estos grupos, se apreció una disminución significativa en todos los depósitos grasos (visceral, subcutáneo e intermuscular), a los 18 meses ($p < 0.05$) (Beavers *et al*., 2015).

Igualmente, ambos grupos (D y D+E) mostraron una reducción significativa de los niveles de IL – 6 al finalizar el periodo de estudio, respecto al grupo E (2.7 pg/ml y 2.7 pg/ml vs 3.2 pg/ml, respectivamente. $p < 0.01$). Hallazgo similar se obtuvo al analizar la PCR (4,2 mg/l y 5.3 mg/l vs 6.9 mg/l, correspondientemente. $p < 0.01$). Esto sin determinar un efecto significativo según intervención entre D y D+E ($p = 0.24$). También, su estudio indica que la cuantificación de la adiposidad total es mejor predictor de los cambios en el estado inflamatorio, respecto a la medición regional (Beavers *et al*., 2015).

Loeser y colegas (2017) trabajaron con esta misma cohorte, empero, cuantificaron marcadores de degradación asociados a la actividad de las metaloproteinasas sobre el colágeno tipo I (C1M), colágeno tipo 2 (C2M), colágeno tipo 3 (C3M) y la PCR (PCRM). Esto bajo la premisa, estos marcadores de inflamación son más específicos para identificar el efecto de las intervenciones sobre los tejidos articulares, de interés específico en la osteoartritis.

Interesantemente, identificaron una asociación positiva entre los cambios en los niveles de IL – 6 con los cambios en C1M, C2M y PCRM. Además, empleando los datos de todos los grupos, cambios en C1M ($p < 0.001$), C3M ($p < 0.001$) así como en PCRM ($p = 0.0004$), entre los niveles basales y finalizadas las intervenciones, estuvieron positivamente asociados con la pérdida de peso. Los grupos D y D+E, respecto al grupo E, presentaron disminuciones significativas en C1M a los 6 y 18 meses; entretanto, C3M fue significativamente menor en D y D+E a los seis meses, y sólo en D+E a los 18 meses. C2M no sufrió alteración en ningún grupo (Loeser *et al*., 2017).

Dieli-Conwright y colaboradores (2018) estudiaron el efecto combinado de entrenamiento aeróbico y de resistencia, durante 16 semanas, sobre la inflamación de tejido adiposo en 20 pacientes sobrevivientes de cáncer de mama obesas postmenopáusicas. Para ello, emplearon biopsias de tejido abdominal subcutáneo y muestras sanguíneas, previo y luego de la intervención. Dado el incremento en la infiltración de macrófagos con perfil M1 en el tejido adiposo inflamado como parte del desarrollo de la obesidad y la semejanza en los perfiles de expresión génica de estos con los macrófagos asociados a tumor, la cuantificación de esta subpoblación en las biopsias fue de particular interés (CD45+/CD14+/CD40+). Además, se incubó 100mg del tejido adiposo recuperado en medio DMEM + 10% SFB en una atmósfera adecuada, durante 24 horas, para la cuantificación de 40 citoquinas/adipoquinas secretadas en el medio.

De manera notable, se observó una disminución de aproximadamente 4 kg en la masa grasa, en ausencia de modificaciones en la dieta. Respecto al perfil inflamatorio, el grupo intervencionista experimentó reducciones significativas en los niveles plasmáticos de PCR, leptina, IL – 6 e IL – 8; así como incremento en la adiponectina; al compararlo contra el

grupo control ($p < 0.001$) y respecto a los niveles basales ($p < 0.008$). El grupo control, presentó incremento significativo en los niveles de leptina, IL – 6, IL – 8, hemoglobina glicosilada, insulina, HOMA – IR, colesterol total y colesterol LDL ($p < 0.02$) (Dieli-Conwright *et al*., 2018).

El tejido obtenido del grupo intervencionista mostró reducciones estadísticamente significativas en el porcentaje de macrófagos M1 e incremento en el porcentaje de macrófagos M2, al compararlo con el grupo control ($p < .001$) y con los porcentajes basales ($p = 0.002$). Igualmente, la producción *ex vivo* de las citoquinas proinflamatorias (IL – 6 y TNF – α) disminuyó significativamente, e incrementó la secreción de mediadores antiinflamatorios (IL – 12 y adiponectina); al comparar con el grupo control ($p = 0.05$). Al comparar contra los niveles basales, la intervención provocó un incremento en la secreción *ex vivo* de adiponectina y una reducción en los niveles de IL – 6 (p 0.03). Más allá, los cambios porcentuales en los macrófagos M2 fueron inversamente correlacionados con los cambios en el peso corporal, masa grasa y marcadores cardiometabólicos e inflamatorios; y positivamente correlacionados con los cambios en el colesterol HDL y la adiponectina ($p < 0.01$) (Dieli-Conwright *et al*., 2018).

Freitas y colegas (2017) trabajaron con una cohorte de 51 pacientes obesos asmáticos quienes se asignaron aleatoriamente a un programa de restricción calórica y ejercicio (WL+E, n = 26) o al programa de restricción calórica y terapia psicológica (WL+S, n = 25). El grupo WL+E incorporó actividad aeróbica de moderada intensidad y entrenamiento de resistencia; entretanto, el grupo WL+S ejecutó ejercicios de respiración y estiramiento. Los investigadores evaluaron el impacto de ambas intervenciones sobre el manejo clínico de los pacientes, luego de 1 año.

Entre sus hallazgos, observaron a los tres meses, el grupo WL+E presentó una mayor reducción del peso corporal que el grupo WL+S (3.5% vs 2.6% del peso corporal, respetivamente. $P < 0.001$). También, aunque ambos presentaron una reducción en la masa grasa total y visceral, esta fue más marcada en el grupo WL+E ($p < 0.001$). Al año, el grupo WL+S mostró una recuperación del peso perdido previamente (Freitas *et al*., 2017).

Además, el grupo WL+E presentó mejoría en su capacidad aeróbica, función pulmonar, control del asma y reducción en los niveles de FeNO (empleado como marcador de inflamación pulmonar, $p < 0.001$). Esto fue acompañado por una reducción significativa de los niveles sanguíneos de CCL2, IL – 4, IL – 6, TNF – α y leptina, así como un incremento en la concentración media de adiponectina, 25(OH) – vitamina D e IL – 10. Los niveles de IL – 5, CXCL8, VEFG, TGF – β y cortisol no cambiaron ($p > 0.05$); mientras las concentraciones de IL - 1β, IL – 2, IL – 12, IL – 13 y CCL5 resultaron indetectables en las muestras (Freitas *et al*., 2017).

Nunes y colegas también trabajaron con una cohorte de 26 mujeres obesas postmenopáusicas quienes se sometieron aleatoriamente a una de dos tipos de intervención: HIIT o una combinación de ejercicio aeróbico y de resistencia, durante 12 semanas. Ambos grupos redujeron el porcentaje de grasa corporal ($p = 0.026$), la adiposidad visceral ($p = 0.027$), leptina ($p = 0.043$) e incrementaron la expresión de IL – 1ra ($p < 0.01$). Sin embargo, el grupo de HIIT presentó una disminución de mayor magnitud en la grasa visceral ($p = 0.021$) y un incremento en la IL – 6 ($p = 0.037$), al compararlo con el grupo de ejercicio combinado. Más allá, los investigadores proponen los cambios en la adiposidad visceral explican los cambios en los niveles de IL – 6, en el grupo HIIT. No se observó diferencias estadísticamente significativas en los niveles de MCP – 1 e ICAM – 1 (2019).

Lee y colegas (2016) estudiaron a individuos sedentarios con sobrepeso/obesidad en dos tipos de intervenciones, cada una con una duración de 12 semanas, afectando el balance energético por restricción (diminución en consumo vía ingesta, aproximadamente un 20%) en un grupo ($n = 24$, de ellos 13 fueron el grupo control) o bien por incremento en el consumo dado por actividad física intensa (entrenamiento aeróbico y de resistencia combinado; $n = 12$, con un grupo control de 5 individuos). Se realizó el monitoreo de la expresión génica de mARN de biopsias de tejido adiposo, así como la determinación de parámetros plasmáticos y distribución corporal del tejido graso.

En el grupo con restricción calórica, se observó signos de incremento en la lipólisis (tanto por monitoreo del mARN en tejido adiposo como en la concentración de ácidos grasos libres); este hecho tuvo una fuerte relación con el aumento en la expresión de marcadores

tipo M1 en los macrófagos tisulares. Cabe mencionar, en este grupo la intervención se llevó a cabo en individuos diabéticos (Lee *et al*., 2016).

En el grupo de actividad física, se mostró una disminución en la expresión de los marcadores tipo M2 en los macrófagos y marcadores en células T; los investigadores sugieren la actividad física fue importante en la reducción de la inflamación en el tejido adiposo a pesar de la insignificante reducción del peso corporal total. Por tanto, sugieren que ambas intervenciones afectan las vías inflamatorias de distintas formas, probablemente asociadas a los macrófagos en el tejido adiposo. Cabe resaltar concentración de leptina, masa adiposa total, adiposidad subcutánea e intraabdominal, así como la grasa hepática disminuyeron en ambas cohortes (Lee *et al*., 2016).

Khoo y colegas (2015) trabajaron con 80 obesos asiáticos, previamente sedentarios (menos de 30 minutos diarios de ejercicio) quienes aceptaron participar en un programa de reducción de peso, durante seis meses. Las intervenciones fueron dos: A. Modificación en la dieta para una reducción en 500 kcal/día, y B. Acondicionamiento físico aeróbico de moderada intensidad (60 – 80% del máximo pulso cardiaco calculado) y ejercicio de resistencia, para alcanzar el objetivo de consumo de 3500 kcal/semana.

A las 24 semanas, se obtuvo un balance negativo similar en ambos grupos, equivalentes a 450 kcal/día. Durante las primeras 8 semanas, el grupo A perdió más peso que el grupo B (-5.1kg vs -1.1kg, $p < 0.01$). Sin embargo, subsecuentemente volvieron a ganar peso hasta alcanzar un punto estable. Entretanto, el grupo B continuó perdiendo peso; sin un cambio significativo en las últimas 4 semanas. Al finalizar el seguimiento, ambos grupos habían perdido aproximadamente un 4% del peso corporal inicial. El grupo de ejercicio presentó mayor disminución en el nivel de adiposidad corporal total, insulina, PCR, quemerina y HOMA - IR. No obstante, sólo este grupo mostró un incremento en la adiponectina (Khoo *et al*., 2015).

Gram y colaboradores (2017) estudiaron el efecto de los desplazamientos activos y el ejercicio en tiempo libre (de intensidad moderada o vigorosa), sobre el estado inflamatorio y disfunción endotelial, en hombres y mujeres con sobrepeso y obesidad. Para ello, reclutaron personas jóvenes (20 – 45 años), con IMC entre 25 – 35 kg/m^2, físicamente

inactivas (ejercicio regular menor a 2h/semana y desplazamientos activos menores a 5 km/día) conocidas sanas; y realizaron cuantificación de PCR, fibrinógeno, Factor de von Willebrand, tPA y PAI – 1, así como mediciones antropométricas.

Un total de 90 individuos se distribuyó aleatoriamente de la siguiente forma: 16 en el grupo control (quienes mantuvieron su estilo de vida), 19 en el grupo de desplazamiento activo (ejecutado en bicicleta), 31 personas en el grupo de ejercicio aeróbico de moderada intensidad (aproximadamente el 50% del pico de la reserva de VO_2) y 24 individuos en el grupo de ejercicio aeróbico vigoroso (aproximadamente el 70% del pico de reserva de VO_2). Se les dio seguimiento durante un periodo de seis meses (Gram *et al*., 2017).

El principal hallazgo de este estudio fue que tanto el desplazamiento activo como el ejercicio en tiempo libre de moderada intensidad, no así el vigoroso, tuvieron un efecto favorable sobre los niveles séricos de la PCR. Esto a pesar de que sólo el grupo de desplazamiento activo mostró una pérdida de peso significativa. Además, no se encontró ningún efecto sobre los marcadores de disfunción endotelial empleados. Los autores proponen el ejercicio vigoroso podría atenuar los efectos positivos debido a un incremento en la producción de citoquinas proinflamatorias, por ejemplo IL – 6, que estimulen la producción de PCR (Gram *et al*., 2017).

Renault y colegas trabajaron con una cohorte de mujeres embarazadas, clasificadas como obesas previo a la gestación, quienes aleatoriamente se distribuyeron en: A. actividad física y consejo nutricional, B. actividad física y C. no intervención. Las mujeres en el grupo A recibieron consejo para consumir una dieta hipocalórica (5000 – 7000 kJ/día), con preferencia de una dieta estilo mediterráneo (rica en grasas poliinsaturadas). Por otro lado, en los grupos A y B se les animó a realizar 11000 pasos/diarios y obtener un aumento de peso gestacional menor a 5 kg (2017).

