



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE MEDICINA
BIOMEDICINA

**CARACTERIZACIÓN DE LA VÍA DE LA KINURENINA Y EL AMBIENTE REDOX EN
INDIVIDUOS CON OBESIDAD Y SOBREPESO SOMETIDOS A UN PROGRAMA DE
REDUCCIÓN DE PESO**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

PRESENTA:

BIOL. WENCES CHIRINO TIFFANY YAZMIN

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: DRA. LAURA SÁNCHEZ CHAPUL
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN LGII, SSA
COMITÉ TUTOR: DRA. VERÓNICA PÉREZ DE LA CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MVS, SSA
COMITÉ TUTOR: DRA. SOFÍA MORÁN RAMOS
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

SEPTIEMBRE, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE MEDICINA
BIOMEDICINA

**CARACTERIZACIÓN DE LA VÍA DE LA KINURENINA Y EL AMBIENTE REDOX EN
INDIVIDUOS CON OBESIDAD Y SOBREPESO SOMETIDOS A UN PROGRAMA DE
REDUCCIÓN DE PESO**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

PRESENTA:

BIOL. WENCES CHIRINO TIFFANY YAZMIN

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: DRA. LAURA SÁNCHEZ CHAPUL
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN LGII, SSA
COMITÉ TUTOR: DRA. VERÓNICA PÉREZ DE LA CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MVS, SSA
COMITÉ TUTOR: DRA. SOFÍA MORÁN RAMOS
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

SEPTIEMBRE, 2023

COORDINACIÓN GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO
COORDINACIÓN DEL POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
ENTIDAD FACULTAD DE MEDICINA
OFICIO: CGEP/CPCB/FMED/0471/2023

ASUNTO: Oficio de Jurado

M. en C. Ivonne Ramírez Wence
Directora General de Administración Escolar, UNAM
Presente

Me permito informar a usted que en la reunión ordinaria del Comité Académico del Posgrado en Ciencias Biológicas, celebrada el día **17 de abril de 2023** se aprobó el siguiente jurado para el examen de grado de **MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS** en el campo de conocimiento de **Biomedicina** de la estudiante **WENCES CHIRINO TIFFANY YAZMIN** con número de cuenta **314545938** con la tesis titulada **“CARACTERIZACIÓN DE LA VÍA DE LA KINURENINA Y EL AMBIENTE REDOX EN INDIVIDUOS CON OBESIDAD Y SOBREPESO SOMETIDOS A UN PROGRAMA DE REDUCCIÓN DE PESO”**, realizada bajo la dirección de la **DRA. LAURA SÁNCHEZ CHAPUL**, quedando integrado de la siguiente manera:

Presidente: DR. PAUL CARRILLO MORA
Vocal: M. EN C. ALEXANDRA BERENICE LUNA ANGULO
Vocal: DR. ANTONIO BUENO NAVA
Vocal: DR. LAURO ALBERTO AVILA LUNA
Secretario: DRA. SOFÍA MORÁN RAMOS

Sin otro particular, me es grato enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”
Ciudad Universitaria, Cd. Mx., a 13 de junio de 2023

COORDINADOR DEL PROGRAMA



DR. ADOLFO GERARDO NAVARRO SIGÜENZA

c. c. p. Expediente del alumno

AGNS/RCHT/EARR/rcht



AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente al Posgrado en Ciencias Biológicas de la UNAM que permitió la continuación de mis estudios y la realización de este trabajo, así como a mi entidad de adscripción, la Facultad de Medicina de la UNAM.

Agradezco el apoyo económico de la beca CONACYT que recibí durante mis estudios para la obtención de este grado y el apoyo CGEP del Posgrado UNAM para poder realizar una estancia de investigación de larga duración en el extranjero.

Finalmente, agradezco la orientación de mi tutora la Dra. Laura Sánchez Chapul entorno a la realización de este trabajo y mi formación como científica; y a los miembros de mi Comité Tutor la Dra. Sofía Morán Ramos y la Dra. Verónica Pérez de la Cruz por sus valiosos puntos de vista y experiencia que enriquecieron enormemente el trabajo y mi aprendizaje durante este tiempo.

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

El trabajo experimental muchas veces involucra horas de concentración encerrado en un laboratorio, o pegado a una computadora con muchas ventanas abiertas para poder redactar una frase, pero uno nunca hace nada solo. Yo en ese sentido he sido especialmente afortunada y agradezco:

Al Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra” y al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” donde realicé los experimentos correspondientes a estos resultados.

Agradezco a mi jurado conformado por el Dr. Paul Carrillo Mora, la Dra. Alexandra Luna Angulo, el Dr. Antonio Bueno Nava, el Dr. Alberto Ávila Luna y la Dra. Sofía Morán Ramos por sus valiosos comentarios y su tiempo.

A los profesores que tuve durante el posgrado y compañeros de laboratorios de quienes aprendí mucho más de lo que el plan de estudios prometía o los créditos aparentaban, gracias por escuchar varias veces mi tema.

A mis amigos -a quienes no nombraré por no omitir alguno- por preguntarme varias veces sobre qué trata la tesis y sobre todo me preguntaron a qué hora salía para poder ir a cenar.

A la Dra. Laura que me acompañó en este camino, por la confianza, el tiempo, la paciencia, por compartirme su sentido del humor, y por seguir compartiendo lo que siga.

A Carlos, quien no fue un hallazgo de este trabajo, pero sí considero significativo.

A Alex y Xavi, por esta y todas las cosas que nos pasen, juntos.

A mi mamá y a mis abuelos, por su amor incondicional.

DEDICATORIA

"Todo hombre puede ser, si se lo propone, escultor de su propio cerebro"

- Santiago Ramón y Cajal

A mi mamá y mis abuelos.

ÍNDICE

Abreviaturas

Resumen	1
Abstract	3
1. Introducción	5
2. Antecedentes	7
2.1 Obesidad	7
2.1.1 La obesidad, un problema de salud pública	7
2.1.2 Estado inflamatorio en la obesidad	8
2.1.3 Estado redox en la obesidad	10
2.1.4 Diagnóstico de la obesidad	11
2.1.5 Comorbilidad de obesidad, depresión y ansiedad	11
2.1.6 Tratamientos disponibles para la obesidad	12
2.2 La vía de la kinurenina	13
2.2.1 Degradación del Triptófano y la vía de la kinurenina	13
2.2.2 Propiedades de los metabolitos de la vía de la kinurenina y sus enzimas	17
2.2.3 Diferencias entre la degradación central y periférica del triptófano a través de la vía de la kinurenina	19
2.2.4 Otras vías relacionadas a la vía de la kinurenina	21
2.2.5 Influencia de la obesidad en los metabolitos de la vía de la kinurenina	22
2.3 Efectos fisiológicos del ejercicio físico	26
2.3.1 Adaptaciones del organismo al ejercicio físico aeróbico y anaeróbico	26
2.3.2 Estrés oxidante y adaptaciones del sistema antioxidante	28
2.3.3 Estado inmune e inflamatorio en el ejercicio físico	31
2.3.4 Efectos del ejercicio físico y el estrés oxidante sobre los metabolitos de la vía de la kinurenina	33

2.4 Efectos fisiológicos de la dieta	36
2.4.1 Efectos de la dieta sobre los metabolitos de la vía de la kinurenina	36
2.4.2 Contribución de la nutrición sobre al estado redox	37
2.5 Los metabolitos de la vía de la kinurenina como biomarcadores del estado físico y efecto de la dieta y el ejercicio físico	38
3. Justificación	39
4. Hipótesis	40
5. Objetivo general	40
6. Objetivos particulares	40
7. Metodología	40
7.1 Tipo de estudio	40
7.2 Participantes	41
7.3 Criterios de aptitud física	41
7.4 Programa de entrenamiento físico	42
7.5 Programa nutricional	42
7.6 Indicadores de antropometría	43
7.7 Toma de muestras de sangre	44
7.8 Determinación de antioxidantes séricos y metabolitos de la vía de la kinurenina	44
7.9 Evaluación del estado emocional	46
7.10 Análisis estadístico	47
8. Resultados	48
9. Discusión	57
10. Conclusiones	63
11. Perspectivas	63
12. Referencias Bibliográfica	64
13. Anexos. Cambios en la composición corporal y parámetros bioquímicos	87

ABREVIATURAS

AA	ácido antranílico
AHR	receptor de hidrocarburos de arilos
BCAAs	aminoácidos de cadena ramificada
BDNF	factor neurotrófico derivado del cerebro
BHE	barrera hematoencefálica
CC	circunferencia de cintura
CCR	capacidad cardiorrespiratoria
CAT	catalasa
GPx	glutación peroxidasa
GPR35	receptor 35 acoplado a proteína G
GSH	glutación reducido
GSSG	glutación oxidado
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
IDO	indoleamina 2,3- dioxigenasa
IFN- γ	interferón gamma
IMC	índice de masa corporal
KATs	kinurenina aminotransferasas
KMO	kinurenina 3-monooxigenasa
KP	vía de la kinurenina
KYN	kinurenina
KYNA	ácido kinurénico
LAT1	transportador de aminoácidos neutros
MDA	malondialdehido
NAD+	nicotinamida adenina dinucleótido oxidada
NF- κ B	factor nuclear κ B
NADPH	nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NMDA	N-metil-D-aspartato
QUIN	ácido quinolínico
QS	química sanguínea
PCR	proteína C reactiva
PGC-1 α	gammacoactivadores-1alfa
PIC	ácido picolínico

PLP	piridoxal-5-fosfato
PPAR α/δ	proliferación de peroxisomas alfa o delta
ROS	especies reactivas de oxígeno
SNC	Sistema Nervioso Central
SOD	superóxido dismutasa
TBA-RS	sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico
TCA	ácido tricloroacético
TDO	triptófano 2,3- dioxigenasa
TNF	factor de necrosis tumoral
TRP	Triptófano
3-HK	3-hidroxiquinurenina
5-HT	serotonina
%GC	porcentaje de grasa corporal
%MM	porcentaje de masa muscular

RESUMEN

Introducción. La obesidad es una enfermedad multifactorial que resultan en la presencia de un estado inflamatorio crónico y un ambiente redox predominantemente prooxidante que predisponen al desarrollo de comorbilidades e influyen sobre vías metabólicas como la de la degradación del Triptófano (TRP). El TRP es un aminoácido esencial que se metaboliza principalmente a través de la vía de la kinurenina (KP). El primer paso de esta degradación es la transformación del TRP a kinurenina (KYN) y continúa su degradación siguiendo distintos caminos: hacia la producción de ácido kinurénico (KYNA) o hacia 3-hidroxiquinurenina (3-HK). Las modificaciones en el estilo de vida -intervenciones de dieta y ejercicio físico- además de ser útiles en mejorar la composición corporal y el perfil bioquímico, son capaces de modular los niveles de estrés oxidante y antioxidantes endógenos del organismo, promoviendo además el catabolismo del TRP a través de su degradación periférica en metabolitos de la KP, descrito como un mecanismo neuroprotector. **Objetivo.** Caracterizar la KP en una población con sobrepeso y obesidad sometidos a un programa de ejercicio físico aeróbico y dieta de restricción calórica durante 12 semanas, así como los efectos sobre el estado redox. **Material y métodos.** Se evaluaron 79 participantes con sobrepeso y obesidad, 77% masculinos y 23% femeninos. De éstos se evaluó su estado físico (riesgo cardiovascular, capacidad cardiorrespiratoria, composición corporal, perfil bioquímico). Se obtuvieron medidas antropométricas y química sanguínea y se aplicaron pruebas estandarizadas para la evaluación de síntomas depresivos (Escala de Hamilton) y síntomas ansiosos (Inventario de Beck). Además, se obtuvieron muestras de sangre periférica en ayuno al inicio y al final de la intervención; en las cuales se determinaron las concentraciones séricas de glutatión reducido (GSH) y oxidado (GSSG) mediante un método fluorométrico; se evaluó la peroxidación lipídica a través de la producción de especies reactivas de ácido tiobarbitúrico y se evaluaron los niveles de KYN, KYNA Y TRP por HPLC acoplado a un detector de fluorescencia, mientras que los niveles de 3-HK fueron determinados por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) acoplado a un detector electroquímico. Análisis estadístico. Pruebas de T de Student o Wilcoxon pareada (según distribución de los datos); significancia estadística cuando $P < 0.05$. **Resultados y discusión.** La intervención de restricción calórica y ejercicio físico aeróbico moderado durante 3 meses redujo el 12,44% del peso inicial ($p < 0,001$) y 17,42% del porcentaje de grasa corporal inicial ($p < 0.001$) de manera estadísticamente significativa, con mejoras clínicas individuales relevantes. A su vez, mejoró la homeostasis de la glucosa -incrementando los niveles de insulina en un 48.75% ($p < 0.001$) y reduciendo en un 10.86% ($p < 0.001$) los niveles de glucosa dentro de los límites saludables en los hombres- y se redujo 41.83% ($p < 0.001$) la inflamación inespecífica reflejada en los niveles de proteína C reactiva (PCR) en toda la población. La intervención fue efectiva tanto estadísticamente como clínicamente en la reducción de síntomas depresivos (-65.61%) y ansiosos (-58.80%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los indicadores del estado redox ni en los niveles séricos de TRP ni los metabolitos de la KP, sin embargo, en aquellos participantes que redujeron menos del 10% de su peso inicial, tenían

niveles más elevados de TRP al final de la intervención, pudiendo reflejar su adherencia al plan de entrenamiento -y con ello una menor activación de la KP- o una baja biodisponibilidad del TRP para su degradación por la KP. **Conclusión.** La dieta de restricción calórica y el ejercicio físico aeróbico moderado fueron efectivos para mejorar las características antropométricas y bioquímicas, así como la salud mental de personas con obesidad y sobrepeso, pero no tuvo impacto en los niveles séricos de los metabolitos de la KP ni en el estado redox en el total de la población, con diferencias según el porcentaje de peso perdido con la intervención.

ABSTRACT

Introduction. Obesity is a multifactorial disease that results in the presence of a chronic inflammatory state and a predominantly pro-oxidant redox environment that predispose to the development of comorbidities and influence metabolic pathways such as Tryptophan (TRP) degradation. TRP is an essential amino acid that is degraded primarily through the kynurenine pathway (KP). The first step in this degradation is the transformation of TRP to kynurenine (KYN). Subsequently, KYN can continue its degradation following different paths: towards the production of kynurenic acid (KYNA) or towards 3-hydroxykynurenine (3-HK). Lifestyle modifications -diet and physical exercise interventions-, in addition to being useful in improving body composition and biochemical profile, can modulate the levels of oxidative stress and endogenous antioxidants in the organism, also influencing TRP catabolism. via its peripheral degradation into KP metabolites, described as a neuroprotective mechanism

Objective. To characterize the KP in a population with overweight and obesity subjected to a program of aerobic physical exercise and caloric restriction diet for 12 weeks, as well as the effects on the redox state. **Material and methods.** Seventy-nine overweight and obese participants were evaluated, with a 77% male and 23% female distribution. Their physical condition was evaluated (cardiovascular risk, cardiorespiratory capacity, body composition, biochemical profile). Anthropometric measurements and blood chemistry were obtained, and standardized tests were applied to assess depressive symptoms (Hamilton Scale) and anxious symptoms (Beck Inventory). In addition, fasting peripheral blood samples were taken at the beginning and at the end of the intervention; in which the serum concentrations of reduced and oxidized glutathione were determined by means of a fluorometric method; lipid peroxidation was evaluated through the production of reactive species of thiobarbituric acid and the levels of KYN, KYNA and TRP were evaluated by high-performance liquid chromatography (HPLC) coupled to a fluorescence detector, while the levels of 3-HK were determined by HPLC coupled to an electrochemical detector. Statistical analysis. Paired Student's or Wilcoxon's t tests (according to data distribution); statistical significance when $P < 0.05$. **Results and discussion.** The intervention of caloric restriction and moderate aerobic physical exercise for 3 months reduced 12.44% the weight ($p < 0.001$) and 17.42% the percentage of body fat ($p < 0.001$) in a statistically significant way, with relevant individual clinical improvements. In turn, glucose homeostasis improved – reflected in 48.75% ($p < 0.001$) increased insulin levels and 10.86% ($p < 0.001$) lower glucose levels within healthy limits-, and non-specific inflammation reflected in C reactive protein (CRP) levels was reduced 41.83% ($p < 0.001$). The intervention was effective both statistically and clinically in reducing depressive (-65.61%) and anxious (-58.80%) symptoms. No statistically significant differences were found in the indicators of the redox state or in the serum levels of TRP or the metabolites of KP, however, in those participants who lost less than 10% of their initial weight, had higher levels of TRP at the end of the intervention, which may reflect their adherence to the training plan -and with it a lower activation of the KP- or a low bioavailability of TRP for its degradation through the KP. **Conclusion.** Caloric

restriction diet and moderate aerobic physical exercise were effective in improving anthropometric and biochemical characteristics, as well as mental health in obese and overweight people, but had no impact on serum levels of KP metabolites and redox environment, although differences were observed according to the percentage of weight lost with the intervention.

1. Introducción

En México, el sobrepeso y la obesidad afectan al 72.5% de la población adulta (1), lo anterior como consecuencia de cambios significativos en el estilo de vida (aumento del sedentarismo) y de patrones dietéticos (aumento en el consumo de alimentos hipercalóricos ricos en grasa, sal y azúcares, pero pobres en vitaminas, minerales y otros micronutrientes) (2–4); asociándose a alteraciones metabólicas que incluyen dislipemia y diabetes tipo 2 así como a enfermedades cardiovasculares (5).

La obesidad es una enfermedad multifactorial cuya etiología no se explica únicamente por un desbalance calórico crónico dado por la ingesta excesiva de alimento y la falta de actividad física que promueven una acumulación excesiva de tejido adiposo (6), sino que se ha reconocido como una enfermedad con origen multifactorial que predispone al desarrollo de comorbilidades principalmente a través de un estado inflamatorio crónico (6) y un ambiente prooxidante (7).

Además, se presenta estrés oxidante que estimula la acumulación de tejido adiposo, el incremento en la ingesta de alimentos, y la generación de NADPH oxidasas, fosforilación oxidativa, gliceraldehido, la activación de proteína cinasa C, y vías poliólicas y hexoamínicas, entre otros (8). A su vez, el estado inflamatorio crónico proviene del tejido adiposo acumulado que se comporta como un órgano endócrino liberando varias sustancias (adipocinas) incluyendo citocinas con propiedades proinflamatorias como TNF e IL-6 (9).

Estas condiciones proinflamatorias influyen sobre vías metabólicas como la de la degradación del triptófano (TRP). El TRP es un aminoácido esencial que se metaboliza principalmente a través de la vía de la kinurenina (KP) que tiene como principal objetivo la síntesis de NAD⁺, siendo este último clave en el metabolismo celular (10,11), pero también genera metabolitos a los que se les adjudican propiedades fisiológicas actuando como moléculas señaladoras con funciones relevantes en diversas enfermedades con componentes inflamatorios, metabólicos y psiquiátricos (11–13), incluida la obesidad (12).

Se sabe que en las personas con obesidad existe un incremento de los niveles de ácidos grasos libres en circulación, especialmente los ácidos grasos libres no esterificados, que afectan la disponibilidad de TRP al desplazarlo de la albúmina (14), incrementando los niveles de TRP libre para su degradación. El primer paso de esta degradación es la transformación del TRP a kinurenina (KYN) y continúa su degradación siguiendo distintos caminos: hacia la producción de ácido kinurénico (KYNA) o hacia la producción de 3-hidroxiquinurenina (3-HK).

Se ha demostrado que adultos con obesidad -en comparación con adultos en normopeso- tienen niveles elevados de KYN en circulación periférica al igual que la proporción KYN/TRP (15,16). Adicionalmente, se ha visto que los metabolitos que resultan de la KP tienen efectos clínicos relevantes en otros desórdenes inflamatorios, metabólicos y psiquiátricos (8,17,18). El índice 3-HK/KYNA se ha asociado con la actividad de células β pancreáticas aunque su rol fisiológico aún está por demostrarse (17) , además de que el ácido antranílico también ha mostrado tener un efecto diabetogénico (12).

La KP también se relaciona con la salud mental y síntomas depresivos ya que los niveles de TRP -precursor de la serotonina- se encuentran disminuidos en plasma de personas con obesidad en comparación con personas en normopeso (16), y estos niveles se han correlacionado con síntomas depresivos (18).

Las modificaciones en el estilo de vida -las intervenciones de dieta y el ejercicio físico- además de ser útiles en mejorar la composición corporal y el perfil bioquímico, son capaces de modular los niveles de estrés oxidante y antioxidantes endógenos del organismo, influenciando además el catabolismo del TRP a través de la KP y mejorar la salud mental. Resultados obtenidos por nuestro grupo de trabajo, demostraron que el ejercicio aeróbico crónico de alta intensidad aumenta los niveles séricos de KYN, favoreciendo la conversión de KYN a KYNA en la periferia, con el potencial de reduciendo la neurotoxicidad mediada por KYN en el SNC; así como adaptaciones de antioxidantes endógenos capaces de contrarrestar el estrés oxidante (19).

2. Antecedentes

2.1 Obesidad

2.1.1 La obesidad, un problema de salud pública

Según la Organización Mundial de la Salud, la obesidad es una enfermedad en la que se presenta una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Por convención, se considera que una persona tiene sobrepeso cuando presenta un índice de masa corporal (IMC) superior a 25 y obesidad cuando éste es mayor a 30 (20). Desde 1975, la población con obesidad se ha triplicado en todo el mundo.

En México, aproximadamente el 33% de las personas adultas padece obesidad. Los malos hábitos alimenticios y la falta de ejercicio son los factores principales que generan sobrepeso y obesidad, y están relacionados con el 32% de las muertes de mujeres y el 20% de las muertes de hombres al asociarse con otras enfermedades como la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, trastornos óseos, musculares y algunos tipos de cáncer (21–23). Por su alta incidencia, esta patología es un importante problema de salud pública, y se ha considerado incluso una epidemia (24).

Desde el año 2006, la obesidad en México se considera, además, una emergencia económica. Se estima que para el año 2050, el 5.3 % del PIB anual se destinará a resolver problemas derivados de la obesidad (24).

La idea clásica de la etiología de la obesidad establece que esta enfermedad se debe únicamente a un desbalance calórico crónico, sedentarismo y una predisposición genética (4,23) que conducen hacia una acumulación de tejido adiposo. El tejido adiposo se compone de tejido adiposo blanco y tejido adiposo pardo; en los adultos predomina el tejido adiposo blanco que como función principal sirve de almacén de energía, y de manera reciente se reconoce su papel como un tejido metabólicamente activo, cuyo papel se explicará más adelante. El tejido adiposo pardo, por su parte, cumple una función termogénica especialmente relevante en neonatos (25).

Aunque los factores previamente descritos contribuyen de manera importante al entendimiento de la obesidad, no explican por sí solos la etiología de esta enfermedad (26). Recientemente se empezaron a considerar también factores: ambientales, socioeconómicos y de comportamiento (25), al igual que el rol de citocinas y mediadores bioactivos que pueden servir como moléculas señalizadoras que en conjunto se denominan adipocinas (25,27), el estrés oxidante (28) y la KP.

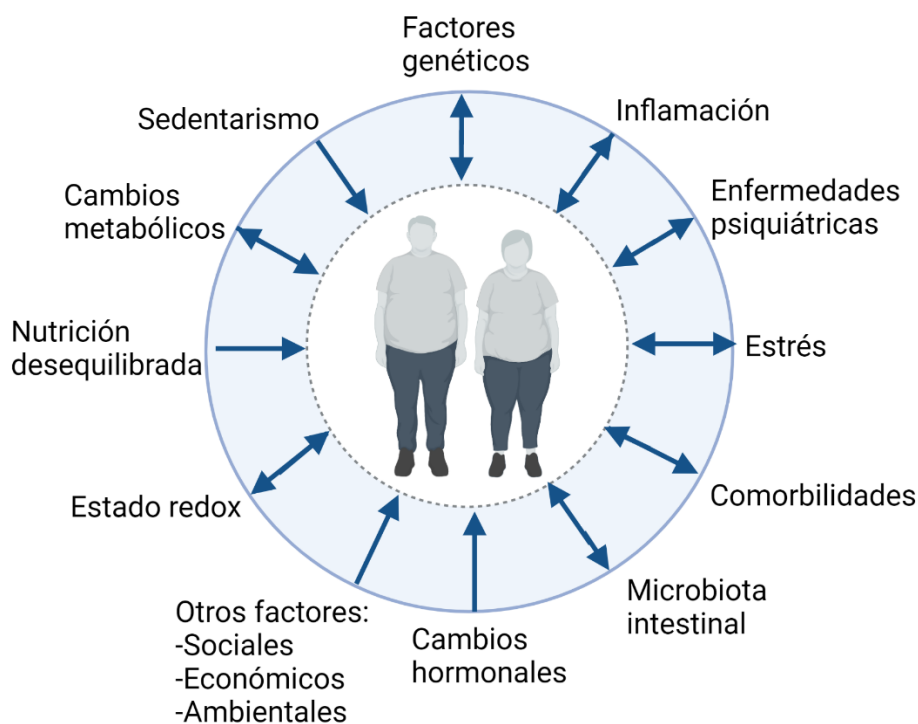


Figura 1. Factores que contribuyen a la obesidad.

2.1.2 Estado inflamatorio en la obesidad

En la obesidad se han reportado estados inflamatorios leves en el tejido adiposo, el hígado, el músculo, los riñones y el hipotálamo (16,29). Y este tejido adiposo se relaciona tanto con el sistema inmune innato como adaptativo (30).

Particularmente, el tejido adiposo es la fuente primaria de citocinas y otras adipocinas (28) que cada vez reciben más atención en el estudio de la obesidad, ya que es una de las fuentes principales de mediadores inflamatorios, como la IL-6 y el TNF y IFN- γ (25,30,31), que promueven un estado de inflamación crónica en las

personas que padecen obesidad. El incremento en el IFN- γ , estimula el complejo mayor de histocompatibilidad clase II, que a su vez activa los linfocitos T CD4+ que pueden diferenciarse hacia un fenotipo Th1, contribuyendo adicionalmente a la activación transcripcional de genes inducibles por citocinas y el incremento de citocinas pro-inflamatorias (30). De esta forma, la obesidad se relaciona con el sistema inmune adaptativo. En relación con el sistema innato, activa neutrófilos CD66b, e incrementa los niveles de eosinófilos, monocitos CD14 y CD14+/CD16+ así como la infiltración de macrófagos en el tejido (30).

Por lo tanto, el estado inflamatorio crónico contribuye en varias de las condiciones relacionadas con la obesidad (16,29) y se refleja en marcadores inflamatorios inespecíficos como la IL-6, la proteína C reactiva incrementados en circulación (16,22,25), y de mayor especificidad como la neopterinina, cuya concentración permite monitorear la inflamación inducida por IFN- γ en la obesidad (30).

Las causas de esta inflamación asociada con la obesidad provienen de distintas fuentes. La primera son los ácidos grasos libres, que pueden ser transportados a través del torrente sanguíneo de forma libre (no esterificados) o unidos a moléculas proteicas como el colesterol. El origen de éstos es la lipólisis, en el que los lípidos intracelulares son catabolizados formando ácidos grasos libres y glicerol (32). Los niveles en circulación tanto de los ácidos grasos libres como del glicerol recientemente se han demostrado elevados en personas con obesidad (32), dado por una reducción del efecto antilipolítico del tejido adiposo y una menor re-esterificación de ácidos grasos (29).

Cabe destacar, que algunas citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF) pueden cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) (33) a través de transportadores específicos para citocinas y órganos circunventriculares (34). Adicionalmente, en el contexto de inflamación crónica de bajo grado como ocurre en la obesidad, se pierde la integridad de la BHE, favoreciendo aún más la entrada de citocinas y células inmunes al Sistema Nervioso Central (SNC) promoviendo un estado inflamatorio en el cerebro que impacta en la progresión de enfermedades neurológicas y psiquiátricas (31).

Además, la obesidad produce una acumulación de hierro intracelular, que interfiere con la función mitocondrial de los adipocitos al ser otra fuente de citocinas proinflamatorias, y estas incrementan los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) (35), y contribuyendo a un ambiente prooxidante.

2.1.3 Estado redox en la obesidad

El estado redox puede definirse como el equilibrio entre sistemas oxidantes y antioxidantes en el organismo, relevante en diversas funciones metabólicas (36). En condiciones normales, el aumento de estrés oxidante induce a la activación mecanismos de defensa antioxidantes, incluyendo la producción de antioxidantes endógenos como el glutatión y la activación de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa (CAT) (37).

En la obesidad, existen diversas fuentes generadoras de estrés oxidante como la hiperleptinemia, bajos niveles de antioxidantes endógenos, inflamación crónica y generación de ROS postprandial (28), la autooxidación de la glucosa, la actividad de la aldosa reductasa en la vía del polirol, el incremento de la expresión de las moléculas de adhesión intracelular y vascular (38), y la reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO) que estimulan la producción de ROS por la NADPH oxidasa (25).