Los investigadores determinaron una disminución de los niveles medios de PCR entre las semanas 28 – 30 en ambos grupos (8.3 mg/l en A y 8.8 mg/l en B, $p = 0.03$ y $p = 0.02$, respectivamente), al comparar con el grupo control (11.5 mg/l). Esto con los datos de 293 mujeres. Además, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de suPAR. Por otro lado, identificaron quienes cumplieron con la meta de más de 11000

pasos/día obtuvieron una reducción en los niveles de PCR de un 21%, respecto a aquellas que no cumplieron. Paralelamente, aquellas mujeres quienes reportaron un alto consumo de carbohidratos, tuvieron niveles de PCR en la gestación tardía mayores en aproximadamente un 30%, respecto a aquellas que tuvieron el menor consumo. Cabe mencionar el cumplimento de los 11000 pasos/diarios fue inferior al 20%, en todos los periodos de reporte (Renault *et al*., 2017).

Tinius y colegas (2016) también trabajaron con una cohorte de mujeres embarazadas con el fin de comparar la inflamación en mujeres obesas físicamente activas (OBA, donde todas las mujeres reportaron realizar ejercicio durante más de 150 minutos por semana, n = 16) e inactivas (OBI, n = 16), en la gesta tardía. Los investigadores encontraron la concentración de PCR era significativamente menor en el grupo OBA, respecto al grupo OBI (6.3 mg/dl vs 9.1 mg/dl, p = 0.02). Asimismo, el grupo OBA presentó menor lipólisis (36.9 meq*min/l vs 42 meq*min/l, p = 0.03) y menor concentración de ácidos grasos libres (0.36 meq/l vs 0.42 meq/l, p = 0.03); luego de una sesión de ejercicio (30 minutos, aproximadamente un 40% del pico de VO_2 calculado). Con ello, concluyen el metabolismo lipídico materno está relacionado con la inflamación sistémica.

En estudio realizado por Barry y colaboradores (2017), se estudió el impacto de HIIT y MICT en los niveles de quimiocinas circulantes y la expresión de los receptores correspondientes en los leucocitos, esto en ausencia de pérdida de peso o cambio en la composición corporal. Para ello, reclutaron a 43 participantes obesos y los dividieron en dos grupos de intervención: 19 individuos en el grupo de HIIT y 18 en el grupo MICT. Se realizaron 10 sesiones de entrenamiento, durante dos semanas; colectando muestras previo y 72 horas posteriores a la última sesión de entrenamiento, para determinar los niveles de plasmáticos de IL – 8, CCL3, leptina, MCP – 1; así como la expresión de CCR2, CCR5 y CXCR2 en subpoblaciones leucocitarias.

No se observó un efecto significativo de las intervenciones sobre los conteos de leucocitos (linfocitos, monocitos y granulocitos), así como en las concentraciones plasmáticas de quimiocinas y leptina. Sin embargo, MICT llevó a la reducción en la expresión de CCR2 y CXCR2 en los monocitos CD14+/CD16+, y HIIT al aumento en la expresión global de

CCR5 en los monocitos CD14+/CD16-, monocitos CD14+/CD16+, neutrófilos y células T (Barry *et al*., 2017).

En esta misma línea, Adams y colegas (2017) realizaron una intervención basada en HIIT, durante 12 semanas, en pacientes sobrevivientes de cáncer testicular, donde un 28.6 % del grupo de intervención eran obesos. Ellos observaron una disminución de significativa ($p = 0.014$) en los niveles circulantes de PCR, en el grupo de HIIT, respecto al grupo control.

En el mismo año, Vella y colaboradores trabajaron con 17 adultos obesos quienes se sometieron aleatoriamente a un régimen de HIIT ($n = 8$) y MICT ($n = 9$) durante 8 semanas, sin modificación en la dieta. No observaron modificaciones sustanciales en las medias de peso, IMC, IL – 8, leptina, adiponectina y TNF – α ($p > 0.05$). Además, los valores medios de IL – 6 y PCR diminuyeron en el grupo MICT, empero aumentaron en el grupo HIIT (2017_2).

En contraposición, Dorneles y colaboradores (2016) estudiaron el efecto agudo del ejercicio en intervalos de moderada intensidad (MIIE) y alta intensidad (HIIE) tanto en hombres delgados como obesos/sobrepeso; con recolección de muestras previo, inmediatamente antes y 30 minutos posteriores a la sesión de ejercicio. En el grupo de obesos, ambos tipos de ejercicio indujeron un incremento en el recuento de leucocitos, monocitos y linfocitos.

Inicialmente, este grupo también mostró niveles basales mayores de CK, IL – 8, IL – 6 y CCL2, y menores niveles de IL – 10, al compararlo con el grupo de personas delgadas. El MIIE no alteró los niveles de citoquinas en ninguno de los grupos. Entretanto, el HIIE provocó una disminución significativa en IL – 8 e incremento de la IL – 10, 30 minutos posteriores a la sesión (Dorneles *et al.*, 2016).

Pedersen y colegas (2019) estudiaron la influencia del efecto de un año de entrenamiento aeróbico en intervalos (AIT, por sus siglas en inglés. 90% del pico del pulso cardiaco.) vs 8 – 10 semanas de dieta hipocalórica (800 – 1000 kc al/día), seguidas de 40 semanas de ejercicio para mantenimiento de peso corporal (incluyendo AIT), en pacientes con enfermedad coronaria y BMI entre 28 – 40 kg/m^2. Como marcadores inflamatorios emplearon la PCR, TNF – α y suPAR.

Luego de 12 semanas, no se observaron cambios en el perfil inflamatorio, excepto en TNF – α, concomitante a la pérdida de peso. Empero, luego de un año, se observó una disminución de un 35% en los niveles de PCR ($p = 0.019$) en el grupo sometido únicamente a AIT, y una baja de 33% ($p = 0.040$), 11% ($p < 0.001$) y 13% ($p < 0.001$) en PCR, suPAR y TNF – α (Pedersen *et al.*, 2019) en el segundo grupo.

Al-Sharif y colaboradores (2020), analizaron 21 adultos con sobrepeso y asma, quienes se sometieron a ejercicio aeróbico por 12 semanas (60 – 70% del ritmo cardiaco máximo) y una dieta supervisada de 1200 kcal/día durante 3 meses; encontrando disminución estadísticamente significativa en el IMC, y los niveles de TNF – α, IL – 6, IL – 8 e incremento del conteo de linfocitos T CD4+ y CD8+ ($p < 0.05$); esto sin cambios significativos en el grupo de control.

Esto concuerda con el estudio de Abd El-Kader y colegas (2015), quienes cuantificaron los niveles de IL – 6, IL – 8 y TNF – α, en una cohorte de 80 personas obesas y diabéticas. La mitad de los pacientes se sometió a entrenamiento aeróbico durante tres meses, mostrando reducciones de 28.5%, 26.2%, 15.1% y 8%, en los valores medios de TNF – α, IL – 6, IL – 8 y IMC; respectivamente ($p < 0.05$).

Este mismo equipo de trabajo, ensayó estas citoquinas en una población de 100 obesos, donde la mitad fue sometida a un programa de entrenamiento aeróbico y dieta (1200 kcal/día), replicando los mismo hallazgos en lo acontecido con las mediciones de TNF – α, IL – 6, IL – 8 e IMC (Abd El-Kader *et al.*, 2016_1).

Para ese mismo año, Abd El-Kader y colaboradores trabajaron con una cohorte de 80 mujeres postmenopáusicas, distribuyéndolas en dos grupos: A. Ejercicio aeróbico y dieta (1200 kal/día) y B. control. Se observó una reducción de 36.9%, 48.8%, 43.1%, 9.8%, 10.7%, 25.9% y 10.5% en las medias de IL – 6, TNF – α, PCR, ICAM – 1, VCAM – 1, PAI – 1 e IMC, respectivamente, en el grupo A, al finalizar la intervención ($p < 0.05$). Entretanto, no se observó cambios significativos en el grupo control (Abd El-Kader *et al.*, 2016_2).

En estudio de Nunes y colaboradores (2016), se estudió el efecto 16 semanas de entrenamiento de resistencia en una cohorte de mujeres postmenopáusicas con sobrepeso (entendido como la actividad que se realiza 2 – 3 veces a la semana, 8 – 10 ejercicios, con 1 – 3 sets de 8 – 15 repeticiones a un 60 – 80% de una repetición máxima), con dos intensidades: baja (3 sets por ejercicio) y alta (6 sets por ejercicio). Sus resultados indican que es necesario un ejercicio de resistencia de alto volumen para prevenir el aumento de los niveles de IL – 6, así como mejorar los indicadores de adiposidad abdominal y metabolismo lipídico.

Tomeleri y colegas estudiaron una cohorte de 38 mujeres adultas mayores obesas, quienes realizaron entrenamiento de resistencia durante 8 semanas; en un ensayo tipo caso vs control. Luego de la intervención, el grupo que se ejercitó presentó una disminución en los niveles de IL – 6, TNF – α y PCR, respecto al grupo control ($p < 0.05$). Además, según sus estudios de correlación, identificaron una relación lineal entre los cambios en la grasa corporal, grasa central y resistencia total con las modificaciones en los niveles de IL – 6, TNF - α y PCR ($p < 0.05$) (2016).

En el mismo año, McDonald y colegas trabajaron con una cohorte de 28 participantes obesos, quienes además padecían de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los individuos se sometieron a una dieta baja en energía que involucraba reemplazo de alimentos (3850 – 5000 kJ/día o un máximo de 5900 kJ/día para aquellos quienes poseían un IMC superior a 40 kg/m^2), y un programa de ejercicio de resistencia, durante 12 semanas. A pesar de observar una pérdida de peso media de 6.2% ($p < 0.001$), no se observó cambios estadísticamente significativos en los niveles de PCR e IL – 6 ($p = 0.1321$) (2016).

Por otro lado, McLeod y colaboradores (2020) trabajaron 8 semanas con una cohorte de personas mayores obesas que padecían de osteoartritis, principalmente de origen afroamericano, la cual, se distribuyó aleatoriamente en dos grupos: A. Ejercicio y B. Ejercicio con enfoque en reducción de peso y consejo nutricional. La actividad física consistió de una combinación de ejercicio aeróbico de baja intensidad con entrenamiento de resistencia en miembros inferiores. No se observaron diferencias estadísticamente

significativas en los marcadores inflamatorios, entre ambas intervenciones, así como respecto a los niveles basales; únicamente un descenso importante en los niveles de TNF - α en el grupo A ($p < 0.05$).

Nikseresht y colegas (2016) compararon el efecto del ejercicio de resistencia no lineal (NRT) y el HIIT sobre adipoquinas y marcadores metabólicos en una cohorte de hombres obesos sedentarios, quienes se sometieron a mediciones previo al entrenamiento, luego de ejercitarse durante 12 semanas, y posterior a 4 semanas de retomar su estilo de vida basal. 33 personas se agruparon de la siguiente forma: 12 en el grupo NRT, 10 en el grupo HIIT y 11 en un grupo control. No se observaron diferencias significativas en los niveles de omentina – 1 e IL – 18 luego del entrenamiento ($p > 0.05$), no obstante, la omentina - 1 cayó significativamente en ambos grupos de intervención y la IL – 18 incrementó en el grupo NRT, posterior a las 4 semanas de retomar el sedentarismo. Paralelamente, la apelina – 13 aumentó significativamente en respuesta al ejercicio ($p < 0.05$) y se mantuvo invariable en la etapa sedentaria.

Posteriormente, este mismo investigador (2018) comparó los niveles de citoquinas y marcadores de resistencia a la insulina entre hombres obesos expuestos a NRT durante 12 semanas ($n = 12$) y un grupo de obesos control (10). Además, reclutó 11 hombres delgados para un cotejo basal. Los hombres obesos tuvieron niveles iniciales mayores de insulina, glucosa, IL – 10 e IL – 6; además de niveles menores de IL – 20, respecto a los hombres delgados ($p < 0.05$). Luego de la intervención, los niveles de IL – 6 e IL – 17A no variaron respecto a los niveles basales; pero la IL – 10 e IL – 20 aumentaron significativamente (Nikseresht, 2018).

Cooper y colaboradores (2016) compararon el efecto del entrenamiento aeróbico y el entrenamiento de intervalos de velocidad (SIT, por sus siglas en inglés), tanto con recuperación activa como pasiva, y sus efectos sobre la capacidad cardiorespiratoria, masa corporal grasa total y visceral, y marcadores sistémicos de inflamación; en hombres obesos sedentarios. Para ello, los participantes fueron agrupados de la siguiente forma: ET. Entrenamiento aeróbico correspondiente a un 80 – 85% del máximo pulso cardiaco predicho para la edad ($n = 15$), A-SIT. Con recuperación activa entre intervalos ($n = 15$), P-

SIT. Con recuperación pasiva entre intervalos (n = 15), y CON. Grupo control, sin actividad física (n = 14). El periodo de seguimiento fue de 12 semanas.

Al finalizar las intervenciones, no se observó diferencias significativas en las mediciones antropométricas, así como en la masa grasa corporal total o abdominal; ni entre los valores pre y post intervención ni entre ellas ($p > 0.05$). Del mismo modo, no se observó diferencias significativas pre vs post ni entre intervenciones para la PCR ni las citoquinas estudiadas (IL – 6, IL – 10, TNF – α y MCP – 1, $p > 0.05$) (Cooper *et al*., 2016).

Desde otro enfoque, Miles y colegas (2016) sometieron a un grupo de 23 mujeres a ejercicio principalmente concéntrico o primariamente excéntrico, donde 10 de ellas eran obesas. El fin fue identificar las respuestas inflamatorias y metabólicas frente a una ingesta post ejercicio estandarizada (consumo total de 1958 kJ con contenido equivalente a 75.6% carbohidratos, 18.6% proteínas y 5.8% de grasas), según cada modalidad de entrenamiento. Las mujeres realizaron ambos tipos de ejercicio, además de una medición en reposo. Se les dio seguimiento durante 24 horas posteriores a cada actividad.

Los investigadores determinaron las mujeres tuvieron niveles basales similares de lípidos, glucosa, insulina, péptido C, HOMA – IR y sTNFR1. No obstante, la concentración de IL – 6 fue mayor en el grupo de mujeres obesas ($p < 0.05$). Además, estas últimas sufrieron un incremento retardado en esta citoquina, luego de la ingesta (8 horas), en todas las condiciones. Cabe mencionar, este grupo presentó niveles superiores de IL – 6 en cada punto de medición (en el tiempo), respecto al grupo de mujeres no obesas. Por otro lado, no se observó diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de sTNFR1, en el tiempo ni entre intervenciones (Miles *et al*., 2016).

Por otro lado, en la continua búsqueda de biomarcadores y dianas terapéuticas para el abordaje de la obesidad y las condiciones metabólicas asociadas a esta, Russo y colaboradores (2018) ensayaron el efecto de la actividad física (combinación de ejercicio aeróbico y de resistencia) sobre el microARN 146a-5p. Para ello, cuantificaron sus concentraciones en 31 personas obesas, antes y después de tres meses de acondicionamiento; y en 37 individuos delgados.

Determinaron los niveles basales de este ARN fueron superiores en el grupo de obesos vs el grupo de personas delgadas; además de una disminución en dos tercios de los participantes, luego de la intervención. Asimismo, observaron una correlación fuerte entre los niveles de IL – 8 y este microARN, tanto pre como post intervención. Dado que también confirmaron el incremento en la expresión de esta molécula está asociado al aumento en la expresión de los genes inflamatorios TLR4, NF – κβ, IL – 6 y TNF – α en leucocitos humanos mononucleares, posterior a estimulación con LPS; proponen este podría ser un biomarcador de respuesta clínica a la actividad física, en población obesa (Russo *et al.*, 2018).

6. Cirugía Bariátrica

Considerando el excesivo número de pacientes obesos, la cirugía bariátrica es el tratamiento más efectivo en la actualidad, y la única opción duradera para esta población. Actualmente, resuelve más del 75% de la obesidad mórbida y super – obesidad, y es igualmente efectiva para sus comorbilidades asociadas y complicaciones. Esta, debe ser considerada cuando otras estrategias no quirúrgicas, como modificaciones en el estilo de vida y terapia farmacológica, han sido inefectivas. Paralelamente, la cirugía mejora los resultados en relación con la pérdida de peso a largo plazo y comorbilidades asociadas, en comparación con las intervenciones no quirúrgicas, independientemente de la técnica quirúrgica empleada (Freitas *et al*., 2018).

Respecto al estado inflamatorio, Kratz y colaboradores (2016) observaron el efecto del bypass gástrico en Y de Roux en 7 pacientes obesos y diabéticos. Para ello, obtuvieron muestras sanguíneas y biopsias de tejido adiposo subcutáneo abdominal previo a la intervención y luego de una pérdida del 7% del peso inicial (aproximadamente 13 días posteriores). Al realizar la cuantificación de los niveles circulantes de IL – 6, PCR y adiponectina, no se observó un efecto significativo sobre estos marcadores, en el tiempo.

Concomitantemente, al identificar y caracterizar las distintas subpoblaciones de leucocitos en las biopsias de tejido, se halló un incremento en el número total de neutrófilos, así como un aumento en el recuento total de linfocitos T CD4+. El conteo de linfocitos T CD8+ no mostró variaciones apreciables; resultando en un aumento global en la relación linfocito T CD4+/CD8. El número absoluto de macrófagos asociados a tejido adiposo y células dendríticas no cambió significativamente. Además, se realizó el análisis de la expresión de genes asociados a inflamación como TNF – α, IL – 1β, IL – 6, MCP – 1, ICAM – 1, y adiponectina, en dicha biopsias, observándose un incremento significativo en la IL – 1β y una disminución en la adiponectina; cambios que se atenuaron y dejaron de ser significativos luego de realizar un ajuste por cambio en el peso (Kratz, *et al.*, 2016).

Por otro lado, Migliore y colegas (2018), realizaron el seguimiento de los niveles de PCR en 19 pacientes sometidos la cirugía gástrica de Y en Roux durante tres meses, con cuantificaciones cada 30 días. Preoperatorio, la PCR media era de 0.80 (±0.54) mg/dl; presentando un incremento estadísticamente significativo al compararla con la media obtenida a los 30 días (2.68 mg/dl, $p = 0.0042$) y a los 60 días (3.32 mg/dl, $p = 0.27$). Sin embargo, a los 90 días, la media cayó por debajo de los niveles preoperatorios (0.45 mg/dl, $p = 0.0042$).

Por su parte, Park y colegas (2018), obtuvieron resultados similares al estudiar la concentración de PCR en 43 pacientes, 6 meses post operatorio (0.39 mg/l vs 0.09, $p < 0.001$). De ellos, 26 fueron sometidos a cirugía en Y de Roux y 17 se sometieron a cirugía de manga gástrica. También observaron una disminución en el recuento total de leucocitos y plaquetas, AST, ALT y triglicéridos.

En esta misma línea, Adam y colaboradores (2019), realizaron el seguimiento de 40 pacientes inclusive un año después de la intervención, demostrando una disminución significativa de los niveles de PCR e IL – 6, respecto a los valores basales; tanto en diabéticos como no diabéticos (PCR basal: 6.20 mg/l, PCR a los 12 meses: 1.07 mg/l; $p < 0.001$. IL – 6 basal: 2.98 pg/ml, IL – 6 a los 12 meses 1.26 pg/ml; $p < 0.001$).

Johansson y colegas (2018) estudiaron a 124 pacientes con obesidad mórbida, no diabéticos, no fumadores; determinando una disminución en la concentración sérica media de PCR de un 25%, luego de un año de seguimiento (7.3 mg/dl vrs 5.5 mg/dl; $p < 0.001$). Esta disminución fue acompañada de una disminución en el recuento de plaquetas ($303 * 10^9$/l vs $260 * 10^9$/l; $p < 0.001$) y la concentración media de las enzimas hepáticas GGT y ALT (0.63 µkat/l vs 0.38 µkat/l, $p = 0.011$; 0.69 µkat/l vs 0.59 µkat/l, $p = 0.006$; respectivamente), así como de la ferritina (106 µg/l vs 84 µg/l, $p < 0.001$); lo cual podría indicar una disminución en el estado inflamatorio general y disminución en la esteatosis hepática.

La obesidad está asociada a la enfermedad de hígado graso no alcohólico; considerándose la GGT y ALT plasmáticas marcadores subrogados validados para esta condición, así también como predictores del contenido graso del hígado, marcadores de síndrome

metabólico y predictores de muerte. Estos investigadores también encontraron correlación entre la disminución en el recuento de plaquetas con las alteraciones en la PCR, IMC, peso y ferritina; y proponen que la disminución en la concentración en las enzimas hepáticas podría reflejar una disminución en el contenido graso del hígado y una disminución en el estado general de la inflamación (Johansson *et al*., 2018).

Esto concuerda con los hallazgos de Tirado y colaboradores (2017), quienes reclutaron a 66 pacientes con obesidad mórbida y apnea obstructiva de sueño, sometidos a cirugía bariátrica (Y de Roux o manga gástrica). Posterior a un año, los niveles de TNF – α, IL – 6, IL - 1β y PCR disminuyeron, entretanto, la adiponectina aumentó (2,62 pg/ml vs 2,13 pg/ml, $p < 0.01$; 0,64 pg/ml vs 0.39 pg/ml, $p < 0.001$; 0.67 pg/ml vs 0.46, $p < 0.01$; 1.38 mg/dl vs 0,19 mg/dl, $p < 0.01$; 12.3 μg/ml vs 26.2 μg/ml, $p < 0.001$; respectivamente).

Freitas y colaboradores (2018) realizaron el seguimiento de 55 pacientes obesos severos, 50 de ellos mujeres, sometidos a cirugía bariátrica; previo y 6 meses post operatorio. Asimismo, emplearon como grupo control a 14 personas. Entre sus hallazgos se encuentra la disminución de la concentración de TNF – α y leptina, así como el incremento en la adiponectina; en el grupo sometido a intervención, al comparar los niveles basales con los post operatorios ($p < 0.005$, $p < 0.05$ y $p < 0.005$; respectivamente). No se encontraron diferencias significativas en el grupo control.

En estudio realizado por Shmatz y colaboradores (2017), se investigaron los parámetros bioquímicos e inflamatorios así como biomarcadores de estrés oxidativo en pacientes con obesidad mórbida antes y después de cirugía en Y de Roux. 60 individuos fueron segregados en 3 grupos: 20 no diabéticos sometidos a intervención quirúrgica, 20 diabéticos sometidos a cirugía y 20 individuos en régimen de dieta hipocalórica (1200 Kcal/día) y ejercicio físico (considerados como grupo control). Los grupos fueron analizados 3 – 15 días antes de la intervención y 1, 3, 6 y 12 meses después.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los BMI de los grupos, antes de los tratamientos. Además, el BMI del grupo control permaneció inalterado durante el periodo de seguimiento, indicando su ineficiencia. Los dos grupos sometidos a cirugía presentaron una disminución significativa del IMC, alcanzando niveles alrededor de 25

kg/m^2 luego de 12 meses. En el grupo de pacientes diabéticos, se observó una disminución de las glicemias en ayunas a rangos normales luego del primer mes de cirugía; situación que se mantuvo inclusive a los 12 meses (Shmatz *et al*., 2017).

La concentración de los triglicéridos séricos era elevada (mayor a 200 mg/dl) en los grupos sometidos a cirugía, no obstante, sufrieron una reducción significativa luego de un mes de la intervención y permanecieron dentro de los límites de referencia durante el periodo de seguimiento post – quirúrgico. Asimismo, a los 12 meses, las concentraciones séricas de insulina, HOMA – IR, resistina, grelina, IL – 6, IL – 1 y TNF - α disminuyeron significativamente. Contrariamente, la adiponectina incrementó significativamente (Shmatz *et al*., 2017).

Concomitantemente, los investigadores observaron una disminución significativa en los valores séricos de TBARS (método para la estimación de la peroxidación lipídica), luego de los 6 meses en ambos grupos bariátricos. Contrariamente, los valores no sufrieron alteración en el grupo control. Cabe resaltar, el grupo diabético presentó los valores más altos de TBARS previo a la cirugía y 1 mes posterior a esta; indicando que estos individuos presentan un mayor nivel de lipoperoxidación. Por otro lado, la actividad sérica de las enzimas superóxido dismutasa y catalasa presentaron un aumento significativo, en los grupos bariátricos; sin alteraciones en el grupo control. De modo similar, los niveles de tioles no proteicos incrementaron significativamente luego de 3 meses, en ambos grupos quirúrgicos; sugiriendo una restauración de los niveles de GSH (principal tiol no proteico) (Shmatz *et al*., 2017).

En un estudio más largo, Stolberg y colegas (2018) dieron seguimiento a 60 pacientes durante dos años, luego de cirugía en Y de Roux. Luego de 6 meses, realizaron la asignación aleatoria de los pacientes, en razón de 1:1, a un grupo sometido a actividad física de moderada intensidad, durante 26 semanas, o bien, un grupo control; esto con el fin de estudiar si el ejercicio aportaba una mejoría adicional en la inflamación y la función endotelial. Luego del periodo de seguimiento, la cirugía bariátrica mostró mejoría de los marcadores inflamatorios (IL – 6 y PCR; $p < 0.001$) y la función endotelial (ICAM -1, activador tisular del plasminógeno y Factor de von Willebrand; $p < 0.05$). Esta se mantuvo

24 meses post cirugía ($p < 0.01$), excepto en el Factor de von Willebrand. No se halló correlación entre los marcadores inflamatorios o de función endotelial con el peso o el PCR. Además, no se observó efecto del ejercicio físico en ninguno de los marcadores ($p > 0.1$ para todos ellos).

Desde otra perspectiva, Kellerer y colegas (2019) analizaron la ingesta calórica, marcadores inflamatorios y metabólicos, permeabilidad intestinal y composición de la microbiota de 17 pacientes con obesidad mórbida, antes y 6 meses después de someterse a una cirugía de manga gástrica. Los pacientes fueron pareados según edad y género con 17 personas no obesas. Al comparar ambos grupos, previo a la cirugía, los pacientes presentaron mayores niveles de PCR y LBP (marcador de endotoxemia) respecto al grupo control. No obstante, no se observaron diferencias en la permeabilidad intestinal.

La manga gástrica llevó a mejoría de los marcadores inflamatorios (PCR) y metabólicos (HOMA – IR) en los pacientes, sin embargo, los niveles de LBP no se redujeron. La ingesta calórica disminuyó substancialmente, a pesar de que la composición de la dieta no sufrió variación. La cirugía generó un aumento en la permeabilidad colónica y una disminución en la permeabilidad gastroduodenal. Además, la composición de la microbiota mostró una tendencia hacia el patrón observado en el grupo control. Empero, este último hallazgo debe interpretarse con cautela, pues al parecer, los pacientes y controles poseían distintos enterotipos (Kellerer *et al*., 2019).