La capacidad antioxidante del organismo no es capaz de compensar los niveles elevados de estas moléculas prooxidantes (38), depletando los sistemas antioxidantes endógenos. Este desequilibrio a favor de los oxidantes se denomina estrés oxidante, y lleva a la disrupción de señalización redox así como daño molecular (36), afectando principalmente lípidos insaturados, proteínas y DNA (39).

Además, en la obesidad se han reportado niveles elevados de marcadores de daño oxidativo (40) como los de la peroxidación lipídica, reflejados en sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico como malondialdehído (MDA) en suero de adultos con obesidad comparando con controles (38,41,42).

2.1.4 Diagnóstico de la obesidad

El primer paso para realizar un diagnóstico de un individuo con obesidad radica en la correcta identificación de personas que padecen la enfermedad. En este sentido, la Asociación Americana del Corazón, la Asociación Americana de Cardiología y la Sociedad Americana de Obesidad recomiendan realizar una evaluación clínica que incluya la medición de parámetros estandarizados que sirvan para ayudar al diagnóstico de obesidad (43).

Estos criterios incluyen:

- El cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC). La OMS clasifica el IMC calculado bajo los siguientes criterios: <18.5 peso bajo, 18.5-24.9 normal, 25-29.9 sobrepeso, 30-34.9 obesidad grado I, 35-39.9 obesidad grado II, >40 obesidad grado III.
- La medición de la circunferencia de cintura (CC). La OMS clasifica los parámetros adecuados de este rubro según el sexo biológico: femeninos <88 cm y masculinos <102 cm.
- El cálculo del porcentaje de grasa corporal mediante técnicas como el análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) o la absorciometría de rayos X de energía dual (44). Un individuo se considera obeso si su acumulación de grasa corporal supera el 25% para los hombres y el 30% para las mujeres.

Sin embargo, también es importante evaluar factores de riesgo adicionales para enfermedades cardiovasculares y otras comorbilidades, así como factores de riesgo individuales con el objetivo de establecer las intervenciones adecuadas para cada caso (43).

2.1.5 Comorbilidad de obesidad, depresión y ansiedad

De manera relevante para este trabajo, la obesidad y diversos factores que frecuentemente acompañan este padecimiento (inflamación, resistencia a la leptina y

la insulina, hipertensión) elevan el riesgo de padecer enfermedades mentales como la depresión y la ansiedad (45).

La depresión es una enfermedad médica crónica y debilitante que afecta el estado de ánimo, los pensamientos y la salud física con un impacto importante en la calidad de vida las más de 350 millones de personas que la padecen a nivel mundial (46). Los mecanismos neuronales exactos de la depresión aún se desconocen, pero se ha informado que existe un desequilibrio en la transmisión del glutamato y/o disminución de la plasticidad sináptica (47) debido a una vía neuroinflamatoria inducida por el estrés que representa el vínculo entre la depresión y el estrés crónico (48).

Adicionalmente, la obesidad afecta los niveles de serotonina en el SNC ya que los niveles de TRP se encuentran disminuidos, lo cual puede relacionarse adicionalmente con la precipitación de síntomas depresivos (49). Este mecanismo se abarca con mayor profundidad en la sección 2.2.5.

La ansiedad y trastornos ansiosos son una importante causa de discapacidad funcional con una pérdida global estimada de 28.69 millones de años de vida ajustados (50). La etiología de la ansiedad es multifactorial, pero se han implicado los sistemas de neurotransmisión serotoninérgicos, noradrenérgicos y GABAérgicos que resultan en la desregulación fisiológica emocional, y éstos son la base de los tratamientos empleados a la fecha para su tratamiento (51).

Con relación a la KP, la evidencia sugiere que la desregulación de esta vía inducidos por el estrés y la inflamación en personas con ansiedad inducen la deficiencia de serotonina y melatonina, contribuyendo a la sensibilidad de los síntomas ansiosos (52).

2.1.6 Tratamientos disponibles para la obesidad

El tratamiento recomendado para la obesidad es multidisciplinario e incluye la modificación dietética y conductual (técnicas de autovigilancia, manejo del estrés, control de estímulos), la actividad física y, en algunos casos, también incluye el tratamiento farmacológico, cirugía o tratamientos bariátricos endoscópicos (23,53).

Los fármacos para tratar la obesidad mayormente prescritos con este fin son la fentermina, el orlistat, la fentermina/topiramato de liberación prolongada, la lorcaserina, la naltrexona/bupropion de liberación sostenida y la liraglutida (23). La función general de estos fármacos es regular el apetito (anorexigénicos) o influir sobre la absorción de macronutrientes en el tubo digestivo, particularmente las grasas.

Los anorexigénicos (e.g. la fentermina) tienen como objetivo aumentar la neurotransmisión de las vías serotoninérgicas, dopaminérgicas o noradrenérgicas, buscando estimular las neuronas anorexigénicas en las regiones ventromedial y lateral del hipotálamo, promoviendo así un estado de saciedad. Los bloqueadores de grasa del tubo digestivo (e.g. el orlistat), inhiben la lipasa pancreática, gástrica y de éster carboxílico y de fosfolipasa A2, impidiendo la hidrólisis de grasas (53) .

La prescripción de estos fármacos se recomienda para las personas con un IMC ≥ 27 o 30, con enfermedades asociadas con el peso y en los casos en los que no ha sido suficiente la modificación del estilo de vida (23,53).

Es importante mencionar que aún es necesaria la búsqueda de fármacos o intervenciones cuyos efectos se mantengan a largo plazo, y que se reduzcan los efectos adversos de éstos. La búsqueda de nuevos tratamientos se justifica dada la alta prevalencia e incidencia de la obesidad.

2.2 La vía de la kinurenina

2.2.1 Degradación del TRP y la vía de la kinurenina

El TRP es un aminoácido esencial para los seres humanos que representa del 1 al 1.5% del contenido de aminoácidos en las proteínas (54). Para personas adultas, la ingesta diaria recomendada se encuentra entre los 250 y 425 mg (55). Las fuentes principales de TRP incluyen productos lácteos, huevo, carnes rojas y pollo, arroz integral, pescado, la soya, varias frutas como la sandía, el plátano y las uvas, en vegetales como la espinaca y en varios frutos secos (55–57). El TRP fue identificado

por primera vez por Frederick Hopkins al aislarlo de proteína (55,58). El TRP es conocido por ser precursor de la serotonina (5-HT) y la melatonina, pero es en su mayoría degradado a través de la KP tanto a nivel central como periférico (11,59), aunque con algunas diferencias tejido u órgano-específicas. La degradación del TRP ocurre en su mayoría en el intestino y el hígado, aunque también se transporta hacia el cerebro (siendo capaz de cruzar la BHE), el corazón y el músculo esquelético (11,14).

Del TRP absorbido inicialmente por el cuerpo, solo el 1% es utilizado para la síntesis proteica, el 3-4% se va hacia la producción de 5-HT y melatonina (13), y el 95% se cataboliza por la KP, resultando en la síntesis de nicotinamida adenina dinucleótido oxidada (NAD⁺) *de novo* en varios tipos celulares (13,27,60). Adicionalmente, la microbiota intestinal también es capaz de catabolizar el TRP hacia la producción de indol y derivados de éste como el ácido indol-3-acético, el indol-3-carovaldehído, el ácido indol-3-láctico y el ácido indol-3-propanoico (61).

Este trabajo se centra en los metabolitos que se generan durante el catabolismo del TRP para producir NAD⁺ a través de la KP. Ya que éstos son metabolitos biológicamente activos con funciones relevantes en varios estados fisiológicos y patológicos (62).

Con respecto al estudio de la vía de las kinureninas, el KYNA fue el primer componente aislado y descrito en 1857, proveniente de la orina de perro (63). A partir de este momento se comenzaron a identificar los distintos metabolitos y enzimas que componen esta vía de degradación. Sin embargo, inicialmente se pensaba que éstos no tenían un efecto en particular y que eran simplemente precursores para formar NAD⁺. De ahí que la investigación se haya enfocado únicamente en otros metabolitos como la 5-HT o la melatonina (58).

El primer paso de este proceso de degradación para entrar a la KP es la transformación del TRP a KYN. Esto puede ocurrir a través de dos grupos de enzimas: la Triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO), particularmente TDO2; o la indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), particularmente IDO1 e IDO2. La TDO2 es la principal responsable de la conversión de TRP, catabolizando esta reacción el 90% del TRP (13) en el hígado

(60). Esta enzima se activa en presencia de cortisol, estrógeno y otros metabolitos de la KP: KYN, 3-HK (3-hidroxikinurenina) y el mismo TRP; mientras que es inhibida por condiciones proinflamatorias y NADH (13,64). La conversión de TRP a KYN es un principal paso limitante del metabolismo de TRP (11) hacia la KP (**Figura 2**).

Por otro lado, la actividad de IDO es estimulada por citocinas y mediadores proinflamatorios como el IFN- γ (“de tipo II”) y los lipopolisacáridos (11,60), mientras que es inhibido por niveles elevados de TRP y por citocinas anti-inflamatorias (11). Por lo tanto, la activación diferencial de la KP -a través las enzimas TDO o IDO- va a determinar en qué tejidos se lleve a cabo predominantemente el metabolismo de TRP (59), y con ello, en qué sitio van a acumularse sus metabolitos.

A partir de la KYN, se pueden seguir 3 vías metabólicas distintas, con efectos fisiológicos distintos. En la primera vía, la KYN es convertida en KYNA en dos pasos. Primero, las enzimas kinurenina aminotransferasas (KATs) y el piridoxal-5-fosfato (PLP) como cofactor hacia un intermediario inestable que rápidamente se convierte en KYNA por una reacción de ciclación (65). La segunda vía convierte la KYN en ácido antranílico (AA) a través de la kinureninasa. Y la tercera vía convierte la KYN en 3-hidroxiquinurenina (3-HK), también a través de kinurenina 3-monooxigenasa (**Figura 2**).

Posteriormente, a partir de la 3-HK, la KP continúa a través de las KATs para generar ácido xanturénico o por la enzima kinureninasa, degradando la 3-HK en ácido 3-hidroxiantranílico. La kinureninasa también utiliza como cofactor al piridoxal-5-fosfato. Siguiendo la misma vía, el ácido 3-hidroxiantranílico es catabolizado a través de la enzima ácido 3-hidroxiantranílico dioxigenasa a 3-amino-2-carboximuconato-semialdehído. Del 3-amino-2-carboximuconato-semialdehído, el metabolismo de la KP tiene otra vez 2 vías metabólicas posibles. La primera degrada el 3-amino-2-carboximuconato-semialdehído en ácido picolínico (PIC) a través de la 2-amino-3-carboximuconato-semialdehído decarboxilasa. La segunda vía produce ácido quinolínico (QUIN) de manera espontánea, que a su vez es degradado por la ácido quinolínico fosforibosiltransferasa para producir ácido nicotínico mononucleótido para posteriormente generar desamindo-NAD⁺ a través de la enzima nicotinamida

mononucleótico adeniltransferasa, y finalmente, en presencia de glutamina la desamido-NAD⁺ se convierte en NAD⁺, una molécula clave en el metabolismo celular (10,66) (**Figura 2**).

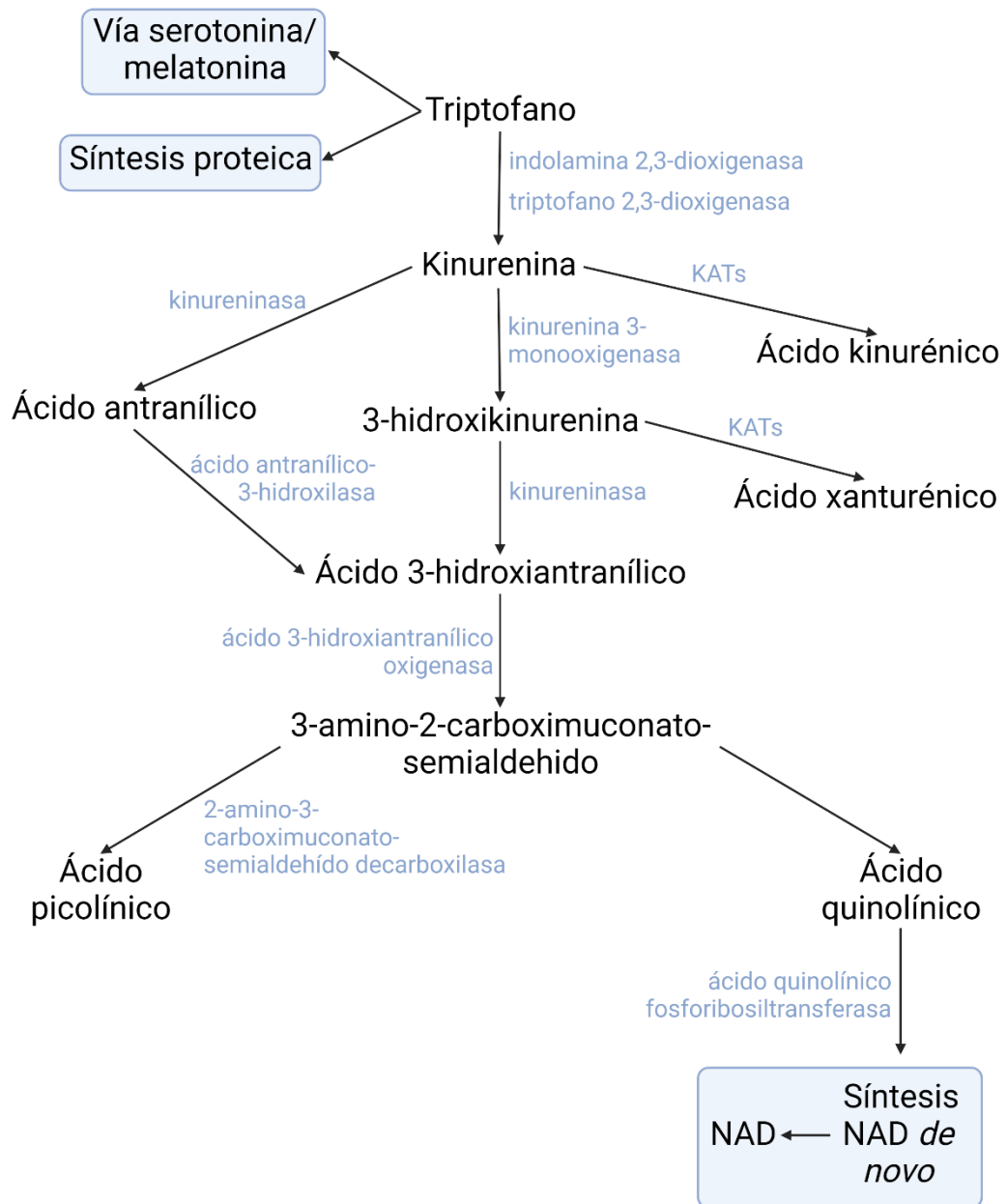


Figura 2. La vía de la kinurenina y sus principales vías asociadas. KATs: kinurenina aminotransferasas; NAD: nicotinamida adenina dinucleótido. Esquema adaptado de Tan (2019).

Elaborado con Biorender.com.

Los metabolitos que resultan de la KP, contrario a lo que se pensaba inicialmente tienen efectos clínicamente relevantes en otras vías metabólicas (64) y en varios procesos biológicos incluyendo desórdenes del SNC, cáncer, infecciones, inmunorregulación, la protección de rayos UV (12) y el microbioma (11). Además, se han descrito correlaciones entre los niveles de metabolitos resultantes como el KYN y QUIN, o el KYN y KYNA, que indican indirectamente la actividad de sus enzimas convertidoras, estiman el desequilibrio de la KP en enfermedades psiquiátricas como la depresión e ideación suicida tanto en plasma como en líquido cerebroespinal (67–69). Por ello, se han propuesto a los metabolitos de la KP y las proporciones entre éstos, como biomarcadores de estados clínicos presentes y futuros (67,70).

El destino de la KP hacia las distintas vías antes mencionadas está influenciado por factores ambientales y nutricionales externos a la KP, sobre todo inmunológicos. El estado y actividad física es uno de los factores que contribuye en gran medida al metabolismo diferencial de la KP (11).

2.2.2 Propiedades de los metabolitos de la vía de la kinurenina y sus enzimas

Entender la función que ejercen los metabolitos de la KP, nos da indicios del papel que pueden tener como protectores o promotores de estados patológicos. Los más relevantes para este trabajo incluyen: KYNA y 3-HK, pero entender los principales intermediarios entre la degradación del TRP y éstos ayuda a entender su relevancia. Las funciones que efectúan a través de su interacción con diversos receptores, que se detallan en la **Tabla 1**.

De igual forma, es relevante en el estudio de la KP, que algunos de estos metabolitos tienen la capacidad de cruzar la BHE y continuar la degradación de la vía en el SNC, predominantemente en algunas células gliales (**Tabla 1**).

Tabla 1. Los metabolitos de la KP, sus funciones y patologías asociadas

Metabolito	Fórmula química	Mecanismos de acción	Efectos	Permeabilidad a la BHE	Patologías asociadas
KYN	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₂ .	Agonista AhR (71) Inducción del factor de transcripción FoxP ₃ . Supresor del factor de transcripción RORγt (71)	-Promueve la diferenciación de Linfocitos T CD4+ a CD4+CD25+FoxP3+ Tregs (71) -Supresión de la actividad de células NK, APCs, monocitos y macrófagos (11,71) - Previene la diferenciación de linfocitos T CD4+ a células TH17 pro-inflamatorias y promueve la diferenciación de Th17 por la activación de AHR (71) - Antioxidante (72)	LAT.	↑ en SNC asociado a enfermedades neurodegenerativas (73) (74). ↑ en periferia asociado a cáncer (11,75), obesidad y resistencia a la insulina (11,76,77), Síndrome del Intestino Irritable (11), sarcopenia (78), artritis reumatoide (71).
KYNA	C ₁₀ H ₇ NO ₃ .	En [nm] bajas, es antagonista NMDAR (67). En [μm] es antagonista de los 3 receptores glutamatérgicos, el sitio de reconocimiento del glutamato del receptor NMDA así como los kainatoR y AMPAR (30,67,79). Agonista GPR35. Agonista AhR.	-Efectos inmunosupresores (60) -Actividad depuradora (•OH, O ₂ •- y ONOO-) (80,81). -Neuroprotector y anticonvulsivo (80). -Mejora metabolismo energético (82). -Pardeamiento del tejido adiposo blanco (82).	↓, por difusión pasiva.	Asociado a envejecimiento, aterosclerosis, obesidad (60) a nivel periférico; Enfermedad de Alzheimer, psicosis y esquizofrenia (SNC) (83).
3-HK	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ .	Inhibe los complejos I, II y IV de la cadena transportadora de electrones (59).	-Promueve la generación de ROS (79,84,85) -Depurador de radicales libres (85)	LAT (↑ difusión).	↑ en pancreatitis aguda (12).
3HAA	C ₇ H ₇ NO ₃ .	Agonista NCOA7.	-Propiedades neuroprotectoras y anti-inflamatorias (86,87) -Producción de ROS (H ₂ O ₂ y •OH) (88). -Depurador de NO (87). Inhibe la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (87).	Difusión pasiva.	↓ post Enfermedad Vasculare Cerebral (89), ↑ malformaciones congénitas y vertebrales (deficiencias NAD) (66).
QUIN	C ₇ H ₅ NO ₄ .	Antagonista NMDAR (67,90,91).	-Excitotóxico, causa peroxidación lipídica y estrés oxidante (92).	No permeable.	↑ en SNC provoca muerte neuronal y neuroinflamación, asociado a Enfermedad de Alzheimer (92), Enfermedad de Huntington, Enfermedad Vasculare Cerebral, depresión y esquizofrenia (22).

KYN (Kinurenina), 3-HK (3-hidroxiquinurenina), KYNA (ácido kinurénico), QUIN (ácido quinolínico); SNC (Sistema Nervioso Central), BHE (barrera hematoencefálica), AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico), NMDAR (receptor N-metil-D-aspartato), IMC (índice de masa corporal), IFN-γ (interferón gamma), ROS (especies reactivas de oxígeno), NK "Natural Killers", AhR (receptor aril hidrocarbon), FoxP₃ (Forkhead Box-P₃), RORγt (receptor Gamma Huérfano Relacionado con RAR), α7 nAChR (receptor colinérgico α7 nicotínico), LAT (transportador de aminoácidos neutros grandes), NCOA1 (coactivador de receptor nuclear 1), NAD (nicotinamida adenina dinucleótido). Tabla basada en Pires et al. (2022) (64). Flechas ↑ y ↓ representan aumento y disminución, respectivamente.

Recientemente, se está prestando atención al estudio de la dinámica de la BHE en diversos contextos (envejecimiento, nutrición, alteraciones metabólicas, inflamación, ejercicio físico, estrés oxidante y estrés psicológico) (28). Estos factores son capaces de influir sobre la citoarquitectura de la BHE y con ello alterar su permeabilidad. El conocimiento del papel que juega la permeabilidad de la BHE en diversas patologías neurológicas y en general entender la dinámica de esta estructura, cada vez resulta más relevante en el entendimiento de la fisiopatología de enfermedades como el Alzheimer (28).

Los niveles de los distintos metabolitos de la KP y la proporción entre estos dependerán de la presencia y actividad de las enzimas que catalizan las reacciones entre éstas. Las enzimas de la KP varían según el tipo celular y su actividad está modulada por señales inmunes (citocinas) y hormonales, así como la disponibilidad de sus cofactores (**Tabla 2**).

Los metabolitos de la KP y sus enzimas se han propuesto como blancos terapéuticos para los que se han desarrollado fármacos en diversas fases de desarrollo a nivel clínico para el tratamiento de diversos tipos de cáncer, dolor crónico y esclerosis múltiple (64).

2.2.3 Diferencias entre la degradación central y periférica del triptófano a través de la vía de la kinurenina

Dado que los metabolitos de la KP se degradan de manera diferencial según el tipo celular que se trate, y por las diferencias en la capacidad de cruzar la BHE, tiene sentido pensar que los niveles periféricos de estos metabolitos y las proporciones entre ellos puedan no reflejar la actividad de esta vía en el SNC.

El TRP, KYN y QUIN al igual que otros aminoácidos apolares o relativamente apolares, cruzan fácilmente la BHE de forma bidireccional gracias al transportador de aminoácidos neutros (LAT) (14,34,75), especialmente LAT1. Este transportador busca mantener un equilibrio a ambos lados de la BHE y además está presente en neuronas,

microglía y astrocitos (34). Adicionalmente, el AA puede cruzar la BHE por difusión (34,75).

Por convención, se opta por asumir que los niveles totales de TRP en la periferia corresponden a los presentes en el líquido cerebrospinal. Sin embargo, la evidencia pre-clínica muestra una correlación positiva entre niveles centrales y periféricos de KYN y 3-HK, y no así entre TRP y KYNA (34). El 60-78% del KYN cerebral se importa de la periferia y 3-HK en mucha menor medida (34), es decir, que su presencia indica una síntesis en el SNC igual que el KYNA.

Tabla 2. Características de las enzimas de la KP en humanos

Enzima	Cinética enzimática	Ubicación	Cofactor	Activadores (A) /inhibidores (I)	Blancos terapéuticos en patologías
IDO 1, 2	IDO1: Kcat: 1.4 s ⁻¹ . K _M : 7.0 μM (93), 20 μM (94).	IDO1: citosol (95) de órganos extra-hepáticos incluyendo tejido adiposo (60,77), células del linaje monocítico (64), microglía, astrocitos, neuronas y algunas células primogénitas (92), y en enterocitos (96).	Hemo (97).	A: citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF, IFN-δ), lipopolisacáridos (11,60,77), O ₂ [*] , O ₂ (96). I: citocinas antiinflamatorias, niveles elevados de TRP (11), SOD (96).	Cáncer (98), infecciones por VIH (99).
TDO	Kcat: 0.54 s ⁻¹ . K _M : 190 μM (94)	Citosol (95) de hepatocitos (34,64,96), tejidos embrionarios y placenta (64), en menor nivel en neuronas, astrocitos y células endoteliales (92).	Hemo (100).	A: glucocorticoides: cortisol (estrés físico y/o psicológico) (34,64), TRP (64), estrógeno, KYN, 3-HK (13,64), O ₂ [*] , H ₂ O ₂ , tirosina (96). I: NAD/NADH (64), citocinas proinflamatorias (13,64), Cu ²⁺ , cianuro (96).	Hipertriptofanemia (101).
KMO	Kcat: 0.24 s ⁻¹ . K _M : 24.1 μM (102), 7-14 μM (94).	Membrana externa mitocondrial y citosol de hepatocitos (96), tejidos periféricos, fagocitos, macrófagos, monocitos, neuronas, microglía y astrocitos (85,103).	FAD (104), O ₂ (105).	A: citocinas proinflamatorias (IL-6, TNFα, IFN-δ) (106,107), NADPH, NADH (96). I: L-TRP, ácido xanturénico ácido antranílico (96).	Esquizofrenia, bipolaridad, depresión post-parto, adicción a la nicotina (103), isquemia cerebral transitoria (108), Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Alzheimer (102).
KAT 2,4	KAT2: 4700 μM (94). KAT4: no se ha estudiado su cinética.	KAT2: mitocondrias de hepatocitos (96), astrocitos (83) y adipocitos (94). KAT4: mitocondrias de miocitos (109).	PLP (105,110), α-cetoácidos (105).	A: 2-oxoglutarato, ácido oxoacético, piruvato (96). I: α-aminoadipato, siteína sulfonato (96), estrógeno (111).	Esclerosis múltiple (92), esquizofrenia (111)
3-HAO	No se ha estudiado su cinética.	Citosol de hepatocitos (96) y varios tejidos de músculo liso, especialmente el hígado, corteza cerebral y monocitos.	Fe ²⁺ (112), O ₂ (105)	I: Zn (112).	Asociación VACTERL (66) y Enfermedad de Huntington, cáncer, inflamación periférica (113).

IDO (indolamina 2,3-dioxigenasa), TDO (triptófano 2,3 dioxigenasa), KMO (kinurena 3-monooxigenasa), KAT (kinurena aminotransferasa), 3-HAO (3-hidroxiantranilato oxidasa), APC (células presentadoras de antígeno), FAD (dinucleótido de flavina y adenina), PLP (piridoxal fosfato), Asociación VACTERL (Defecto congénito que incluye anomalías vertebrales, atresia anal, defectos cardíacos, anomalías traqueales, atresia esofágica, anomalía renal, y otras anomalías en las extremidades), VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), Kcat (constante de velocidad enzimática), K_M (constante de equilibrio enzimático).

2.2.4 Otras vías relacionadas a la vía de la kinurenina

Además de las vías directamente involucradas en el catabolismo del triptófano, la KP no se encuentra aislada y se relaciona con otras vías relevantes en el metabolismo del ser humano e incluso en relación con microorganismos que conforman la microbiota intestinal humana, especialmente relevantes en el contexto de entender esta vía y su relación con la obesidad. Además de la síntesis de 5-HT y melatonina, las vías asociadas más relevantes se describen brevemente a continuación:

- Derivados de la pteridina: al activarse la KP en un contexto de inflamación, también se activa la vía BH4 ya que las mismas citocinas pro-inflamatorias que activan a la enzima IDO, también activan a la enzima guanosina trifosfato ciclohidrolasa I, que es la primera enzima involucrada en la degradación de GTP hacia dihidroneopterina trifosfato para la síntesis *de novo* de BH4. Posteriormente, la dihidroneopterina trifosfato se puede transformar en neopterina a través de una reacción no enzimática (114). A su vez, el ácido xanturénico de la KP inhibe una de las enzimas de la vía BH4, la siapterina reductasa, impidiendo la conversión de Sepiapterina a BH2 (114). La concentración de neopterina, en conjunto con los niveles séricos de KYN/TRP se usan para monitorear o apoyar el diagnóstico de muchas enfermedades con componentes inflamatorios (115). El folato es una pteridina conjugada indispensable para varias funciones fisiológicas. Su deficiencia persistente (como ocurre en personas con obesidad) está inversamente correlacionada con el índice de masa corporal en individuos con obesidad (30). Los niveles de folato se han correlacionado positivamente con los de neopterina (30).
- Vía de los indoles: implica la degradación del TRP por algunas especies de bacterias de la microbiota intestinal generando indol y sus derivados. *Clostridium sporogenes*, además de tener la capacidad de descarboxilar el TRP y formar triptamina, es capaz de producir ácido indoleacético e

indopropionico que influyen sobre la permeabilidad intestinal (116). *Escherichia coli* y lactobacilos también tienen la capacidad de generar indol (116). Lo relevante para el estudio de la KP, es que algunos metabolitos de esta vía son agonistas del AHR, como KYN y KYNA (116).

2.2.5 Influencia de la obesidad en los metabolitos de la vía de la kinurenina

El incremento de los niveles de ácidos grasos libres en circulación, especialmente los ácidos grasos libres no esterificados, afectan la disponibilidad de TRP al desplazarlo de la albúmina (14), incrementando también los niveles de TRP libre para su degradación a nivel periférico o su transporte a través de la BHE (34). El mismo desplazamiento es ocasionado por agentes antilipolíticos como la insulina (11).