7. Discusión

La mal nutrición crónica en cualquiera de sus extremos, desnutrición u obesidad, perturba la homeostasis del organismo y se asocia con alteraciones fisiológicas como hipertensión arterial, hiperglicemia, hiperlipidemia y obesidad. Esta constelación de patologías define el síndrome metabólico; el cual, afecta a un porcentaje cada vez mayor de personas en el mundo. El desencadenante de la disfunción metabólica, mecanísticamente, está pendiente de identificación; sin embargo, la obesidad es reconocida como una causa de inflamación crónica de bajo grado, actualmente denominada "metainflamación" (Li *et al.*, 2018).

Esta asociación entre obesidad e inflamación se hace evidente al examinar los ensayos clínicos donde se trabajó con personas obesas y sujetos con peso normal, pues al cuantificar los niveles basales de biomarcadores de inflamación (principalmente PCR e IL – 6), los investigadores reportaron valores medios superiores en los obesos, respecto a los controles.

Según la revisión realizada, se logra identificar que las medidas terapéuticas recomendadas actualmente para la pérdida de peso tienen un efecto sobre el estado inflamatorio de los individuos que se someten a ellas; donde en general, se evidencia una reducción en los biomarcadores proinflamatorios, paralelo a una reducción en la masa grasa corporal. Esto es más potente en la cirugía bariátrica, donde se observa una reducción de la concentración de IL – 6, PCR y TNF – α, luego de los 90 días post – operatorios.

La cirugía bariátrica, ha mostrado ser la medida más efectiva y sostenible para la pérdida de peso, y se propone que ésta provoca cambios complejos en la fisiología; más allá del proceso restrictivo y/o malabsortivo, como modificaciones en las vías neurohormonales (Luo & Tavakkoli, 2020).

Respecto a los ensayos analizados, aquellos enfocados en este tema fueron quienes reportaron periodos de seguimiento mayores, inclusive hasta los dos años. Integralmente, la información recabada parece indicar un incremento de los marcadores inflamatorios, apreciable inclusive hasta los 30 – 60 días post – operatorio, el cual, puede atribuirse a la injuria provocada por la cirugía en sí misma. Sin embargo, luego de este periodo, se

presenta una reducción en los parámetros plasmáticos asociados a inflamación, producto de la intervención.

Este evento podría estar relacionado con la reducción en la masa adiposa; productora de grandes cantidades de IL – 6, la cual, promueve tanto el estado de inflamación local como sistémica; así como con la baja en el estrés mecánico sobre la célula adiposa o bien una mengua en la endotoxemia. No obstante, la información recabada es insuficiente para arrojar luz al respecto.

Cabe mencionar, esta medida terapéutica tiene otros efectos metabólicos clínicamente relevantes, como la reducción en la resistencia a la insulina en la población diabética. Por tanto, su valor es indiscutible para el abordaje de pacientes complicados y para el manejo del riesgo cardiovascular.

A pesar de lograr alcanzar las mayores reducciones de peso, la cirugía requiere de supervisión médica continua y manejo de los efectos secundarios a esta (Kanaya & Vaisse, 2017); por lo cual, no es recomendable como primera línea terapéutica. Paralelamente, debe considerarse el hecho de requerir un cambio en los hábitos alimenticios a largo plazo; pues se corre el riesgo de un "efecto rebote" posterior a la intervención; usualmente luego de tres a cinco años.

Por otro lado, las dietas, como medida de primera línea, representan una gran variedad de opciones; siendo su principal enfoque la restricción calórica. A pesar de su posible eficiencia en conseguir la pérdida de peso en las personas obesas, no existe un consenso respecto a los protocolos dietéticos más efectivos a corto y largo plazo (Gutiérrez-Repiso *et al.*, 2019). Entre ellas, la dieta mediterránea se perfila como una excelente herramienta para la disminución en el "estado inflamatorio" de los individuos, según los ensayos clínicos revisados.

Los estudios donde se emplean sustitutos alimenticios en lugar de alguna de las meriendas o comidas, presentan una eficiencia cuestionable en el tiempo, pues los sujetos deben poco a poco reintegrar el consumo usual de alimentos. Por tanto, no se les puede achacar un efecto antiinflamatorio como tal.

Es interesante la incorporación del índice inflamatorio dietético (DII) como una herramienta validada para el seguimiento de las personas obesas sometidas a regímenes alimenticios, pues asocia seis parámetros inflamatorios sistémicos (PCR, IL – 6, IL – 1β, IL – 4, IL – 10 y TNF – α) con grupos de alimentos específicos; permitiendo a los nutricionistas equilibrar no sólo los requerimientos calóricos y nutricionales de los sujetos; sino aportar en su homeostasis inflamatoria.

El DII categoriza la dieta del individuo de acuerdo a su potencial inflamatorio en un continuo desde un máximo antiinflamatorio a un máximo proinflamatorio. De manera tal que DII altos indican una dieta proinflamatoria, entretanto DII bajos o negativos, correlacionan con una dieta antiinflamatoria. Más allá, en un metaanálisis realizado por Shivappa y colegas (2018), se concluye que una dieta proinflamatoria está asociada con un riesgo mayor de padecer enfermedad cardiovascular y mortalidad.

Es así como los estudios analizados apoyan la dieta "tipo mediterránea" con altos consumos de vegetales y frutas frescas, pescado, granos enteros, frutos secos y semillas, aceite de oliva, moderada ingesta de vino y lácteos, y escaso consumo de carnes rojas; la cual, presenta bajos DII.

También, llama la atención el estudio de cómo los métodos de preparación de los alimentos podrían influir en la homeostasis inflamatoria de los sujetos; por la producción y absorción de sustancias químicas con efecto oxidante o inflamatorio, e inclusive endotoxinas. Este es el caso de los AGEs, productos del tratamiento térmico al que se someten algunos alimentos, el cual, los hace más palatables. Sin embargo, se carece de información suficiente para desvelar esta interrogante.

Dado el creciente interés en los compuestos químicos que modulan el estado inflamatorio, producto de la ingesta de alimentos, se han realizado investigaciones enfocadas algunos; con particular interés en los PUFA tipo Ω – 3 (en especial el DHA y EPA) y en los polifenoles.

Los PUFA tipo Ω – 3 son ácidos grasos grasos poliinsaturados con el primer doble enlace en el tercer átomo de carbono, desde el extremo metilo – terminal. Estos, en especial el

DHA y el EPA, inhiben la producción de eicosanoides proinflamatorios. Sin embargo, en lugar de inhibir la enzima COX, la emplean para incrementar la producción de eicosanoides antiinflamatorios, proveyendo un sustrato distinto. Además de modular la síntesis de prostaglandinas, sirven de sustrato para la producción de mediadores lipídicos antiinflamatorios y de resolución como resolvinas y protectinas (Ye & Ghosh, 2018).

Por otro lado, los polifenoles se encuentran entre las sustancias químicas más abundantes en el reino vegetal, incorporados en consumibles como verduras, frutas y té. Estas moléculas se pueden subclasificar en flavonoides, ácidos fenólicos, taninos y estilbencenos; presentándose como parte de mezclas complejas en los alimentos, principalmente en forma de ésteres, glucósidos o polímeros que no se absorben en sus formas naturales, requiriéndose de acción enzimática intestinal para su absorción (Ding *et al.*, 2018).

Algunos de ellos como las proantocianidinas, resveratrol y flavonoides han sido documentados como sustancias con propiedades quelantes de metales y captadores de radicales libres, capaces de prevenir la peroxidación lipídica y suprimir la producción de citoquinas (Parandoosh *et al.*, 2020). De manera tal que intervenciones dietéticas que involucren polifenoles podrían modular las respuestas inmunológicas al afectar mecanismos epigenéticos como la regulación de la metilación de las moléculas de ADN, modificación de las histonas y represión post – transcripcional mediada por microARN, alterando la expresión de genes codificantes para factores inmunes clave (Ding *et al.*, 2018).

Sin embargo, los ensayos clínicos analizados no son concluyentes, e inclusive, podrían considerarse discordantes; lo cual puede deberse a varias causas como la fuente de los polifenoles o PUFA, dosis diaria, la concentración sérica alcanzada, tiempo de seguimiento y los biomarcadores empleados. Se requiere de más estudios con el fin de evaluar si los resultados obtenidos en modelos animales e “in vitro” son reproducibles en seres humanos.

También es relevante la incursión en el campo del microbioma humano, su relación con la inflamación y la dieta. Un microbioma es una comunidad microbiana altamente compleja que interactúa simbióticamente con su hospedero. Por ejemplo, el microbioma humano está compuesto por trillones de microbios que obtienen nutrientes, sintetizan vitaminas y

producen un gran espectro de metabolitos empleados por el hospedador para mantener funciones biológicas elementales (Misheva *et al.*, 2021).

La comunidad microbiana intestinal de una persona sana puede caracterizarse en términos de diversidad, estabilidad y resistencia, y resilencia, reflejados en la riqueza del ecosistema, susceptibilidad a perturbaciones y su habilidad de retornar al estado previo al disturbio (Levy *et al.*, 2017). La disbiosis, es decir, alteraciones funcionales y composicionales de la microbiota, puede provocar inflamación en la mucosa intestinal y activación de las vías de señalización inmunológicas, generando un ambiente proinflamatorio. Su extensión puede llegar a tal punto en que se genere un estado sistémico, caracterizado por la endotoxemia.

La dieta tiene una influencia considerable sobre la microbiota tanto a corto como a largo plazo (Levy *et al.*, 2017). De tal modo, que esta modula su composición y diversidad. Sin embargo, se requiere de más información para entender mecanísticamente esta asociación. Los avances recientes en la metabolómica y las técnicas moleculares podrían generar conocimiento respecto a los factores químicos que participan en la interacción microbiota – sistema inmunológico, y la capacidad de la dieta para regular su disposición en el microambiente intestinal.

Por otro lado, la actividad física también presenta un gran abanico de opciones para las personas que desean regular su peso corporal. Según la información recabada, el ejercicio aeróbico a intervalos de moderada intensidad y eventualmente, su combinación con ejercicio de resistencia, parece ser la opción que genera mejores resultados, desde el punto de vista metabólico e inflamatorio.

Es importante recalcar, la intensidad del ejercicio debe ser regulada periódicamente por un experto, con el fin de ajustar los protocolos según progresa la condición física del sujeto y evitar un efecto proinflamatorio indeseado, producto de intensidades vigorosas en periodos de tiempo cortos o sobrecargas de trabajo que generen daño en los tejidos.

Tradicionalmente se ha atribuido un papel protagónico a la inmunidad innata, con énfasis en los macrófagos asociados a tejido adiposo, en la patogénesis de la obesidad. Los monocitos y macrófagos son las células de la inmunidad innata más representativas en la

porción estoma – vascular del tejido adiposo. En personas delgadas, el fenotipo de los macrófagos del tejido adiposo es predominantemente M2, caracterizado por la producción de citoquinas antiinflamatorias como IL – 4 e IL – 13. Sin embargo, ante el estrés que representa la obesidad, se observa un cambio en el fenotipo de estas células, con un predominio de macrófagos M1 que producen factores proinflamatorios como IL – 6, IL – 1β, TNF – α, MCP – 1 y óxido nítrico sintasa inducible. Cabe mencionar, la secreción de IL – 6 y TNF – α está asociada a una mayor infiltración de macrófagos en este tejido (Stolarczyk, 2017; Unamuno, *et al.*, 2018).

Si bien los macrófagos juegan un rol preponderante en la producción de citoquinas y mediadores que promueven el estado inflamatorio local, es interesante algunos estudios recientes proponen un posible rol para la inmunidad adaptativa. Por tanto, es necesario ejecutar más estudios referentes al repertorio celular en tejido adiposo, con énfasis en las células T y B, con el fin de determinar su aporte en este proceso.

Más allá, sería interesante evaluar la diversidad celular tanto en tejido adiposo visceral como tejido adiposo subcutáneo, pues se sugiere es el tejido adiposo visceral quien participa activamente como órgano secretor en la obesidad.

Además, profundizar el estudio del perfil fenotípico de los macrófagos asociados a tejido adiposo en personas obesas y su homología con los macrófagos asociados a tumores, sería importante para dilucidar la asociación entre obesidad y procesos tumorales, con particular énfasis en cáncer de mama.

No obstante, la limitante principal es el acceso a la muestra, pues se requiere del consentimiento de los sujetos para la realización de una biopsia de tejido; procedimiento quirúrgico menor que posee sus propios efectos adversos e incomodidades. Paralelamente, la obtención de la muestra no garantiza la representatividad de la misma ni la generación de suficiente material para análisis.

Una limitante de los ensayos clínicos analizados con el fin de evaluar el efecto de la dieta y el ejercicio es el apego al régimen asignado. Por ejemplo, en el caso de sujetos situados en grupos control, donde no se realiza intervención, su deseo por cambiar su estilo de vida

puede llevarlos a implementar cambios con implicaciones directas en los parámetros cuantificados. En el otro extremo, sujetos situados en el brazo de intervención, pueden abandonarlo debido a falta de motivación o efectos adversos.