Habitualmente, el TRP en circulación se une a la albúmina y deja de estar disponible para su captura y uso celular, ya que transportadores de aminoácidos neutros en sus isoformas 1 a 4, encargados de introducirlos a las células solamente pueden capturar TRP libre (13), por lo que los niveles de TRP libres dependen de su tasa de unión a la albúmina (14). En esas condiciones de niveles elevados de TRP libre, el TDO2 del hígado deja de ser la principal isoenzima responsable del metabolismo del TRP y laIDO extrahepática toma un rol más prominente (13). Esto sucede en varias condiciones inflamatorias (79) y en la obesidad se ha visto un incremento en la expresión del gen *IDO1* en el tejido adiposo (27) y una mayor activación de *IDO1*, sobre todo por TNF (30). Además, el TRP libre también es capaz de cruzar la BHE, metabolizándose a sustancias neuroactivas (14) que pueden predisponer a trastornos neurológicos. Por este mecanismo, la obesidad puede incrementar de probabilidad de padecer depresión.

Este cambio provoca un incremento de KYN producida por células inmunes que expresan niveles elevados deIDO buscando controlar el estado inflamatorio. Entonces, aunque la obesidad contribuya al incremento en el TRP libre, éste se encuentra disminuido por la activación adicional de las enzimas que degradan el TRP hacia la KP, y que además reducen su degradación hacia otras vías, incluyendo la

síntesis de 5-HT y melatonina (30). En ensayos clínicos, se ha demostrado que personas con obesidad mostraron niveles inferiores de TRP en circulación (16), al igual que niveles elevados de KYN y una proporción KYN/TRP elevada en circulación (117–119), lo que implica una activación de la KP. Además, también se ha observado una correlación entre los niveles deIDO y el IMC, la masa grasa, la masa adiposa visceral y subcutánea y el tamaño de los adipocitos subcutáneos (117,118).

El catabolismo del TRP también tiene importancia en el sistema inmune ya que favorece la tolerancia al suprimir la proliferación de linfocitos T (por la disminución de la biodisponibilidad de este aminoácido en distintos microambientes) y la inhibición de la función citotóxica de células T CD8+ provocada por niveles elevados deIDO. Por estos motivos, se ha propuesto la suplementación de TRP como adyuvante en el tratamiento de la obesidad (30).

Cuando las citocinas proinflamatorias estimulan la actividad deIDO, se elevan niveles de KYN. La KYN (al igual que KYNA) activan el AHR en poblaciones inmunes discretas y reducen la actividad de las células *natural killer*, dentrítica, y células T, mientras que permite la proliferación de células T reguladoras (13). En este mecanismo, el tejido adiposo juega un papel importante ya que las células inmunes constituyen una parte importante de las células presentes en el tejido adiposo y son moduladores importantes de homeostasis energética (27).

El AHR es un importante factor de transcripción activado por ligandos, que se relaciona con la obesidad. Entre sus diversas funciones, se encuentran la influencia sobre la ingesta y el metabolismo de alimentos con un efecto importante sobre el IMC, y los metabolitos de la KP parecen ser un importante enlace entre este receptor y la obesidad (22,75,105). A este receptor se le considera como un integrador de señales ambientales, dietéticas, microbianas y metabólicas para el control de la transcripción de una manera directa, y también indirectamente a través de la interacción con otros factores de transcripción como el factor nuclear κ B (NF- κ B) (120). En general, el AHR es activado por varios ligandos, entre los que se encuentran hidrocarburos policíclicos aromáticos, carotinoideos dietéticos, flavonoides, indoles tetrapiroles y derivados del triptófano, como los metabolitos de la KP KYN y KYNA (16,95).

El AHR se expresa en células inmunológicas siendo capaz controlar respuestas inmunes tanto innatas como adaptativas a través de la KP (16,95), que contribuyen al mantenimiento de células progenitoras, y a la diferenciación celular (121). Además, la activación de AHR por los metabolitos de la KP inducen la transcripción de los genes *ido*, provocando una retroalimentación positiva (121) que sobreactiva la KP a largo plazo. Finalmente, y de particular relevancia en la obesidad, la activación de AHR favorece un fenotipo de obesidad demostrado en roedores AHR^{+/-} y AHR^{-/-} comparando con roedores tipo silvestre (122). Esto ocurre dado el mayor gasto energético según los niveles de VO₂ y VCO₂ por calorimetría y mayor transcripción de genes termogénicos en tejido adiposo (*UPC1* y *PPARGC1A*) y β-oxidativos en músculo (*ACO* y *CPT1B*) en roedores deficientes de AhR (122).

El receptor 35 acoplado a la proteína G (GPR35) es otro importante enlace entre la obesidad y la KP, y un mecanismo a través del cual la modulación de esta vía puede beneficiar a las personas que padecen de esta enfermedad. El GPR35 se encuentra acoplado predominantemente a proteínas G_{i/o} en las membranas de las células gastrointestinales, en las neuronas de los ganglios dorsales, en algunas otras regiones del SNC, en células endoteliales, en células vasculares de músculo liso, en adipocitos (105,123) y en células del sistema inmune como monocitos CD14+, linfocitos T, neutrófilos y células dendríticas (124).

Al unirse su agonista -KYNA- al GPR35, éste se activa provocando la movilización de Ca⁺² y la producción de inositol fosfato (123), la activación de la vía MAPK y señalización de CREB, y la estabilización de los gammacoactivadores-1alfa (PGC-1α) (11,13,82). Éstos últimos son especialmente relevantes para la KP ya que incrementan la transcripción de las KATs, tanto en el tejido adiposo como en el músculo esquelético, que también representa un órgano metabólico importante en la homeostasis energética (125). La activación de GPR35 tiene correlación con el incremento en la transcripción de genes relacionados con la transformación del tejido adiposo blanco en tejido adiposo pardo; así como con un fenotipo predominantemente anti-inflamatorio en el tejido adiposo con un incremento en la expresión de citocinas anti-inflamatorias y una reducción en los niveles de citocinas pro-inflamatorias como

TNF α (82). De igual forma, la activación de GPR35 tiene efectos nociocéptivos tanto en el SNC como en la periferia (123).

Agudelo *et al* (82). demostraron que en un modelo de roedores *knockout* al GRP35, éstos fueron menos susceptibles a la reducción de depósitos de adipocitos blancos. Por otro lado, Allison *et al* (126). evaluaron la influencia de 12 semanas de entrenamiento físico (aeróbico y de resistencia) en una población de hombres adultos mayores a 65 años, con un IMC entre 18.5 y 30 kg/m². Encontraron un incremento en la transcripción de factores PGC-1 α , proliferación de peroxisomas alfa o delta (PPAR α/δ), e isoformas de la enzima KAT en músculo esquelético al final del entrenamiento en el total de la población, aunque no encontraron alteraciones en metabolitos de la KP. Las consecuencias de este mecanismo se abordarán con mayor detalle en la sección de efectos del ejercicio físico sobre la KP. Sin embargo, la sobreactivación de la KP reduce los niveles de melatonina y ésta se correlaciona inversamente con los niveles de obesidad (30). La melatonina es otro inductor de la expresión de PPAR en su isoforma γ , que regula la adipogénesis y promueve la diferenciación de los adipocitos (30).

Otro mecanismo por el que se relacionan los estados inflamatorios como la obesidad y la KP es a través de la deficiencia de piridoxal-5-fosfato, que potencia la KP al ser cofactor de las enzimas que metabolizan la KYN y el 3-HK (10). En estos estados, existe una deficiencia de piridoxal-5-fosfato ya que también es cofactor de enzimas inducidas por el estrés y la inflamación (27), reduciendo su disponibilidad para otras funciones.

Finalmente, la microbiota intestinal tiene influencia sobre la KP en personas con obesidad y un papel importante en los beneficios que tiene la modificación del estilo de vida (dieta, ejercicio) en el tratamiento de esta enfermedad. Cambios en la microbiota intestinal se asocian a la obesidad (118). Algunos de estos cambios incluyen una mayor abundancia del género *Prevotella* (asociados a fenotipos resistentes a la insulina) y una disminución de *Bacteroides* (127). Algunas especies de *Prevotella* como *P. copri* son capaces de mantener un microbioma pro-inflamatorio al estimular citocinas como IL-6, IL-17 e IL-23 (127), que favorecen el catabolismo del

TRP. De hecho, las personas con obesidad presentan una disminución en los niveles de TRP fecal (127).

Adicionalmente, algunas bacterias presentes en el intestino pueden degradar metabolitos como el TRP. En el intestino, el metabolismo del TRP puede seguir 3 vías debido al metabolismo de las bacterias presentes: las primeras dos vías involucran la degradación de la KP en células epiteliales e inmunes del intestino y la segunda involucra la síntesis 5-HT en células enterocromáfines (116). La última vía involucra la transformación por la microbiota, a través de bacterias como *Lactobacillus luteri* (128) y *Peptostreptococcus russellii* (129). El TRP puede ser metabolizado por la microbiota y transformado en subproductos como neurotransmisores del tipo catecolaminas, 5-HT y GABA, con los cuales establece una comunicación con el SNC (130). Particularmente en personas con obesidad, se han reportado alteraciones en la microbiota intestinal que influyen el catabolismo del TRP a través de la vía indol que incrementan los niveles séricos de indol, ácido indol-3-acético y ácido indol-3-propiónico (16).

2.3 Efectos fisiológicos del ejercicio físico

2.3.1 Adaptaciones del organismo al ejercicio físico aeróbico y anaeróbico

El ejercicio físico se define como una actividad física planificada, estructurada, repetitiva y realizada con el fin de conservar o incrementar la aptitud física (131). En México se estima que únicamente el 42.1% de la población mayor de 18 años es físicamente activa (132).

Durante el ejercicio, se incrementan los niveles de varios factores sistémicos, responsables de los diversos beneficios del ejercicio en todo el organismo (133), incluyendo una reducción en la inflamación y adiposidad, y un aumento en la capacidad cardiovascular y masa muscular (133).

En primer lugar, ocurre un aumento en los niveles de glucocorticoides como el cortisol, promoviendo la lipólisis; y de insulina para facilitar el transporte de glucosa (134). Esto con el objetivo de responder a las demandas energéticas de la actividad física (134).

Además, el ejercicio físico genera beneficios en la condición cardiorrespiratoria al incrementar la cantidad máxima de oxígeno que el organismo absorbe y puede metabolizar (135), disminuir el ritmo cardíaco y presión sanguínea, y a través de adaptaciones del músculo cardíaco y esquelético (136), incluyendo cambios en la proporción NADH/NAD⁺, la elevación de los niveles de calcio y el estrés mecánico (137).

Otro aspecto importante de la fisiología del ejercicio físico es el entendimiento de la función de las denominadas exerquinas, que son metabolitos, hormonas, ácidos nucleicos, proteínas que son liberados como respuesta al ejercicio físico agudo y/o crónico (138) por diversos órganos y tejidos como el músculo, el hígado y el tejido adiposo con funciones autócrinas, parácrinas y endócrinas (138,139). Éstas habitualmente se secretan en vesículas extracelulares como los exosomas, y pueden señalar hacia varios tejidos, incluyendo el cerebro (133). Sin embargo, los mecanismos exactos a través de los cuales esto ocurre, así como la interacción de estos en el contexto del ejercicio físico aún no se han determinado.

Lo que sí se ha descrito son las consecuencias derivadas del sedentarismo y la inactividad física, asociadas con una elevada mortalidad, y el desarrollo y progresión de cáncer, diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares y obesidad (140). En este sentido, el ejercicio físico se prescribe médicamente como un profiláctico o intervención terapéutica para el tratamiento de varias enfermedades, incluyendo la obesidad y la depresión (13,14). Los mecanismos a través de los que esto sucede son todavía poco conocidos (13,90), sin embargo se ha descrito que el ejercicio escinde vías metabólicas relacionadas con el estrés oxidante, el sistema inmunológico, la microbiota intestinal y la KP, que resultan en cambios adaptativos en los miocitos: un incremento en la biogénesis mitocondrial, la capacidad antioxidante y la síntesis proteica, generando un estado “precondicionado” que protege a estas células de

estresores que pueden presentarse durante el ejercicio (estrés oxidante, temperaturas elevadas y atrofia muscular) (141).

2.3.2 Estrés oxidante y adaptaciones del sistema antioxidante

En 1978, Dillard *et al* (142) confirmaron por primera vez que el ejercicio físico provoca un incremento en el estrés oxidante, el cual se define como “un desequilibrio en el balance pro-oxidante-antioxidante a favor del pro-oxidante” (143). El efecto de esta práctica sobre el estrés oxidante varía en función del tipo de ejercicio, la intensidad, la población (sedentaria o activa), el nivel basal de condición física (144,145), la duración y el tipo de alimentación (145). Una manera de evaluar si el ejercicio físico es o no excesivo, es comparando cuánto estrés oxidante generado no puede compensarse a través de los sistemas antioxidantes endógenos del cuerpo.

El estrés oxidante proviene de fuentes generadoras de especies reactivas de nitrógeno (e.g. óxido nítrico) (136) y de oxígeno (e.g. anión superóxido, peróxido de hidrógeno, y radicales hidroperoxilo) (146). Inicialmente se pensaba que el principal productor de las especies reactivas de oxígeno (ROS) durante el ejercicio provenía de la fuga de electrones durante la respiración mitocondrial, especialmente con el aumento del consumo de oxígeno (147), sin embargo, esto ha sido recientemente debatido (148,149). Esto porque, aunque el consumo de oxígeno incrementa durante el ejercicio de manera considerable, el consumo de oxígeno por las mitocondrias se reduce 10 veces en estas condiciones (149). El incremento de la liberación de catecolaminas durante el ejercicio puede ser otra fuente considerable de estrés oxidante (150), así como la actividad de la xantina oxidasa derivada del exceso de urato (151), el metabolismo prostanoide por la liberación de ácidos grasos (147), la NAD(P)H oxidasa (147), los mecanismos de reparación de tejido dañado por el ejercicio derivados de la actividad fagocítica de macrófagos (152), la disrupción de proteínas provocada por la hipoxia tisular (153) y la acumulación excesiva de calcio (147).

Las ROS tienen varios efectos sobre el organismo, tanto protectores o de defensa, como generadores de daño; funcionan como segundos mensajeros que influyen sobre la transcripción, la activación de la transcripción (43), y mecanismos post-transcripcionales (154). Entre estos blancos sensibles a ROS se encuentra el microRNA no-codificante miR-135a, inductor de la neurogénesis y atenuador de la generación de ROS (154). Otro mecanismo es la activación del NF- κ B, que favorece la transcripción de citocinas, óxido nítrico, prostaglandinas y moléculas de adhesión leucocitarias que contribuyen procesos celulares a los que el cerebro es especialmente susceptible (inflamación, invasión y supervivencia celular) que resultan en neurotoxicidad y deterioro cognitivo (63). Por otro lado, el NF- κ B también eleva los niveles de BDNF, que tienen un efecto benéfico en el cerebro. Finalmente, las ROS también incrementan la transcripción de los genes PPAR α/δ , relacionados con efectos positivos en el músculo y sobre la KP, y de las cuales hablo más adelante.

En respuesta al incremento de estas especies reactivas, existe una compensación adaptativa de los sistemas de antioxidantes endógenos como un mecanismo de adaptación al ejercicio físico; pero este incremento variará según la modalidad, la carga, la especificidad, y el estado físico previo (148). Este incremento se ve reflejado en el aumento de los antioxidantes endógenos como las enzimas glutatión peroxidasa (GPx), catalasa (CAT) y superóxido dismutasa (SOD) (149,154–156), todas ellas con sus enzimas constitutivas (149). De todos ellos, la relación GSH/GSSG es la más afectada por el exceso de ejercicio (157). En individuos previamente entrenados, los niveles de antioxidantes endógenos se encuentran particularmente elevados (158).

Entonces, el ejercicio físico moderado funciona como un antioxidante (149), pero sus efectos son dosis-dependiente en una curva en forma de campana (145,159) y los efectos negativos de las ROS superarán sus beneficios a lo largo del tiempo cuando el ejercicio sea excesivo, es decir, cuando no se realiza de manera regular o no se controla su incremento (145,151,156). Esto porque las ROS, además de los efectos mencionados previamente, tienen una naturaleza inestable y alteran la estructura de las proteínas al oxidarlas, volviéndolas disfuncionales y favoreciendo su acumulación y agregación (154). Además, el incremento de las ROS influye en la recaptura de

glucosa en el músculo esquelético disminuyendo su fuerza contráctil al inhibir la sensibilidad al calcio desregulando el equilibrio sodio/potasio, contribuyendo también al estado de sobreentrenamiento (134,160–162), donde el ejercicio físico deja de ser benéfico y contribuye a estados de fatiga crónica, bajo rendimiento (163), incremento en la presión sanguínea, cambios en marcadores hematológicos, hormonales e inmunes (161). La acumulación de ROS también afecta la integridad de la BHE al activar metaloproteinasas que destruyen la membrana basal y uniones comunicantes de la misma (31).

De esta forma, aunque un ejercicio físico ha demostrado tener efecto neuroprotector y ha demostrado mejorar funciones como la memoria (133,154,164), también se relaciona con varias enfermedades neurodegenerativas, pudiendo explicar la razón por la cual, algunos deportistas profesionales retirados tengan una mayor probabilidad de desarrollar enfermedades como el Alzheimer (145). También por ello, sigue siendo debatida la suplementación de antioxidantes (como la vitamina E, la vitamina A, la vitamina C y los flavonoides) para deportistas de alto rendimiento, ya que pueden ayudar a reducir los niveles de ROS en exceso generados durante la actividad física, pero también pueden evitar los mecanismos adaptativos que reducen los efectos deletéreos de éstos (145).

La generación de especies reactivas durante la actividad física se ha observado indirectamente a través de un incremento en los marcadores plasmáticos de estrés oxidante como el malondialdehído (MDA) proveniente de la peroxidación lipídica de ácidos grasos poliinsaturados (155) y que reacciona con las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBA-RS). Las respuestas que generen niveles elevados de especies reactivas dependerán del tipo de tejido y de los niveles de antioxidantes séricos (156), pero resultan en la destrucción de estructuras celulares (lípidos, proteínas y material genético), oxidación y modificación postraduccional de proteínas (165).

2.3.3 Estado inmune e inflamatorio en el ejercicio físico

El ejercicio físico también tiene un efecto sobre el estado inmune según el volumen, la intensidad y la naturaleza de la actividad física (166). Al igual que en otros casos, tanto la falta como el exceso de ejercicio, provocan que se pierdan los efectos benéficos sobre este sistema (167). Distintos tipos de ejercicio físico influyen, además, en la formación de activadores inmunes como la neopterina, (168), útil como biomarcador de la activación inmune y los niveles de estrés oxidante tras la realización de ejercicio agudo intenso (aumenta de manera transitoria) y el ejercicio regular (disminuye), así como la inactividad física (aumenta en comparación a quien realiza ejercicio regular) (169).

Durante el ejercicio físico, el músculo sufre pequeñas lesiones y su regeneración ayuda a generar adaptaciones al ejercicio (145). Sin embargo, estas lesiones conllevan a una infiltración de leucocitos en el sitio de daño además de la activación de neutrófilos y macrófagos como efecto de la producción de citocinas. Los macrófagos y neutrófilos pueden, a su vez, producir ROS amplificando el daño oxidante (145). Otro efecto del ejercicio sobre el sistema inmune es el incremento de hormonas inmunoreguladoras como las catecolaminas, β -endorfinas y la hormona adrenocorticotrópica (170) y de citocinas como la IL-8, el TNF y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) que activan a los granulocitos (153) y leucocitos (171), favoreciendo su movilización hacia el torrente sanguíneo.

Schlagheck *et al* (166). demostraron en un ensayo clínico aleatorizado en poblaciones jóvenes y sin comorbilidades, que la realización de ejercicio físico tanto aeróbico como de resistencia, provoca que se eleven en circulación los niveles de leucocitos neutrófilos, linfocitos (excepto los linfocitos T CD8⁺) de manera transitoria y este efecto se normaliza en la hora posterior a la realización de este (166). El efecto del ejercicio sobre estas poblaciones celulares (tanto su incremento inmediatamente posterior al ejercicio como su normalización 1hr después) fue mucho más marcado cuando éste fue aeróbico.

El ejercicio físico agudo, y sobre todo aeróbico, también influencia la KP de manera importante, dirigiéndola hacia el metabolismo extrahepático a través deIDO cuando el ejercicio físico se realiza de manera aguda (106). En relación con la KP, el ejercicio físico incrementa los niveles de KYN y KYNA, que unirse al AHR, son capaces de inducir la diferenciación de células T_{reg} capaces de suprimir respuestas inmunes (106,172).

De manera inversa, las señales inflamatorias también influyen sobre la KP a través del ejercicio. La IL-6 es la primera citocina que se libera a la circulación durante el ejercicio seguido de una respuesta antiinflamatoria sistémica (173). Además, el ejercicio agudo resulta en una movilización y acumulación de neutrófilos en el músculo, que sugiere el inicio de una respuesta inmune similar a lo que ocurre en una infección (173).

Los beneficios del ejercicio físico en el sistema inmune se observan sobre todo cuando este se realiza de manera crónica y regular. Reduce los niveles de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF) derivadas de tejido adiposo y del músculo esquelético, éste último independientemente de la pérdida de peso y también a través de la sobrerregulación del PPAR- α (31). Sobre la IL-6 también es relevante resaltar que en su mayoría se sintetiza en el hígado y tiene propiedades proinflamatorias. Pero el músculo esquelético también es capaz de estimular la liberación de IL-6, con funciones de miocina, y ésta IL-6 en el músculo esquelético tiene propiedades antiinflamatorias e incrementa la sensibilidad y la recaptura de glucosa (174). De igual forma, el incremento en la aptitud física disminuye la concentración de PCR (31), un marcador de inflamación inespecífico.

A largo plazo, el ejercicio físico también beneficia el SNC al disminuir la inflamación a nivel periférico y evitar así la infiltración de células inmunes (31) y afecta la permeabilidad de la BHE al modificar la constitución de las uniones comunicantes en las células endoteliales que la conforman (31).

Sin embargo, cuando el ejercicio físico se realiza en exceso (con respecto a un estado físico previo), el ejercicio físico puede iniciar un proceso apoptótico en linfocitos,

generando una linfopenia posterior al ejercicio (167), inflamación sistémica y una inmunosupresión subsecuente; lo cual incrementa el riesgo de infecciones (31).

2.3.4 Efectos del ejercicio físico y el estrés oxidante sobre los metabolitos de la vía de la kinurenina

El incremento de ROS generados durante el ejercicio influencia la KP (116,175). Los beneficios del ejercicio parecen provenir de la conversión de KYN a KYNA en el músculo esquelético (176), resultado del incremento en la expresión de las KATs, enzimas clave en el metabolismo del TRP (24).

Los factores involucrados en el incremento de las KATs son principalmente los coactivadores transcripcionales derivados de músculo esquelético alfa (PGC-1 α) (11,13,90,126) y los receptores activados por PPAR α/δ (11,14,109,126). Los genes PPAR α/δ y PGC-1 α son sensibles a ROS, promoviendo su transcripción (134). En biopsias de músculo de individuos entrenados en ejercicio físico de resistencia y controles, se observaron cambios en la expresión de los genes de las KATs y su vía regulatoria PGC-1 α y PPAR α/δ que se correlacionaban directamente (90,107).

PGC-1 α es el coactivador transcripcional del PPAR α/δ y activa la transcripción de genes al reclutar proteínas que tienen actividad de histona acetiltransferasa (175). Al activarse, éstos incrementan la expresión de KATs, dirigiendo a la KP hacia la rama protectora de KYNA (11,27,60,62,109,126), reduciendo la neurotoxicidad mediada por KYN en el SNC (14,27,176). A nivel periférico, el incremento KYNA ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias, además de que incrementa el gasto energético al activar el GPR35, que estimula el metabolismo lipídico y la expresión de genes antiinflamatorios en el tejido adiposo (176). Adicionalmente, la reducción en los niveles de KYN protege de efectos neuro inflamatorios provocados por enfermedades como la depresión (27).

El ejercicio físico favorece la síntesis de KYNA al influir sobre la actividad de algunas enzimas de la KP. Las enzimas KMO y 3-HAO requieren de O₂ para llevar a cabo su actividad catalítica (**Tabla 2**) y durante el ejercicio físico, se incrementa el

consumo de O₂ mitocondrial para responder a las demandas energéticas del organismo a través de la fosforilación oxidativa. Con ello se reduce la biodisponibilidad de éste, pudiendo afectar la actividad de estas enzimas (105). Adicionalmente, la baja biodisponibilidad de O₂ inhibe a las enzimas proil hidroxilasas que compiten con las KAT por α -cetoácidos (105).

Otros efectos de la activación de PGC-1 α es el incremento de los procesos como la biogénesis mitocondrial, la oxidación de ácidos grasos, la resistencia a la atrofia muscular (27,176), y el incremento de la expresión de varias enzimas clave en el metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada (BCAAs) (27). Esto también es relevante porque durante el ejercicio físico, el músculo esquelético además de oxidar TRP, oxida BCAAs para la obtención de energía. De hecho, los BCAAs compiten con el TRP y los ácidos grasos por los mismos transportadores (albúmina), inhiben algunas de las enzimas de la KP, especialmente las KATs (27). Por lo tanto, la presencia excesiva de BCAA en circulación puede afectar el metabolismo de TRP y el aclaramiento de KYN (11), con ello algunos de los efectos benéficos del ejercicio.

Los efectos del ejercicio físico sobre el resto de los metabolitos de la KP a nivel periférico ocurren sobre todo cuando éste se realiza de forma aguda y resultan en el aclaramiento periférico de KYN, previniendo su paso por la BHE hacia el cerebro y una disminución en los niveles de TRP (177). En el SNC (muestras de líquido cerebroespinal), el ejercicio físico agudo ha mostrado mantener los niveles de TRP y KYN, e incrementar los niveles de KYNA, 3-HK así como KYN/TRP (177). Sin embargo, en el ejercicio físico crónico en los niveles de TRP y KYN son contradictorios (14).

Es importante tener en cuenta que, aunque estos mecanismos se han demostrado en modelos animales y poblaciones humanas sanas, el ejercicio físico no ha demostrado inducir cambios duraderos en los niveles sanguíneos periféricos de KYNA en una intervención de ejercicio de 12 semanas en personas con depresión (178) ni en el sudor de personas adultas con dolor de espalda crónico después de 28 días de entrenamiento (179).

Tanto el ejercicio físico aeróbico como de resistencia ofrecen beneficios para los individuos que los practican a través de la KP (126). Principalmente, responde a las demandas energéticas que supone la actividad física a través de la generación de NAD+ *de novo* (106). De hecho, la abundancia de NAD+ en biopsias de músculo se ha asociado con un mejor estado de salud, y en las personas mayores que realizan actividad física de manera regular este marcador no varía a la abundancia de NAD+ comparando con personas jóvenes, y no así con personas mayores sedentarias (180). Sin embargo, no ocurre a la inversa, la suplementación de niacina y el aumento de NAD+ en el músculo no mostró incrementar la función del músculo esquelético en una población similar (181).

Además, la modulación de la KP es un mecanismo a través del cual el organismo se beneficia del ejercicio físico (105). El ejercicio de resistencia (anaeróbico) agudo es la modalidad de ejercicio que genera un mayor impacto en la activación de la KP (relación KYN/TRP) inmediatamente posterior al ejercicio a través de la activación de IDO pero los niveles vuelven a su nivel basal posterior a 1 hr a nivel periférico (106). El ejercicio aeróbico agudo presenta un KYN/TRP menor en comparación al ejercicio de resistencia, pero los efectos parecen ser más duraderos (106), y además presenta una mayor síntesis de KYNA (14,106).

Cuando se realiza de forma crónica, las señales proinflamatorias que pueden incrementar la actividad de las enzimas IDO, KMO y 3-HAO dejan de tener un papel protagonista y se vuelve más relevante el incremento de la transcripción de las KAT y que la KP se incline predominantemente hacia la generación de KYNA (14,105,106). Los efectos del ejercicio crónico de resistencia (anaeróbico) no están bien establecidos (105).

Adicionalmente, el ejercicio físico ha mostrado ser una intervención eficaz para la mejora de los síntomas depresivos (182). Los efectos del ejercicio físico en la periferia de los metabolitos KP ocurren especialmente cuando el ejercicio se realiza de forma aguda y dan lugar a un aclaramiento periférico de KYN, impidiendo su paso a través de la BHE (183). En adultos sanos, las concentraciones de TRP y KYN disminuyeron en el plasma después del ejercicio, y los metabolitos posteriores KYNA,

3-HK y PIC aumentaron en el líquido cerebroespinal (177), mientras que se encontró que los niveles cerebroespinales de PIC fueron más bajos en personas con depresión en comparación con sujetos sanos (69).