Otra restricción inherente a los ensayos en humanos, es la población pequeña usualmente sometida a análisis, lo cual, limita el poder estadístico y la capacidad de detectar fluctuaciones pequeñas en los parámetros cuantificados, así como la reproducibilidad de los resultados obtenidos.

Por otro lado, la elección de los biomarcadores, tipo de muestra y tiempo de seguimiento también tienen un impacto considerable sobre las interpretaciones posteriores que puedan realizarse sobre los datos obtenidos.

La cuantificación simultánea de varios parámetros permite una comprensión más holística de los mecanismos involucrados en el proceso inflamatorio y su posible correlación con otras patologías, como hígado graso no alcohólico, cáncer, depresión, entre otras. Sin embargo, estas mismas investigaciones deben recabar información robusta para la designación de biomarcadores específicos a emplearse para la valoración inicial y seguimiento clínico de las personas obesas.

Actualmente, el uso de la PCR como principal biomarcador es patente en los ensayos clínicos revisados. Suma a su valor clínico, los estudios de correlación con riesgo de enfermedad cardiovascular y aterogénesis. No obstante, la cuantificación de IL – 6 también se perfila como una herramienta útil y sensible, reflejo de la actividad de los macrófagos asociados al tejido adiposo.

8. Conclusiones

En el contexto de la inflamación asociada a obesidad, los parámetros respecto a los cuales se ha recabado mayor información son la IL – 1β, IL – 10, TNF – α, IL – 6, adiponectina y PCR. No obstante, según la información recabada, la concentración sérica de IL – 6 es el parámetro que mejor correlaciona con la respuesta a las intervenciones estudiadas (dieta, ejercicio y cirugía bariátrica). Asimismo, su concentración se ve influenciada por el consumo de grasa dietética.

Cabe mencionar, desde el punto de vista clínico, la determinación de PCR en este contexto también tiene relevancia, dada la sólida evidencia que correlaciona este parámetro con el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Igualmente, es notable la correlación de la reducción en estado proinflamatorio con la disminución en la resistencia a la insulina; enfáticamente en las personas obesas y diabéticas. Esta se logró a través de las tres medidas intervencionistas.

En lo referente a la preparación de los alimentos, se requiere de más estudios con el fin de identificar el posible efecto del método empleado (horneado, emulsificación, freído, etc) sobre el estado inflamatorio.

Además, según la revisión realizada, el consumo de altas concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados tipo Ω – 3, se asocia a una disminución del estado proinflamatorio; presentando la mejor evidencia. Por otro lado, el consumo de Vitamina D como única medida no afecta el estado inflamatorio.

Paralelamente, la evidencia recabada sugiere la dieta mediterránea tiene un efecto positivo en la mitigación del estado proinflamatorio, en personas obesas, asociado a un índice inflamatorio dietético bajo.

El índice inflamatorio dietético es una herramienta útil para la elaboración de programas de dieta. Empero, se requiere de más estudios con el fin de determinar si existe asociación o

correlación entre los valores de DII y el desarrollo de síndrome metabólico y otras consecuencias sistémicas, secundarias a obesidad.

Si bien es indiscutible, la dieta tiene una fuerte repercusión sobre la microbiota intestinal, se requiere de más estudios para dilucidar mecanísticamente el efecto de la microbiota sobre el estado inflamatorio asociado a la obesidad.

La actividad física de moderada intensidad además de disminuir el estado proinflamatorio, repercute positivamente en otros aspectos como la movilidad y función respiratoria. Entre ellas, el entrenamiento a intervalos de alta intensidad (HIIT), aproximadamente 150 minutos semanales, presenta la mejor evidencia referente a la disminución de la masa grasa visceral y el estado proinflamatorio. Además, según la información recabada, es evidente un efecto sinergístico entre dieta y ejercicio.

Por último, la cirugía bariátrica es la intervención que presenta evidencia a mayor plazo, en la reducción del estado inflamatorio; así como las reducciones más significativas.

9. Bibliografía

1. Abd El-Kader, S. M., & Al-Dahr, M. H. S. (2016_2). Weight loss improves biomarkers endothelial function and systemic inflammation in obese postmenopausal Saudi women. *African Health Sciences*, *16*(2), 533–541. https://doi.org/10.4314/ahs.v16i2.22
2. Abd El-Kader, S. M., Al-Jiffri, O. H., & Al-Shreef, F. M. (2015). Aerobic exercises alleviate symptoms of fatigue related to inflammatory cytokines in obese patients with type 2 diabetes. *African Health Sciences*, *15*(4), 1142–1148. https://doi.org/10.4314/ahs.v15i4.13
3. Abd El-Kader, S. M., Al-Shreef, F. M., & Al-Jiffri, O. H. (2016_1). Biochemical parameters response to weight loss in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *African Health Sciences*, *16*(1), 242–249. https://doi.org/10.4314/ahs.v16i1.32
4. Abete, I., Konieczna, J., Zulet, M. A., Galmés-Panades, A. M., Ibero-Baraibar, I., Babio, N., … Martínez, J. A. (2019). Association of lifestyle factors and inflammation with sarcopenic obesity: data from the PREDIMED-Plus trial. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 10(5), 974–984. https://doi.org/10.1002/jcsm.1244
5. Adam, S., Liu, Y., Siahmansur, T., Ho, J. H., Dhage, S. S., Yadav, R., … Durrington, P. N. (2019). Bariatric surgery as a model to explore the basis and consequences of the Reaven hypothesis: Small, dense low-density lipoprotein and interleukin-6. *Diabetes and Vascular Disease Research*, *16*(2), 144–152. https://doi.org/10.1177/1479164119826479
6. Alayón, A. N., Rivadeneira, A. P., Herrera, C., Guzmán, H., Arellano, D., & Echeverri, I. (2018). Impacto metabólico e inflamatorio postprandial de una comida rica en grasas saturadas y su relación con la presencia de obesidad abdominal. Biomedica, 38, 1–24. https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3911
7. Al-Disi, D., Ansari, M. G. A., Sabico, S., Wani, K., Hussain, S. D., Elshafie, M. M., … Al-Daghri, N. M. (2020). High glucose load and endotoxemia among overweight

and obese Arab women with and without diabetes: An observational study. Medicine, 99(46), e23211. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000023211

8. Al-Safi, Z. A., Liu, H., Carlson, N. E., Chosich, J., Harris, M., Bradford, A. P., … Polotsky, A. J. (2016). Omega-3 fatty acid supplementation lowers serum fsh in normal weight but not obese women. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 101(1), 324–333. https://doi.org/10.1210/jc.2015-2913
9. Al-sharif, F. M., El-kader, S. M. A., Neamatallah, Z. A., Alkhateeb, A. M., & Abdulaziz, K. (2020). Weight reduction improves immune system and inflammatory cytokines in obese asthmatic patients. *African Health Sciences*, *20*(2), 897–902. https://doi.org/10.4314/ahs.v20i2.44.
10. Alston J.M., Okrent A.M. (2017) Causes of Obesity: Individual Physiology and Consumption Choices. En: The Effects of Farm and Food Policy on Obesity in the United States. Palgrave Studies in Agricultural Economics and Food Policy. Palgrave Macmillan, New York. https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1057/978-1-137-47831-3_4
11. Asemi, Z., Raygan, F., Bahmani, F., Rezavandi, Z., Talari, H. R., Rafiee, M., … Esmaillzadeh, A. (2016). The effects of Vitamin D, K and calcium co-supplementation on carotid intima-media thickness and metabolic status in over*weight type 2 diabetic* pat*i*ents with CHD. British Journal of Nutrition, 116(2), 286–293. https://doi.org/10.1017/S0007114516001847
12. Asghar, A., & Sheikh, N. (2017). Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance. *Cellular Immunology*, *315*(May), 18–26. https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2017.03.001
13. Baldrick, F. R., McFadden, K., Ibars, M., Sung, C., Moffatt, T., Megarry, K., … Gill, C. I. R. (2018). Impact of a (poly)phenol-rich extract from the brown algae Ascophyllum nodosum on DNA damage and antioxidant activity in an overweight or obese population: A randomized controlled trial. American Journal of Clinical Nutrition, 108(4), 688–700. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy147
14. Bardagjy, A. S., Hu, Q., Giebler, K. A., Ford, A., & Steinberg, F. M. (2018). Effects of grape consumption on biomarkers of inflammation, endothelial function, and

PBMC gene expression in obese subjects. Archives of Biochemistry and Biophysics, 646, 145–152. https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.04.003

15. Barry, J. C., Simtchouk, S., Durrer, C., Jung, M. E., & Little, J. P. (2017). Short-term exercise training alters leukocyte chemokine receptors in obese adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *49*(8), 1631–1640. https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001261
16. Baxter, J., Armijo, P. R., Flores, L., Krause, C., Samreen, S., & Tanner, T. (2019). Updates on Monogenic Obesity in a Multifactorial Disease. *Obesity Surgery*, *29*(12), 4077–4083. https://doi.org/10.1007/s11695-019-04200-z
17. Beavers, K., Beavers, D., Newman, J., Anderson, A., Loeser, R., Micklas, B., … Messier, S. P. (2015). Effects of total and regional fat loss on plasma PCR and IL-6 in overweight and obese, older adults with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, *23*(2), 249–256. https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.11.005.Effects
18. Cantero, I., Abete, I., Babio, N., Arós, F., Corella, D., Estruch, R., … Martínez, J. A. (2018). Dietary Inflammatory Index and liver status in subjects with different adiposity levels within the PREDIMED trial. Clinical Nutrition, 37(5), 1736–1743. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.027
19. Castillo, E., Campos, N.A., Moreno, T., Murillo, H.H., Roja, Y. & Rivas E.E. (2019). Styles of coping, depression, anxiety, self-esteem levels and cardiovascular risk in obese adolescents. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*, *1*(25). http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/830/html
20. Chan, W., Smith, B., Stegall, M., & Borrows, R. (2019). Obesity and Metabolic Syndrome in Kidney Transplantation: The Role of Dietary Fructose and Systemic Endotoxemia. In Transplantation (Vol. 103). https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002424
21. Chmurzynska, A., Muzsik, A., Krzyzanowska-Jankowska, P., Walkowiak, J., & Bajerska, J. (2019). The effect of habitual fat intake, IL6 polymorphism, and different diet strategies on inflammation in postmenopausal women with central obesity. Nutrients, 11(7), 1557. https://doi.org/10.3390/nu11071557

22. Chooi, Y.C., Ding, C. & Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 92, 8-10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005
23. Clayton, Z. S., Fusco, E., Schreiber, L., Carpenter, J. N., Hooshmand, S., Hong, M. Y., & Kern, M. (2019). Snack selection influences glucose metabolism, antioxidant capacity and cholesterol in healthy overweight adults: A randomized parallel arm trial. Nutrition Research, 65, 89–98. https://doi.org/10.1016/j.nutres.2019.03.002
24. Cooper, J. H. F., Collins, B. E. G., Adams, D. R., Robergs, R. A., & Donges, C. E. (2016). Limited Effects of Endurance or Interval Training on Visceral Adipose Tissue and Systemic Inflammation in Sedentary Middle-Aged Men. *Journal of Obesity*, *2016*(September). https://doi.org/10.1155/2016/2479597
25. Corvalán, C., Garmendia, M. L., Jones-Smith, J., Lutter, C. K., Miranda, J. J., Pedraza, L. S., … Stein, A. D. (2017). Nutrition status of children in Latin America. *Obesity Reviews*, *18*(July), 7–18. https://doi.org/10.1111/obr.12571
26. Crewe, C., An, Y. A., & Scherer, P. E. (2017). The ominous triad of adipose tissue dysfunction: Inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *Journal of Clinical Investigation*, *127*(1), 74–82. https://doi.org/10.1172/JCI88883
27. da Silveira Campos, R. M., Dâmaso, A. R., Masquio, D. C. L., Duarte, F. O., Sene-Fiorese, M., Aquino, A. E., … Parizotto, N. A. (2018). The effects of exercise training associated with low-level laser therapy on biomarkers of adipose tissue transdifferentiation in obese women. *Lasers in Medical Science*, *33*(6), 1245–1254. https://doi.org/10.1007/s10103-018-2465-1
28. Damms-Machado, A., Louis, S., Schnitzer, A., Volynets, V., Rings, A., Basrai, M., & Bischoff, S. C. (2017). Gut permeability is related to body weight, fatty liver disease, and insulin resistance in obese individuals undergoing weight reduction. American Journal of Clinical Nutrition, 105(1), 127–135. https://doi.org/10.3945/ajcn.116.131110
29. De Macedo, I. C., De Freitas, J. S., & Da Silva Torres, I. L. (2016). The influence of palatable diets in reward system activation: A mini review. *Advances in Pharmacological Sciences*, *2016*. https://doi.org/10.1155/2016/7238679
30. De Vries, M. A., Van Der Meulen, N., Van De Geijn, G. J. M., Klop, B., Van Der Zwan, E. M., Prinzen, L., … Cabezas, M. C. (2017). Effect of a single dose of

Vitamin D3 on postprandial arterial stiffness and inflammation in Vitamin D-deficient women. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 102(3), 992–1000. https://doi.org/10.1210/jc.2016-3394

31. Del Bas, J. M., Caimari, A., Rodriguez-Naranjo, M. I., Childs, C. E., Chavez, C. P., West, A. L., … Calder, P. C. (2016). Impairment of lysophospholipid metabolism in obesity: Altered plasma profile and desensitization to the modulatory properties of n-3 polyunsaturated fatty acids in a randomized controlled trial. American Journal of Clinical Nutrition, 104(2), 266–279. https://doi.org/10.3945/ajcn.116.130872
32. Dieli-Conwright, C. M., Parmentier, J. H., Sami, N., Lee, K., Spicer, D., Mack, W. J., … Mittelman, S. D. (2018). Adipose tissue inflammation in breast cancer survivors: effects of a 16-week combined aerobic and resistance exercise training intervention. *Breast Cancer Research and Treatment*, *168*(1), 147–157. https://doi.org/10.1007/s10549-017-4576-y
33. Ding, S. A., McKenzie, T., Vernon, A. H., & Goldfine, A. B. (2015). Bariatric Surgery. In J. Jameson, L. De Groot, D. de Kretser, L. Giudice, A. Grossman, S. Melmed, … G. Wei (Eds.), *Endocrinology: Adult and Pediatric* (Seventh Ed, Vol. 1–2, pp. 479-490.e4). https://doi.org/10.1016/B978-0-323-18907-1.00027-5
34. Ding, S., Jiang, H., & Fang, J. (2018). Regulation of immune function by polyphenols. *Journal of Immunology Research*, *2018*, 1264074. https://doi.org/10.1155/2018/1264074
35. Dorneles, G. P., Boeira, M. C. R., Schipper, L. L., Silva, I. R. V., Elsner, V. R., Dal Lago, P., … Romão, P. R. T. (2017). Acute Strenuous Exercise Induces an Imbalance on Histone H4 Acetylation/Histone Deacetylase 2 and Increases the Proinflammatory Profile of PBMC of Obese Individuals. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2017*. https://doi.org/10.1155/2017/1530230
36. Dorneles, G. P., Haddad, D. O., Fagundes, V. O., Vargas, B. K., Kloecker, A., Romão, P. R. T., & Peres, A. (2016). High intensity interval exercise decreases IL-8 and enhances the immunomodulatory cytokine interleukin-10 in lean and overweight-obese individuals. *Cytokine*, *77*, 1–9. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.10.003

37. Escobar-Morreale, H. F., Martínez-García, M. Á., Montes-Nieto, R., Fernández-Durán, E., Temprano-Carazo, S., & Luque-Ramírez, M. (2017). Effects of glucose ingestion on circulating inflammatory mediators: Influence of sex and weight excess. Clinical Nutrition, 36(2), 522–529. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.01.015
38. Farhangi, M. A., Saboor-Yaraghi, A. A., & Keshavarz, S. A. (2016). Vitamin A supplementation reduces the Th17-Treg - Related cytokines in obese and non-obese women. Archives of Endocrinology and Metabolism, 60(1), 29–35. https://doi.org/10.1590/2359-3997000000125
39. Freitas, P., Ferreira, P., Silva, A., Stelmach, R., Carvalho-Pinto, R., Fernandes, F., … RF, C. (2017). Page 1 of 60 1. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *1*(195), 32–42. https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0446OC
40. Freitas, W. R., Oliveira, L. V. F., Perez, E. A., Ilias, E. J., Lottenberg, C. P., Silva, A. S., … Malheiros, C. A. (2018). Systemic inflammation in severe obese patients undergoing surgery for obesity and weight-related diseases. *Obesity Surgery*, *28*(7), 1931–1942. https://doi.org/10.1007/s11695-017-3104-9
41. Fuller, N. R., Sainsbury, A., Caterson, I. D., Denyer, G., Fong, M., Gerofi, J., … Markovic, T. P. (2018). Effect of a high-egg diet on cardiometabolic risk factors in people with type 2 diabetes: The Diabetes and Egg (DIABEGG) Study - Randomized weight-loss and follow-up phase. American Journal of Clinical Nutrition, 107(6), 921–931. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy048
42. Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C., … Slavich, G. M. (2019). Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*, *25*(12), 1822–1832. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0
43. Gamel, T. H., Abdel-Aal, E. S. M., Tucker, A. J., Pare, S. M., Faughnan, K., O'Brien, C. D., … Wright, A. J. (2020). Consumption of whole purple and regular wheat modestly improves metabolic markers in adults with elevated high-sensitivity C-reactive protein: A randomised, single-blind parallel-arm study. British Journal of Nutrition, 124(11), 1179–1189. https://doi.org/10.1017/S0007114520002275

44. Gobierno de la República de Costa Rica. (2016). Informe de Resultados, Primer Censo Escolar de Peso – Talla. Costa Rica: Gobierno de la República. https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos/centro-de-informacion/material-publicado/investigaciones/encuestas-de-salud/censo-escolar-peso-talla/2016-3/3254-resultados-del-censo-escolar-de-peso-y-talla/file
45. González, F., Considine, R. V., Abdelhadi, O. A., & Acton, A. J. (2019). Saturated Fat Ingestion Promotes Lipopolysaccharide-Mediated Inflammation and Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 104(3), 934–946. https://doi.org/10.1210/jc.2018-01143
46. González-Sarrías, A., Romo-Vaquero, M., García-Villalba, R., Cortés-Martín, A., Selma, M. V., & Espín, J. C. (2018). The Endotoxemia Marker Lipopolysaccharide-Binding Protein is Reduced in Overweight-Obese Subjects Consuming Pomegranate Extract by Modulating the Gut Microbiota: A Randomized Clinical Trial. Molecular Nutrition and Food Research, 62(11), 1–32. https://doi.org/10.1002/mnfr.201800160
47. Gram, A. S., Bladbjerg, E. M., Quist, J. S., Petersen, M. B., Rosenkilde, M., & Stallknecht, B. (2017). Anti-inflammatory effects of active commuting and leisure time exercise in overweight and obese women and men: A randomized controlled trial. *Atherosclerosis*, *265*(October), 318–324. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.923
48. Gutiérrez-Repiso, C., Hernández-García, C., García-Almeida, J. M., Bellido, D., Martín-Núñez, G. M., Sánchez-Alcoholado, L., … Moreno-Indias, I. (2019). Effect of Synbiotic Supplementation in a Very-Low-Calorie Ketogenic Diet on Weight Loss Achievement and Gut Microbiota: A Randomized Controlled Pilot Study. Molecular Nutrition and Food Research, 63(19), 1–10. https://doi.org/10.1002/mnfr.201900167
49. Hadi, A., Sepandi, M., Marx, W., Moradi, S., & Parastouei, K. (2019). Clinical and psychological responses to synbiotic supplementation in obese or overweight adults: A randomized clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*, *47*(July), 102216. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102216

50. Han, H. J., Jung, U. J., Kim, H. J., Cho, S. J., Kim, A. H., Han, Y., & Choi, M. S. (2016). Combined Supplementation with Grape Pomace and Omija Fruit Ethanol Extracts Dose-Dependently Improves Body Composition, Plasma Lipid Profiles, Inflammatory Status, and Antioxidant Capacity in Overweight and Obese Subjects. Journal of Medicinal Food, 19(2), 170–180. https://doi.org/10.1089/jmf.2015.3488
51. Hariri, N., Darafshi Ghahroudi, S., Jahangiri, S., Borumandnia, N., Narmaki, E., & Saidpour, A. (2020). The beneficial effects of sumac (Rhus coriaria L.) supplementation along with restricted calorie diet on anthropometric indices, oxidative stress, and inflammation in overweight or obese women with depression: A randomized clinical trial. Phytotherapy Research, 34(11), 3041–3051. https://doi.org/10.1002/ptr.6737
52. Hernandez, T. L., Pelt, R. V. E., Anderson, M. A., Reece, M. S., Reynolds, R. M., De La Houssaye, B. A., … Barbour, L. A. (2016). WomenWith Gestational Diabetes Mellitus Randomized to a Higher-Complex Carbohydrate/Low-Fat Diet Manifest Lower Adipose Tissue Insulin Resistance, Inf lammation, Glucose, and Free Fatty Acids: A Pilot Study. Diabetes Care, 39(1), 39–42. https://doi.org/10.2337/dc15-0515
53. Hoevenaars, F. P. M., Esser, D., Schutte, S., Priebe, M. G., Vonk, R. J., Van Den Brink, W. J., … Wopereis, S. (2019). Whole Grain Wheat Consumption Affects Postprandial Inflammatory Response in a Randomized Controlled Trial in Overweight and Obese Adults with Mild Hypercholesterolemia in the Graandioos Study. Journal of Nutrition, 149(12), 2133–2144. https://doi.org/10.1093/jn/nxz177
54. Hosseini, B., Saedisomeolia, A., Wood, L. G., Yaseri, M., & Tavasoli, S. (2016). Effects of pomegranate extract supplementation on inflammation in overweight and obese individuals: A randomized controlled clinical trial. Complementary Therapies in Clinical Practice, 22, 44–50. https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2015.12.003
55. Hosseinpour-Arjmand, S., Amirkhizi, F., & Ebrahimi-Mameghani, M. (2019). The effect of alpha-lipoic acid on inflammatory markers and body composition in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 44(2), 258–267. https://doi.org/10.1111/jcpt.12784

56. Huang, S. Y., Sabrina, N., Chien, Y. W., Chen, Y. C., Lin, S. H., & Chang, J. S. (2018). A Moderate Interleukin-6 Reduction, Not a Moderate Weight Reduction, Improves the Serum Iron Status in Diet-Induced Weight Loss with Fish Oil Supplementation. Molecular Nutrition and Food Research, 62(20), 1–40. https://doi.org/10.1002/mnfr.201800243
57. Huet L, Delgado I, Aouizerate B, Castanon N, Capuron L. (2019). Obesity and depression; shared pathophysiology and translational implications. En: de Quevedo L, Ferrer A, Zarate C. Neurobiology of Depression: Road to novel therapeutics. Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813333-0.00016-0
58. Jackson Leach, R., Powis, J., Baur, L. A., Caterson, I. D., Dietz, W., Logue, J., & Lobstein, T. (2020). Clinical care for obesity: A preliminary survey of sixty-eight countries. *Clinical Obesity*, *10*(2), 1–11. https://doi.org/10.1111/cob.12357
59. Jamar, G., Pisani, L. P., Oyama, L. M., Belote, C., Masquio, D. C. L., Furuya, V. A., … Caranti, D. A. (2016). Effect of Fat Intake on the Inflammatory Process and Cardiometabolic Risk in Obesity After Interdisciplinary Therapy. Hormone and Metabolic Research, 48(2), 106–111. https://doi.org/http://dx.doi.org/ 10.1055/s-0035-1548871
60. Jaremka, L. M., & Pacanowski, C. R. (2019). Social anxiety symptoms moderate the link between obesity and metabolic function. *Psychoneuroendocrinology*, *110*(August), 104425. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104425
61. Johansson, H. E., Wåhlén, A., Aldenbäck, E., & Haenni, A. (2018). Platelet Counts and Liver Enzymes After Gastric Bypass Surgery. *Obesity Surgery*, *28*(6), 1526–1531. https://doi.org/10.1007/s11695-017-3035-5
62. Jovanović, G., Mrakovcic-Sutic, I., Pavičić Žeželj, S., Šuša, B., Rahelić, D., & Klobučar Majanović, S. (2020). The Efficacy of an Energy-Restricted Anti-Inflammatory Diet for the Management of Obesity in Younger Adults. Nutrients, 12(11), 3583. https://doi.org/10.3390/nu12113583
63. Jung, S. J., Woo, H. T., Cho, S., Park, K., Jeong, S., Lee, Y. J., … Shin, A. (2017). Association between body size, weight change and depression: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, *211*(1), 14–21. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.186726

64. Kanaya A.M., & Vaisse C (2017). Obesity. Gardner D.G., & Shoback D(Eds.), *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 10e*. McGraw Hill. https://accessmedicine-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?bookid=2178&sectionid=166253321
65. Kavanagh, K., Hsu, F. C., Davis, A. T., Kritchevsky, S. B., Rejeski, W. J., & Kim, S. (2019). Biomarkers of leaky gut are related to inflammation and reduced physical function in older adults with cardiometabolic disease and mobility limitations. *GeroScience*, *41*(6), 923–933. https://doi.org/10.1007/s11357-019-00112-z
66. Kazemi, S., Yaghooblou, F., Siassi, F., Rahimi Foroushani, A., Ghavipour, M., Koohdani, F., & Sotoudeh, G. (2017). Cardamom supplementation improves inflammatory and oxidative stress biomarkers in hyperlipidemic, overweight, and obese pre-diabetic women: a randomized double-blind clinical trial. Journal of the Science of Food and Agriculture, 97(15), 5296–5301. https://doi.org/10.1002/jsfa.8414
67. Kellerer, T., Brandl, B., Büttner, J., Lagkouvardos, I., Hauner, H., & Skurk, T. (2019). Impact of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on Gut Permeability in Morbidly Obese Subjects. *Obesity Surgery*, *29*(7), 2132–2143. https://doi.org/10.1007/s11695-019-03815-6
68. Khoo, J., Dhamodaran, S., Chen, D. D., Yap, S. Y., Chen, R. Y. T., & Tian, R. H. H. (2015). Exercise-Induced weight loss is more effective than dieting for improving adipokine lle, Insulin resistance, And inflammation in obese men. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, *25*(6), 566–575. https://doi.org/10.1123/ijsnem.2015-0025
69. Kim, Y. J., Huh, I., Kim, J. Y., Park, S., Ryu, S. H., Kim, K. B., … Kwon, O. (2017). Integration of traditional and metabolomics biomarkers identifies prognostic metabolites for predicting responsiveness to nutritional intervention against oxidative stress and inflammation. Nutrients, 9(3). https://doi.org/10.3390/nu9030233
70. Kopf, J. C., Suhr, M. J., Clarke, J., Eyun, S. Il, Riethoven, J. J. M., Ramer-Tait, A. E., & Rose, D. J. (2018). Role of whole grains versus fruits and vegetables in reducing subclinical inflammation and promoting gastrointestinal health in

individuals affected by overweight and obesity: A randomized controlled trial. Nutrition Journal, 17(1):72. https://doi.org/10.1186/s12937-018-0381-7