2.4 Efectos fisiológicos de la dieta

2.4.1 Efectos de la dieta sobre los metabolitos de la vía de la kinurenina

La nutrición va a jugar un papel importante en los niveles de TRP del organismo y consecuentemente su catabolismo, al tratarse de un aminoácido esencial (22). Además, la ingesta de TRP u otros precursores de NAD⁺ (vitamina B₃, ribósido nicotinamida) son requisitos para la síntesis de NAD⁺ (184). Sin embargo, la conversión TRP dietético a NAD⁺ es ineficiente (184). Aproximadamente, la ingesta de 70mg de TRP equivalen a 1 mg de nicotinamida (vía de reciclaje de NAD⁺) (181,185).

Se ha documentado que tanto la ingesta excesiva de alimentos con altos niveles de TRP (22) ingeridos en suplementos, elevan los metabolitos de la KP (62). Por el contrario, tanto la restricción calórica como una dieta cetogénica influyen en la proporción de estos metabolitos, reducen la proporción de TRP y los metabolitos de la KP (con excepción del 3-HK que no cambia en comparación a una dieta control y aumenta en relación con una dieta cetogénica) (186).

Además, la actividad de las enzimas KAT que requieren del PLP como cofactor también son dependientes de la dieta. La deficiencia de vitamina B₆ favorece la excreción de KYN a través de la orina, disminuyendo sus niveles en sangre (75,187,188). La misma pérdida ocurre en casos de intoxicación por metales pesados como el cadmio (75).

Otros factores dietéticos también pueden influir en la actividad de la KP. Los alimentos ricos en antioxidantes (vitamina C, vitamina E, resveratrol y flavonoides) son capaces de contrarrestar la activación de IDO al modular el sistema inmunológico

(168). *In vitro* se ha demostrado que son capaces de disminuir la activación de linfocitos T y la protección de IFN- γ (189). Esto también es relevante en el contexto de la obesidad.

Otras asociaciones entre factores dietéticos y la KP incluyen la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados. La ingesta de omega 3, contenida en aceite de pescado, se asocia a niveles de TRP elevados en circulación sin la sobre activación de la KP (190). Incluso a la fecha se están llevando a cabo ensayos clínicos enfocados en la suplementación con omega-3 y su efecto en el metabolismo de la KYN, el estrés oxidante y el estado de ánimo (191). Por el contrario, los niveles séricos de omega-6, se asociaron positivamente con la expresión génica de IDO1 en una población pediátrica saludable (192).

2.4.2 Contribución de la nutrición sobre al estado redox

El balance de un estado redox tiene una contribución importante en el desarrollo de la obesidad y una diferencia entre roedores propensos o no a desarrollar obesidad con dietas altas en grasa (193). Este balance depende en gran medida del consumo y la absorción de nutrientes esenciales sobre todo el cobre, zinc, selenio, manganeso, y las vitaminas A, C y E, que actúan como cofactores de enzimas antioxidantes SOD, CAT y glutatión (194). Estos nutrientes se pueden obtener a partir de una dieta equilibrada (“Mediterránea”) y variada que incluya cereales integrales, legumbres, frutos secos, semillas y hortalizas de hoja verde (194).

Además, alimentos con niveles altos de antioxidantes benefician los niveles de TRP y 5-HT en el cerebro (168). *In vitro*, se ha observado que esto ocurre al disminuir tanto la activación de las células T como la producción de IFN- γ en muestras periféricas de células mononucleares humanas provenientes de donantes sanos (168). Esto, a su vez, provoca una menor activación de IDO y con ello una menor degradación de TRP (168). Por el contrario, el consumo excesivo de grasas trans o grasas saturadas puede conducir a la generación de radicales libres (195), mientras que consumir cantidades

excesivas de azúcar refinada conduce a la creación de productos finales de glicación avanzada que también aumentan el estrés oxidante (196).

2.5 Los metabolitos de la vía de la kinurenina como biomarcadores del estado físico y efecto de la dieta y el ejercicio físico

La KP ha sido habitualmente asociada a enfermedades neurológicas u oncológicas, sin embargo, también pueden formar parte de la etiología de enfermedades metabólicas (60). Los metabolitos KP pueden servir como integradores del metabolismo energético al señalar distintos tipos celulares (27), de ahí que hayan sido propuestos como biomarcadores de la iniciación y progresión de enfermedades como la aterosclerosis y la diabetes (60).

Tabla 3. Receptores de los metabolitos de la KP con potencial terapéutico en la obesidad.

Receptor	Metabolito	Mecanismo de acción	Efecto	Ref
AHR	KYNA, KYN (agonistas)*	Translocación del núcleo, donde se une a ARNt.	Influye en el desarrollo, la diferenciación y la función celular en el crecimiento perinatal, la fertilidad, el desarrollo hepático y vascular, la inmunidad periférica e intestinal y la hematopoyesis.	(94) (197)
GPR35	KYNA (agonista)	Aumenta la entrada de Ca ⁺ y Na ⁺ , y la salida de K ⁺ .	Aumenta la expresión de genes implicados en el metabolismo de los lípidos, la termogénesis y efectos antiinflamatorios en los adipocitos, promoviendo el pardeamiento del tejido adiposo.	(82)
NMDAR	KYNA (antagonista competitivo)	Aumento de la activación de Ca ²⁺ , ERK y CREB. Aumento de la expresión del gen <i>rgs14</i> , lo que potencializa la señalización del receptor β-adrenérgico.	Evita efectos de activación (mitocondrial, disfunción, estrés oxidativo, apoptosis, vasodilatación, excitotoxicidad), favorece la secreción de insulina, la cicatrización de heridas, el depósito óseo y la integridad de la BHE.	(94) (198) (17) (199)

KYN (Kinurenina), KYNA (ácido kinurénico), NMDAR (receptor N-metil-D-aspartato), AhR (receptor aril hidrocarbon), GPR35 (receptor 35 acoplado a proteína G), BHE (barrera hematoencefálica). *Nota: inhibición de AHR mediante antagonistas ha mostrado reducir la obesidad, adiposidad y esteatosis hepática en roedores (200).

Además, su modulación usando cambios en el estilo de vida e intervenciones farmacológicas, pueden ser útiles para el tratamiento de diversas enfermedades que incluyen estados inflamatorios (11), como la obesidad.

Como se ha descrito previamente, los metabolitos de la KP tienen la capacidad de interactuar con receptores (AHR, NMDA, GPR35) con papeles muy importantes en la fisiopatología y metabolismo de la obesidad, y su fenotipo asociado (121). Algunos de estos potenciales mecanismos se describen en la **Tabla 3**.

Cabe resaltar que la poca capacidad de KYNA para cruzar la BHE impedían aprovechar su capacidad neuroprotectora en el SNC. Existen análogos de KYNA, que cruzan más fácilmente la BHE y preferencialmente no se degradan hacia los metabolitos con propiedades excitotóxicos de la KP (QUIN, 3HK (201)) que se han propuesto con este fin, al igual que inhibir las enzimas periféricas que degradan KYN y favorecer su paso hacia el SNC (80). Sin embargo, lograr esto no es sencillo ya que incluso el mismo KYNA a concentraciones μM se ha relacionado con deterioro cognitivo (202).

3. Justificación

En México, el sobrepeso y la obesidad afecta al 72.5% de la población adulta. En la obesidad, la KP se encuentra sobreactivada aún sin el requerimiento de NAD⁺, favoreciendo la acumulación de sus metabolitos con posibles efectos fisiológicos que favorecen comorbilidades como la depresión y la ansiedad.

Los cambios en el estilo de vida (ejercicio físico y nutrición) tienen el potencial de mejorar la composición corporal y modular la KP, favoreciendo la degradación periférica de sus metabolitos. De esta manera pueden favorecer un perfil metabólico e inflamatorio que beneficien el estado físico, nutricional y emocional de una población con obesidad.

4. Hipótesis

El ejercicio físico y la nutrición mejorará las características antropométricas, metabólicas y los síntomas de depresión y ansiedad de individuos con obesidad, además de favorecer un ambiente antioxidante y disminuir la activación de la KP.

5. Objetivo general

Caracterizar la KP en una población con sobrepeso y obesidad sometidos a un programa de reducción de peso (ejercicio físico y dieta de restricción calórica), así como los efectos sobre el estado redox.

6. Objetivos particulares

- Determinar la influencia de un programa de ejercicio físico e intervención nutricional sobre la composición corporal y los parámetros bioquímicos de una población con obesidad y sobrepeso.
- Caracterizar los niveles séricos del TRP y algunos metabolitos de la KP (3-HK, KYNA) en una población con sobrepeso y obesidad previo y al finalizar la intervención de ejercicio físico y nutrición.
- Determinar la influencia de un programa de ejercicio físico e intervención nutricional sobre el ambiente redox reflejado en el índice GSH/GSSG y los niveles de MDA en una población con sobrepeso y obesidad.

7. Metodología

7.1 Tipo de estudio

Estudio longitudinal, comparativo, de asociación y observacional.

7.2 Participantes

Se incluyeron 147 personas que decidieron participar en el programa institucional de la Secretaría de Marina Armada de México (SEMAR) denominado “Reto: gana salud, perdiendo kilos” entre 18-60 años y que presentaron un IMC en sobrepeso (25–29.9 kg/ m²) y/o en obesidad (>30 kg/ m²) con comorbilidades conocidas y controladas o sin comorbilidades. Este programa consistió en el reclutamiento voluntario de hombres y mujeres con diagnóstico de obesidad o sobrepeso según la Directiva 03 de la SEMAR, quienes durante 3 meses estuvieron sujetos a un régimen nutricional y de ejercicio físico (predominantemente aeróbico) personalizado según resultados de las evaluaciones previas al ingreso al programa. Los criterios de inclusión, exclusión y eliminación se muestran en la **Tabla 4**. Todos los participantes fueron informados de los beneficios y riesgos de la investigación previo a la firma del documento aprobatorio de consentimiento informado.

Tabla 4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación del estudio

Inclusión	Exclusión	Eliminación
<ul style="list-style-type: none">• aptos para la actividad física*• con comorbilidades controladas*• 18-60 años con IMC en sobrepeso u obesidad• ambos sexos• consentimiento informado	<ul style="list-style-type: none">• historiales clínicos incompletos	<ul style="list-style-type: none">• lesión durante el estudio• falta de apego al régimen nutricional• falta de apego al régimen de ejercicio• incapacidad de continuar con el estudio• decide dejar el estudio

* Determinado por una evaluación médico-deportiva (véase en 7.3 “Criterios de aptitud física”).

7.3 Criterios de aptitud física

El personal médico de la Secretaría de Marina Armada de México evaluó el estado físico de los participantes a través de las historias clínicas médico-deportivas y nutricionales (valoración de dieta habitual) y pruebas clínico-funcionales al inicio y al final del programa consistiendo en la realización de:

- Química sanguínea (QS) completa: de la cual se analizaron los niveles de glucosa, creatinina, ácido úrico, triglicéridos, colesterol total, colesterol de alta

densidad (HDL), colesterol de baja densidad (LDL), insulina, aspartato transaminasa (AST), alanina transaminasa (ALT) y de proteína C reactiva (PCR).

- Electrocardiograma y espirometrías para estratificar el riesgo cardiovascular y conocer las capacidades físicas de los participantes de ambos grupos.
- Se determinaron aquellos participantes que además de un IMC en obesidad, cumplieran los criterios de diagnóstico de síndrome metabólico según la información obtenida en la QS y la revisión de la historia clínica de cada participante. Esta determinación se estableció siguiendo los criterios del “Adult Treatment Panel III” que requiere de la presencia tres de los cinco componentes: obesidad central, presión arterial elevada, triglicéridos elevados, colesterol HDL bajo e hiperglucemia en ayuno (203).

7.4 Programa de entrenamiento físico

El ejercicio empleado se realizó diariamente y fue predominantemente aeróbico y de intensidad moderada (aproximadamente elevando el ritmo cardiaco 50-60% por encima de los niveles basales individuales). La prescripción del ejercicio individualizado se basó en la presentación inicial de cada participante, considerando las comorbilidades presentes, la edad, el IMC inicial y las pruebas clínico-funcionales realizadas (electrocardiograma y espirometría), según lo recomendado en guías clínicas de prescripción de ejercicio en adultos (204).

7.5 Programa nutricional

La estrategia nutricional empleada en esta intervención consistió en una valoración de la dieta habitual del participante (alimentos que se consumen con mayor frecuencia durante 3-4 días por semana) y la distribución de macronutrientes de esta dieta. A partir de esto, se empleó una dieta de restricción calórica adecuada a la ingesta habitual de calorías, siguiendo una distribución de 50% carbohidratos, 25% grasas y

25% proteína, con el objetivo de una reducción saludable del peso corporal. En el caso de los participantes masculinos, el rango de calorías osciló entre 1400 y 2000, y para las participantes femeninas entre 1300 y 1600 calorías, según el caso. Adicionalmente, previo a la toma de muestras de sangre, se realizó un recordatorio de 24 horas para determinar los alimentos consumidos antes de iniciar el programa de reducción de peso.

7.6 Indicadores de antropometría

Se realizaron mediciones antropométricas y de bioimpedancia para determinar el peso, talla, así como los niveles corporales de masa grasa, masa libre de grasa y masa grasa visceral al inicio y final del programa de entrenamiento y nutrición de 3 meses.

La altura se determinó por medio de un estadiómetro portable (Seca Model 213, Hamburg, Germany) y la masa corporal (kg) utilizando una báscula digital plana calibrada (Omron Brand model Hbf-514 C). El índice de masa corporal se calculó al dividir el peso en kilogramos, entre la altura al cuadrado en metros cuadrados (kg/m^2).

Los niveles de masa muscular y grasa corporal se obtuvieron mediante bioimpedancia. Para esto, los participantes se encontraban en ayuno y se les pidió retirasen cualquier objeto de metal. Posteriormente se colocó el electrodo en la muñeca y el tobillo, en donde se aplicó una corriente con una frecuencia de 50 kHz y se midió el voltaje resultante.

Finalmente, se midió la circunferencia de cintura de acuerdo con el protocolo ISAK para el diagnóstico de enfermedades metabólicas ($> 80\text{cm}$ en mujeres y $> 90\text{ cm}$ para hombres), así como la circunferencia de cadera (205). A partir de la división de la circunferencia de cintura entre la circunferencia de cadera, se estimó el Índice cintura-cadera (ICC). Este índice estima la cantidad de grasa abdominal y es útil para determinar el riesgo cardiometabólico y de mortalidad en poblaciones con obesidad (206). Los rangos normales para mujeres se encuentran entre 0.71 a 0.84, mientras que para los hombres es de 0.78 a 0.94.