71. Kratz, M., Hagman, D. K., Kuzma, J. N., Foster-schubert, K. E., Chan, P., Stewart, S., … Cummings, D. E. (2016). Occur Despite Persistent Adipose Tissue Inflammation. *Obesity (Silver Spring)*, *24*(7), 1438–1445. https://doi.org/10.1002/oby.21524
72. Krumbeck, J. A., Rasmussen, H. E., Hutkins, R. W., Clarke, J., Shawron, K., Keshavarzian, A., & Walter, J. (2018). Probiotic Bifidobacterium strains and galactooligosaccharides improve intestinal barrier function in obese adults but show no synergism when used together as synbiotics. Microbiome, 6(1), 121. https://doi.org/10.1186/s40168-018-0494-4
73. Kushner, R. F. (2018). Weight Loss Strategies for Treatment of Obesity: Lifestyle Management and Pharmacotherapy. *Progress in Cardiovascular Diseases*, *61*(2), 246–252. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.06.001
74. Kuzma, J. N., Cromer, G., Hagman, D. K., Breymeyer, K. L., Roth, C. L., Foster-Schubert, K. E., … Kratz, M. (2016). No differential effect of beverages sweetened with fructose, high-fructose corn syrup, or glucose on systemic or adipose tissue inflammation in normal-weight to obese adults: A randomized controlled trial. American Journal of Clinical Nutrition, 104(2), 306–314. https://doi.org/10.3945/ajcn.115.129650
75. Lee, S., Norheim, F., Langleite, T. M., Noreng, H. J., Storås, T. H., Afman, L. A., … Holen, T. (2016). Effect of energy restriction and physical exercise intervention on phenotypic flexibility as examined by transcriptomics analyses of mRNA from adipose tissue and whole body magnetic resonance imaging. *Physiological Reports*, *4*(21), e13019. https://doi.org/10.14814/phy2.13019
76. Leigh, S. & Morris, M. (2018). The role of the reward circuitry and food addiction in the obesity epidemic: an update. Biological Psychology (131):31-42. doi: 10.1016/j.biopsycho.2016.12.013.
77. Levy, M., Kolodziejczyk, A. A., Thaiss, C. A., & Elinav, E. (2017). Dysbiosis and the immune system. *Nature Reviews Immunology*, *17*, 219–232. https://doi.org/10.1038/nri.2017.7

78. Li, C., Xu, M. M., Wang, K., Adler, A. J., Vella, A. T., & Zhou, B. (2018). Macrophage polarization and meta-inflammation. *Translational Research*, *191*, 29–44. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.10.004
79. Liu, R., & Nikolajczyk, B. S. (2019). Tissue immune cells fuel obesity-associated inflammation in adipose tissue and beyond. *Frontiers in Immunology*, *10*(JULY). https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01587
80. Loeser, R. F., Beavers, D. P., Bay-Jensen, A. C., Karsdal, M. A., Nicklas, B. J., Guermazi, A., … Messier, S. P. (2017). Effects of dietary weight loss with and without exercise on interstitial matrix turnover and tissue inflammation biomarkers in adults with knee osteoarthritis: the Intensive Diet and Exercise for Arthritis trial (IDEA). *Osteoarthritis and Cartilage*, *25*(11), 1822–1828. https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.07.015
81. López-Domènech, S., Bañuls, C., de Marañón, A. M., Abab-Jiménez, Z., Morillas, C., Gómez-Abril, S. Á., … Rocha, M. (2018). Pinitol alleviates systemic inflammatory cytokines in human obesity by a mechanism involving unfolded protein response and sirtuin 1. Clinical Nutrition, 37(6), 2036–2044. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.015
82. Lotfi-Dizaji, L., Mahboob, S., Aliashrafi, S., Vaghef-Mehrabany, E., Ebrahimi-Mameghani, M., & Morovati, A. (2019). Effect of vitamin D supplementation along with weight loss diet on meta-inflammation and fat mass in obese subjects with vitamin D deficiency: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. Clinical Endocrinology, 90(1), 94–101. https://doi.org/10.1111/cen.13861
83. Luo, J. N., & Tavakkoli, A. (2020). Surgical Weight Management. In A. Moyer & C. Naglieri (Eds.), *Current Diagnosis & Treatment: Surgery* (15th ed.). McGraw Hill.
84. Mahdavi, R., Namazi, N., Alizadeh, M., & Farajnia, S. (2016). Nigella sativa oil with a calorie-restricted diet can improve biomarkers of systemic inflammation in obese women: A randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. Journal of Clinical Lipidology, 10(5), 1203–1211. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.11.019
85. Marques-Rocha, J. L., Milagro, F. I., Mansego, M. L., Zulet, M. A., Bressan, J., & Martínez, J. A. (2016). Expression of inflammation-related miRNAs in white blood

cells from subjects with metabolic syndrome after 8 wk of following a Mediterranean diet-based weight loss program. Nutrition, 32(1), 48–55. https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.06.008

86. Martin, K. R., Burrell, L., & Bopp, J. (2018). Authentic tart cherry juice reduces markers of inflammation in overweight and obese subjects: a randomized, crossover pilot study. Food and Function, 9(10), 5290–5300. https://doi.org/10.1039/c8fo01492b
87. Maurizi, G., Della Guardia, L., Maurizi, A., & Poloni, A. (2018). Adipocytes properties and crosstalk with immune system in obesity-related inflammation. *Journal of Cellular Physiology*, *233*(1), 88–97. https://doi.org/10.1002/jcp.25855
88. McDonald, V. M., Gibson, P. G., Scott, H. A., Baines, P. J., Hensley, M. J., Pretto, J. J., & Wood, L. G. (2016). Should we treat obesity in COPD? The effects of diet and resistance exercise training. *Respirology*, *21*(5), 875–882. https://doi.org/10.1111/resp.12746
89. McLeod, A., Schiffer, L., Castellanos, K., Demott, A., Olender, S., Fitzgibbon, M., … Tussing-Humphreys, L. (2020). Impact of physical activity and weight loss on fat mass, glucose metabolism, and inflammation in older African americans with osteoarthritis. *Nutrients*, *12*(11), 3299. https://doi.org/10.3390/nu12113299
90. Migliore, R., Gentile, J. K. A., Franca, F. T., Kappaz, G. T., Bueno-DE-Souza, P. M. S., & Assef, J. C. (2018). Impact of Bariatric Surgery on the Inflammatory State Based on Cpr Value. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva : ABCD = Brazilian Archives of Digestive Surgery*, *31*(4), e1402. https://doi.org/10.1590/0102-672020180001e1402
91. Miles, M. P., Horrigan, L. C., Jay, S. E., Brown, K. M., Porter, J. W., & Steward, A. N. (2016). Concentric and eccentric exercise, glycemic responses to a postexercise meal, and inflammation in women with high versus low waist circumference. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, *41*(12), 1262–1270. https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0281
92. Misheva, M., Ilott, N., & McCullagh, J. (2021). Recent advances and future directions in microbiome metabolomics. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 104743. https://doi.org/10.1016/j.coemr.2021.07.001

93. Mosikanon, K., Arthan, D., Kettawan, A., Tungtrongchitr, R., & Prangthip, P. (2017). Yeast β–Glucan Modulates Inflammation and Waist Circumference in Overweight and Obese Subjects. Journal of Dietary Supplements, 14(2), 173–185. https://doi.org/10.1080/19390211.2016.1207005
94. Mousa, A., Naderpoor, N., Johnson, J., Sourris, K., De Courten, M. P. J., Wilson, K., … De Courten, B. (2017). Effect of Vitamin D supplementation on inflammation and nuclear factor kappa-B activity in overweight/obese adults: A randomized placebo-controlled trial. Scientific Reports, 7(1), 15154. https://doi.org/10.1038/s41598-017-15264-1
95. Nikseresht, M. (2018). Comparison of serum cytokine levels in men who are obese or men who are lean: Effects of nonlinear periodized resistance training and obesity. *Journal of Strength and Conditioning Research*, *32*(6), 1787–1795. https://doi.org/10.1519/jsc.0000000000002039
96. Nikseresht, M., Hafezi Ahmadi, M. R., & Hedayati, M. (2016). Detraining-induced alterations in adipokines and cardiometabolic risk factors after nonlinear periodized resistance and aerobic interval training in obese men. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, *41*(10), 1018–1025. https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0693
97. Nunes, P. R. P., Barcelos, L. C., Oliveira, A. A., Furlanetto Júnior, R., Martins, F. M., Orsatti, C. L., … Orsatti, F. L. (2016). Effect of resistance training on muscular strength and indicators of abdominal adiposity, metabolic risk, and inflammation in postmenopausal women: controlled and randomized clinical trial of efficacy of training volume. *Age*, *38*(2). https://doi.org/10.1007/s11357-016-9901-6
98. Nunes, P. R. P., Martins, F. M., Souza, A. P., Carneiro, M. A. S., Orsatti, C. L., Michelin, M. A., … Orsatti, F. L. (2019). Effect of high-intensity interval training on body composition and inflammatory markers in obese postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Menopause*, *26*(3), 256–264. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001207
99. Nyberg, S. T., Batty, G. D., Pentti, J., Virtanen, M., Alfredsson, L., Fransson, E. I., … Kivimäki, M. (2018). Obesity and loss of disease-free years owing to major non-communicable diseases: a multicohort study. *The Lancet Public Health*, *3*(10), e490–e497. https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30139-7

100. Ocampo Bustos, J. E., Guerrero, M., Espín, L., Guerrero, C., & Aguirre, R. (2017). Asociación entre índice de masa corporal y depresión en mujeres adolescentes. *International Journal of Morphology*, *35*(4), 1547–1552. https://doi.org/10.4067/S0717-95022017000401547

101. Organización Mundial de la Salud. (2016). Informe de la comisión para acabar con la obesidad infantil 2016. *69ª Asamblea Mundial de La Salud*, 1–42. https://doi.org/ISBN 978 92 4 351006 4

102. Oussaada, S. M., van Galen, K. A., Cooiman, M. I., Kleinendorst, L., Hazebroek, E. J., van Haelst, M. M., … Serlie, M. J. (2019). The pathogenesis of obesity. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *92*, 26–36. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.012

103. Paquette, M., Medina Larqué, A. S., Weisnagel, S. J., Desjardins, Y., Marois, J., Pilon, G., … Jacques, H. (2017). Strawberry and cranberry polyphenols improve insulin sensitivity in insulin-resistant, non-diabetic adults: A parallel, double-blind, controlled and randomised clinical trial. British Journal of Nutrition, 117(4), 519–531. https://doi.org/10.1017/S0007114517000393

104. Parandoosh, M., Yousefi, R., Khorsandi, H., Nikpayam, O., Saidpour, A., & Babaei, H. (2020). The effects of grape seed extract (Vitis vinifera) supplement on inflammatory markers, neuropeptide Y, anthropometric measures, and appetite in obese or overweight individuals: A randomized clinical trial. Phytotherapy Research, 34(2), 379–387. https://doi.org/10.1002/ptr.6529

105. Park, E., Edirisinghe, I., Wei, H., Vijayakumar, L. P., Banaszewski, K., Cappozzo, J. C., & Burton-Freeman, B. (2016). A dose-response evaluation of freeze-dried strawberries independent of fiber content on metabolic indices in abdominally obese individuals with insulin resistance in a randomized, single-blinded, diet-controlled crossover trial. Molecular Nutrition and Food Research, 60(5), 1099–1109. https://doi.org/10.1002/mnfr.201500845

106. Park, S., Kim, Y. J., Choi, C. young, Cho, N. J., Gil, H. W., & Lee, E. Y. (2018). Bariatric Surgery can Reduce Albuminuria in Patients with Severe Obesity and Normal Kidney Function by Reducing Systemic Inflammation. *Obesity Surgery*, *28*(3), 831–837. https://doi.org/10.1007/s11695-017-2940-y

107. Parvaresh Rizi, E., Baig, S., Shabeer, M., Teo, Y., Mok, S. F., Loh, T. P., … Toh, S. A. (2016). Meal rich in carbohydrate, but not protein or fat, reveals adverse immunometabolic responses associated with obesity. Nutrition Journal, 15(1), 1–10. https://doi.org/10.1186/s12937-016-0219-0

108. Patwardhan, B., Mutalik, G., & Tillu, G. (2015). Food and Diet. In B. Patwardhan, G. Mutalik, & G. Tillu (Eds.), *Integrative Approaches for Health* (1st ed., pp. 173–200). https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801282-6.00007-3

109. Pedersen, L. R., Olsen, R. H., Anholm, C., Astrup, A., Eugen-Olsen, J., Fenger, M., … Prescott, E. (2019). Effects of 1 year of exercise training versus combined exercise training and weight loss on body composition, low-grade inflammation and lipids in overweight patients with coronary artery disease: A randomized trial. *Cardiovascular Diabetology*, *18*(1), 1–13. https://doi.org/10.1186/s12933-019-0934-x

110. Pekmez, C. T., Dragsted, L. O., & Brahe, L. K. (2019). Gut microbiota alterations and dietary modulation in childhood malnutrition – The role of short chain fatty acids. *Clinical Nutrition*, *38*(2), 615–630. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.02.014

111. Piercy, K. L., Troiano, R. P., Ballard, R. M., Carlson, S. A., Fulton, J. E., Galuska, D. A., … Olson, R. D. (2018). The physical activity guidelines for Americans. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *320*(19), 2020–2028. https://doi.org/10.1001/jama.2018.14854

112. Renault, K. M., Carlsen, E. M., Hædersdal, S., Nilas, L., Secher, N. J., Eugen-Olsen, J., … Nørgaard, K. (2017). Impact of lifestyle intervention for obese women during pregnancy on maternal metabolic and inflammatory markers. *International Journal of Obesity : Journal of the International Association for the Study of Obesity*, *41*(4), 598–605. https://doi.org/10.1038/ijo.2017.9

113. Richard, A., Rohrmann, S., Lohse, T., & Eichholzer, M. (2016). Is body weight dissatisfaction a predictor of depression independent of body mass index, sex and age? Results of a cross-sectional study. *BMC Public Health*, *16*(1), 1–8. https://doi.org/10.1186/s12889-016-3497-8

114. Ritten, A., & LaManna, J. (2017). Unmet needs in obesity management: From guidelines to clinic. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, *29*(S1), S30–S42. https://doi.org/10.1002/2327-6924.12507

115. Russo, A., Bartolini, D., Mensà, E., Torquato, P., Albertini, M. C., Olivieri, F., … Galli, F. (2018). Physical Activity Modulates the Overexpression of the Inflammatory miR-146a-5p in Obese Patients. *IUBMB Life*, *70*(10), 1012–1022. https://doi.org/10.1002/iub.1926

116. Saltiel, A. R., & Olefsky, J. M. (2017). Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*, *127*(1), 1–4. https://doi.org/10.1172/JCI92035

117. Santamarina, A. B., Jamar, G., Mennitti, L. V., Cesar, H. de C., Vasconcelos, J. R., Oyama, L. M., … Pisani, L. P. (2020). Obesity-related inflammatory modulation by juçara berry (Euterpe edulis Mart.) supplementation in Brazilian adults: a double-blind randomized controlled trial. European Journal of Nutrition, 59(4), 1693–1705. https://doi.org/10.1007/s00394-019-02024-2

118. Santos, A. S. A. C., Rodrigues, A. P. S., Rosa, L. P. S., Sarrafzadegan, N., & Silveira, E. A. (2020). Cardiometabolic risk factors and Framingham Risk Score in severely obese patients: Baseline data from DieTBra trial. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 30(3), 474–482. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.10.010

119. Santurino, C., López-Plaza, B., Fontecha, J., Calvo, M. V., Bermejo, L. M., Gómez-Andrés, D., & Gómez-Candela, C. (2020). Consumption of goat cheese naturally rich in omega-3 and conjugated linoleic acid improves the cardiovascular and inflammatory biomarkers of overweight and obese subjects: A randomized controlled trial. Nutrients, 12(5), 1315. https://doi.org/10.3390/nu12051315

120. Sbierski-Kind, J., Mai, K., Kath, J., Jurisch, A., Streitz, M., Kuchenbecker, L., … Spranger, J. (2020). Association between Subcutaneous Adipose Tissue Inflammation, Insulin Resistance, and Calorie Restriction in Obese Females. The Journal of Immunology, 205(1), 45–55. https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000108

121. Schmatz, R., Bitencourt, M. R., Patias, L. D., Beck, M., da C. Alvarez, G., Diehl, L. N., … Morsch, V. M. (2017). Evaluation of the biochemical,

inflammatory and oxidative profile of obese patients given clinical treatment and bariatric surgery. *Clinica Chimica Acta*, *465*, 72–79. https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.12.012

122. Sepulveda, A. R., Blanco, M., Nova, E., Marcos, A., Martínez, S. G., Carrobles, J. A., & Graell, M. (2019). Identifying the relationship between biological, psychosocial and family markers associated with childhood obesity: Case-control "ANOBAS" study. *Psychoneuroendocrinology*, *110*(April), 104428. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104428

123. Shin, P. K., Park, S. J., Kim, M. S., Kwon, D. Y., Kim, M. J., Kim, K. C., … Choi, S. W. (2020). A traditional korean diet with a low dietary inflammatory index increases anti-inflammatory il-10 and decreases pro-inflammatory nf-κb in a small dietary intervention study. Nutrients, 12(8), 2468. https://doi.org/10.3390/nu12082468

124. Shivappa, N., Godos, J., Hébert, J. R., Wirth, M. D., Piuri, G., Speciani, A. F., & Grosso, G. (2018). Dietary inflammatory index and cardiovascular risk and mortality—a meta-analysis. *Nutrients*, *10*(2), 200. https://doi.org/10.3390/nu10020200

125. Smith, G. I., Yoshino, J., Kelly, S. C., Reeds, D. N., Okunade, A., Patterson, B. W., … Mittendorfer, B. (2016). High-Protein Intake during Weight Loss Therapy Eliminates the Weight-Loss-Induced Improvement in Insulin Action in Obese Postmenopausal Women. Cell Reports, 17(3), 849–861. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.09.047

126. Starr, K. N. P., Orenduff, M., Mcdonald, S. R., Mulder, H., Sloane, R., Pieper, C. F., & Connie, W. (2019). Biomarkers of Inflammation in Older Adults with Obesity. Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics, 38(1), 33–49. https://doi.org/10.1080/21551197.2018.1564200.Influence

127. Stolarczyk, E. (2017). Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? Current Opinion in Pharmacology, 37, 35–40. https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.08.006

128. Stolberg, C. R., Mundbjerg, L. H., Funch-Jensen, P., Gram, B., Bladbjerg, E. M., & Juhl, C. B. (2018). Effects of gastric bypass surgery followed by supervised

physical training on inflammation and endothelial function: A randomized controlled trial. *Atherosclerosis*, *273*, 37–44. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.002

129. Strączkowski, M., Nikołajuk, A., Majewski, R., Filarski, R., Stefanowicz, M., Matulewicz, N., & Karczewska-Kupczewska, M. (2018). The effect of moderate weight loss, with or without (1, 3)(1, 6)-β-glucan addition, on subcutaneous adipose tissue inflammatory gene expression in young subjects with uncomplicated obesity. Endocrine, 61(2), 275–284. https://doi.org/10.1007/s12020-018-1619-z

130. Szulinska, M., Gibas-Dorna, M., Miller-Kasprzak, E., Suliburska, J., Miczke, A., Walczak-Gałezewska, M., … Bogdanski, P. (2017). Spirulina maxima improves insulin sensitivity, lipid profile, and total antioxidant status in obese patients with well-treated hypertension: a randomized double-blind placebo-controlled study. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 21(10), 2473–2481.

131. Thomas, P. R., Coates, P. M., & Haggans, C. J. (2020). Dietary supplements. In B. Marriot, D. Birt, V. Stallings, & A. Yates (Eds.), *Present knowledge in nutrition.* (11th ed., Vol. 1, pp. 573–590). https://doi.org/10.1016/B978-0-323-66162-1.00035-4

132. Tinius, R. A., Cahill, A. G., Strand, E. A., & Todd Cade, W. (2016). Maternal inflammation during late pregnancy is lower in physically active compared with inactive obese women. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, *41*(2), 191–198. https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0316

133. Tirado, R., Masdeu, M. J., Vigil, L., Rigla, M., Luna, A., Rebasa, P., … Caixàs, A. (2017). Impact of Bariatric Surgery on Heme Oxygenase-1, Inflammation, and Insulin Resistance in Morbid Obesity with Obstructive Sleep Apnea. *Obesity Surgery*, *27*(9), 2338–2346. https://doi.org/10.1007/s11695-017-2635-4

134. Tomeleri, C. M., Ribeiro, A. S., Souza, M. F., Schiavoni, D., Schoenfeld, B. J., Venturini, D., … Cyrino, E. S. (2016). Resistance training improves inflammatory level, lipid and glycemic profiles in obese older women: A

randomized controlled trial. *Experimental Gerontology*, *84*, 80–87. https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.09.005

135. Unamuno, X., Gómez-Ambrosi, J., Rodríguez, A., Becerril, S., Frühbeck, G., & Catalán, V. (2018). Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *European Journal of Clinical Investigation*, *48*(9), e12997. https://doi.org/10.1111/eci.12997

136. Van Der Klaauw, A. A., & Farooqi, I. S. (2015). The hunger genes: Pathways to obesity. *Cell*, *161*(1), 119–132. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.008

137. Vella, C. A., Allison, M. A., Cushman, M., Jenny, N. S., Miles, M. P., Larsen, B., … Blaha, M. J. (2017_1). Physical Activity and Adiposity-related Inflammation: The MESA. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *49*(5), 915–921. https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001179

138. Vella, C. A., Taylor, K., & Drummer, D. (2017_2). High-intensity interval and moderate-intensity continuous training elicit similar enjoyment and adherence levels in overweight and obese adults. *European Journal of Sport Science*, *17*(9), 1203–1211. https://doi.org/10.1080/17461391.2017.1359679

139. Vetrani, C., Costabile, G., Luongo, D., Naviglio, D., Rivellese, A. A., Riccardi, G., & Giacco, R. (2016). Effects of whole-grain cereal foods on plasma short chain fatty acid concentrations in individuals with the metabolic syndrome. Nutrition, 32(2), 217–221. https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.08.006

140. Vink, R. G., Roumans, N. J., Čajlaković, M., Cleutjens, J. P. M., Boekschoten, M. V., Fazelzadeh, P., … Goossens, G. H. (2017). Diet-induced weight loss decreases adipose tissue oxygen tension with parallel changes in adipose tissue phenotype and insulin sensitivity in overweight humans. International Journal of Obesity, 41(5), 722–728. https://doi.org/10.1038/ijo.2017.38

141. Vlassara, H., Cai, W., Tripp, E., Pyzik, R., Yee, K., Goldberg, L., … Uribarri, J. (2016). Oral AGE restriction ameliorates insulin resistance in obese individuals with the metabolic syndrome: a randomised controlled trial. Diabetologia, 59(10), 2181–2192. https://doi.org/10.1007/s00125-016-4053-x

142. Vors, C., Drai, J., Pineau, G., Laville, M., Vidal, H., Laugerette, F., & Michalski, M. C. (2017). Emulsifying dietary fat modulates postprandial endotoxemia associated with chylomicronemia in obese men: A pilot randomized crossover study. Lipids in Health and Disease, 16(1), 4–9. https://doi.org/10.1186/s12944-017-0486-6

143. Watanabe, M., Gangitano, E., Francomano, D., Addessi, E., Toscano, R., Costantini, D., … Lubrano, C. (2018). Mangosteen extract shows a potent insulin sensitizing effect in obese female patients: A prospective randomized controlled pilot study. Nutrients, 10(5), 586. https://doi.org/10.3390/nu10050586

144. Williams, E. J., Baines, K. J., Berthon, B. S., & Wood, L. G. (2017). Effects of an encapsulated fruit and vegetable juice concentrate on obesity-induced systemic inflammation: A randomised controlled trial. Nutrients, 9(2), 116. https://doi.org/10.3390/nu9020116

145. Wood, L. G., Li, Q., Scott, H. A., Rutting, S., Berthon, B. S., Gibson, P. G., … Baines, K. J. (2019). Saturated fatty acids, obesity, and the nucleotide oligomerization domain–like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome in asthmatic patients. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 143(1), 305–315. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.04.037

146. Xu, C., Mathews, A. E., Rodrigues, C., Eudy, B. J., Rowe, C. A., O'Donoughue, A., & Percival, S. S. (2018). Aged garlic extract supplementation modifies inflammation and immunity of adults with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Clinical Nutrition ESPEN, 24, 148–155. https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.11.010

147. Ye, J., & Ghosh, S. (2018). Omega-3 PUFA vs. NSAIDs for Preventing Cardiac Inflammation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *5*, 146. https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00146

148. Zhao, N., Wang, L., & Guo, N. (2016). α-Linolenic acid increases the G0/G1 switch gene 2 mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells from obese patients: A pilot study. Lipids in Health and Disease, 15(1), 1–8. https://doi.org/10.1186/s12944-016-0207-6