7.7 Toma de muestras de sangre

Las muestras de sangre periférica se utilizaron para determinar los niveles séricos de los metabolitos de la KP, los niveles de malondialdehído (MDA) para determinar el estado de estrés oxidante y la proporción glutatión reducido/glutatión oxidado (GSH y GSSG) para determinar la capacidad antioxidante. Las muestras se tomaron en ayuno de 12 hrs, por punción venosa mediante un sistema de extracción al vacío en tubos Vacutainer BD (Vacutainer, Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA) en dos tiempos: uno basal al inicio del programa y al concluir el programa (posterior a tres meses, en las mismas condiciones) (**Figura 3**). La separación del suero se hizo por centrifugación refrigerada y se conservaron, debidamente identificadas, a -80°C hasta su posterior análisis.

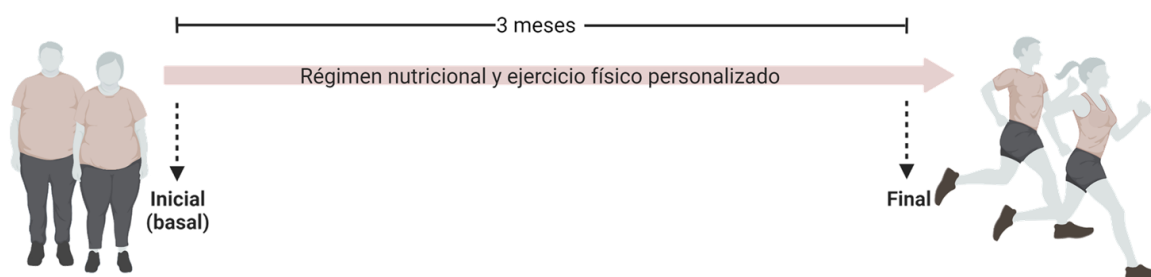


Figura 3. Esquema correspondiente a las tomas de muestra de sangre en diferentes momentos del programa de ejercicio físico y nutricional.

7.8 Determinación de antioxidantes séricos y metabolitos de la vía de las kinureninas

Los niveles de kinureninas se determinaron por de HPLC acoplado a un detector de fluorescencia. Este método fue propuesto por primera vez por Widner *et al.* (207), para la detección de KYNA, TRP y KYN, mientras que los niveles de 3-HK se determinaron usando HPLC acoplado a un detector electroquímico (5–7). Para ello se utilizó un cromatógrafo (Perkin-Elmer, Waltham, MA, USA) acoplado a un detector de longitud de onda UV variable (PDA Plus Detector Flexar), un detector de fluorescencia

(modelo S200), y un detector electroquímico (CC-5E LC-4C Detector Amperiométrico). Primeramente, se utilizaron 200 μ L de la muestra sérica tratada con 200 μ L de ácido perclórico al 6% que se centrifugó a 14,000 rpm a 4°C. El sobrenadante se almacenó a -80°C hasta su análisis.

Para la determinación de KYNA, 20 μ L de la muestra del sobrenadante sérico o solución estándar se inyectaron en una columna en fase reversa Eclipse XDB-C18 (5- μ m, 4.6 \times 150 mm, Agilent, Santa Clara, CA, USA), a un flujo de 1 mL/min. Se eluyó isocráticamente con una fase móvil compuesta por 50 mM de acetato de Sodio, 250 mM de acetato de Zinc, y acetonitrilo al 3% en la que el pH se ajustó a 6.2 con ácido acético glacial. KYN se eluyó con la misma fase móvil, pero sin acetonitrilo. KYNA se detectó a una longitud de onda de excitación de 344 nm, una longitud de onda de emisión de 398 nm y un tiempo de retención de ~7 min.

Para el análisis de TRP se utilizó una columna ZORBAX Eclipse AAA (3.5- μ m, 4.6 \times 150 mm, Agilent, Santa Clara, CA, USA). La muestra se eluyó isocráticamente con una fase móvil que contenía 100 mM de acetato de Zinc y acetonitrilo al 3% (el pH se ajustó a 4.2 con ácido acético glacial) a un flujo de 1 mL/min. Se inyectaron 20 μ L de la muestra biológica o solución estándar para la determinación de TRP y se detectó mediante fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 254 nm y una longitud de onda de emisión de 404 nm.

Finalmente, los niveles de 3HK se determinaron mediante un método electroquímico con una potencia de 0.5 V, un rango de 1.0 nA y un filtro de 0.1 Hz. Brevemente, 40 μ L de las muestras o estándar con 3HK se inyectaron a una columna en fase reversa Adsorbosphere Catecholamine C18 (3- μ m, 4.6 mm \times 100 mm, Fisher Scientific, Hampton, Nuevo Hampshire, USA). Se eluyeron a un flujo constante de 0.6 mL/min con una fase móvil que contenía trietilamina al 9%, ácido fosfórico al 0.59%, 0.27 mM de EDTA, 8.9 mM de ácido heptano sulfónico.

Las concentraciones séricas de glutatión reducido (GSH) y oxidado (GSSG) se determinaron en 29 muestras, mediante de un método fluorométrico propuesto por Senft *et al* (208). y modificado por Ramos-Chávez *et al* (209). Donde 50 μ L de la muestra sérica se trató con 150 μ L de ácido metafosfórico al 5% (w/v) y se mezcló

vigorosamente. Posteriormente, los tubos se conservaron en hielo durante 15 minutos y se centrifugaron a 14,000 rpm durante 20 minutos a 4°C. Del sobrenadante se utilizaron 5 µL para la determinación de GSH y 30 µL para la determinación de GSSG. Para la determinación de GSSG, el primer paso consistió en la inhibición de la derivación isoindol GSH utilizando N-etilmaleimida. Subsecuentemente, el GSSG se redujo a GSH por un tratamiento de ditionito seguido de OPA para obtener el isoindol.

La fluorescencia se determinó usando una excitación de 370 nm y una emisión de 420 nm (FLx800 Multimode Lector BioTex, Houston, Texas, USA). Se determinaron las dos curvas estándar para GSH (50 µM y 100 µM) y GSSG (100 µM y 200 µM) y se obtuvieron las concentraciones de ellos en las muestras por interpolación. Los resultados se expresaron como nmol/µL.

La peroxidación lipídica, definida como ataque de moléculas oxidantes a lípidos con enlaces de carbono dobles como los ácidos poliinsaturados en la membrana celular (210), se evaluó mediante la producción de especies reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBA-RS). Se hirvieron 125 µL de suero con 250 µL de TBA (0,375 g de ácido tiobarbitúrico (nº de cat. T5500, Sigma-Aldrich, EE. UU.) + 15 g de ácido tricloroacético (TCA) + 2,54 mL de HCl en 100 mL (JT Baker, EE. UU.) en un baño de agua durante 15 min, luego se colocó en hielo y finalmente se centrifugó a 9800 xg (productos SB; PO Box, Edison NJ) durante 10 min. La densidad óptica del sobrenadante se obtuvo en un lector de microplacas Eon (Biotek Instruments, Winooski, VT, EE. UU.) a una longitud de onda de 532 nm. Los resultados se expresaron en µM.

7.9 Evaluación del estado emocional

Para la evaluación del estado emocional de los participantes, se utilizó el inventario de depresión y ansiedad de Beck así como la escala de Hamilton de depresión la cual está diseñada para ser utilizada en pacientes diagnosticados previamente de depresión, con el objetivo de evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas y valorar los cambios del paciente deprimido; y la escala de Beck para

evaluar los niveles de ansiedad. Ambas pruebas fueron implementadas por personal calificado para llevar a cabo las mismas.

La escala de Hamilton se emplea para determinar la gravedad de la depresión entre individuos, mediante la evaluación de los síntomas asociados con la depresión, como el estado de ánimo, la culpa, la ideación suicida y los trastornos del sueño (211). Consta de 17 elementos en total, cada elemento se evalúa en una escala de cero a dos que indica la gravedad de la condición en la que las puntuaciones anteriores significan una mayor intensidad de los síntomas. Valores entre 0-7 se consideran normales, 8-16 como depresión leve, 17-23 depresión moderada, y mayor a 24 depresión severa.

El Inventario de Ansiedad de Beck es una auto encuesta enfocada en determinar la gravedad de los síntomas relacionados con la ansiedad de una persona (212). Consta de 21 elementos que evalúan una variedad de síntomas comúnmente asociados con la ansiedad, incluidos el nerviosismo, la preocupación, el miedo y el pánico (213). Cada elemento se califica en una escala de 0 a 3 y la puntuación total varía de 0 a 63. Las puntuaciones 0-7 indican ansiedad mínima, 8-15 ansiedad leve, puntuaciones de 16 -25 ansiedad moderada y de 26-63 indicando ansiedad severa.

7.10 Análisis estadístico

Se comprobó la normalidad de la distribución de las concentraciones obtenidas para los datos antropométricos y bioquímicos, metabolitos TRP, 3-HK y KYNA, MDA, GSH, GSSG, así como los datos obtenidos de las pruebas de Beck y la escala de Hamilton. La normalidad se evaluó mediante una prueba Shapiro-Wilk en todos los casos y se realizaron comparaciones pareadas.

Los datos antropométricos y bioquímicos que mostraron una distribución normal se evaluaron mediante una T de Student pareada, donde además se mostraron diferencias entre sexo de los participantes, por lo que se decidió continuar el resto de los análisis diferenciando entre el sexo biológico de los participantes.

En el caso del TRP y los metabolitos de su degradación, el sistema antioxidante de GSH/GSSG y las mediciones de MDA no se obtuvo una distribución normal, por lo que se optó por un análisis estadístico a través de una prueba no paramétrica de Wilcoxon comparando los datos basales (previo a la realización de la actividad física) iniciales contra los finales. Los datos se graficaron considerando las medianas y los rangos intercuartiles. Adicionalmente, se realizó el mismo análisis separando aquellos participantes que tuvieron una pérdida de peso mayor al 10% de su peso inicial, lo que se considera una reducción clínicamente significativa (214), de aquellos que no alcanzaron esta reducción.

Los datos de las pruebas psicométricas mostraron una distribución normal por lo que los datos se evaluaron también mediante una *t* de Student pareada, comparando los valores iniciales contra los valores obtenidos al finalizar la intervención, éstos se graficaron de manera individual.

Toda significancia estadística se estableció cuando *p* fuera menor a 0.05.

8. Resultados

De los 147 participantes, solo fueron evaluados 79 participantes correspondientes a los participantes del “Reto: gana salud, perdiendo kilos” de enero a mayo del 2020, siendo 60 (77%) hombres y 19 (23%) mujeres. El 64.5% de esta población presentó síndrome metabólico (según los criterios del “Adult Treatment Panel III” que requiere de la presencia tres de los cinco componentes: obesidad central, presión arterial elevada, triglicéridos elevados, colesterol HDL bajo e hiperglucemia en ayuno) (Tabla 5). Las principales comorbilidades fueron enfermedades con componentes inflamatorios como gastritis (16.46%), estreñimiento (15.19%) y colitis (12.66%). Otras comorbilidades frecuentes referidas en la historia clínica se especifican en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Características y principales comorbilidades de la población

Edad años (\pmDE)		Principales comorbilidades N (%)	
Masculino (N=60)	42.95 (\pm 7.80)	Síndrome metabólico*	51 (64.50)
Femenino (N=19)	37.17 (\pm 6.19)	Gastritis	13 (16.46)
Total (N=79)	41.58 (\pm 7.84)	Constipación	12 (15.19)
		Colitis	10 (12.66)
		Diabetes	2 (2.53)
		Enfermedad ácido péptica	4 (5.06)
		Cardiopatías	3 (3.80)

*Síndrome metabólico definido según los criterios de "Adult Treatment Panel III". DE: desviación estándar.

Los cambios en la composición corporal y los elementos de la química sanguínea al inicio y al final del programa de ejercicio y de régimen nutricional se muestran en la **Tabla 6**. Es importante mencionar que durante la intervención no hubo exacerbaciones de las comorbilidades conocidas que impidieran que alguno de los participantes continuara con la misma. La intervención de ejercicio físico y dieta de restricción calórica mejoraron los parámetros antropométricos de los participantes incluyendo el peso, el IMC, la circunferencia de cintura, y los niveles y porcentajes de masa grasa y masa grasa visceral, sin importar el género de los participantes.

Aún con la disminución significativa del IMC y porcentaje de grasa corporal, estos parámetros no se ubicaron dentro de los rangos clínicos recomendados según los criterios de la OMS, mientras que el cambio en la circunferencia de cintura sí fue significativo desde el punto de vista clínico para la media de los hombres, ubicando a esta población por debajo de la medición recomendada para este grupo, pero no así para las mujeres.

Es importante señalar que, a pesar del IMC en obesidad grado I de nuestra población al finalizar la intervención, los valores bioquímicos evaluados estuvieron dentro de los límites clínicos saludables según los valores de importancia clínica de Harrison (215), con mejoras al final de la intervención (3 meses); viéndose más favorecidos los hombres en comparación con las mujeres, probablemente influenciado por las diferencias en el tamaño de muestra, aunque los efectos se observen en el total de la población. En los hombres, hubo una reducción del 10.85%, en los niveles de glucosa ($p < 0.001$), 48.75% de insulina ($p < 0.001$), 41.83% de la PCR ($p = 0.005$) y

un aumento del 25.10% de la urea nitrogenada ($p < 0.001$), sin incrementar los niveles de ácido úrico ni cortisol. En el grupo de las mujeres la intervención incrementó los niveles de urea nitrogenada en un 41.95% ($p < 0.001$), creatinina en un 9.80% ($p = 0.003$) y cortisol en un 23.89% ($p = 0.016$), y redujo los niveles de PCR en un 35.10% ($p = 0.002$) (Tabla 6).

El efecto de la intervención sobre el perfil lipídico fue el parámetro con mayor impacto clínico en los hombres. La población masculina mejoró significativamente este perfil al reducir 9.42% sus niveles de colesterol total ($p < 0.001$), 21.31% el colesterol LDL ($p = 0.035$), 32.11% el colesterol VLDL ($p < 0.001$) y 30.40% los triglicéridos ($p < 0.001$), y aumentar 7.41% el colesterol HLD ($p < 0.001$). Además, todos estos parámetros se ubicaron dentro de los límites clínicos saludables al final de la intervención a nivel poblacional. Por el contrario, en el grupo de las mujeres, los cambios en el perfil de lípidos no fueron significativos (Tabla 6).

Tabla 6. Cambios en la composición corporal y Química Sanguínea

		Hombres (N=60)	Mujeres (N=19)	Total (N=79)	Límites clínicos
Edad		42.95 (± 7.80)	37.17 (± 6.19)	38.74 (± 7.42)	
Composición Corporal [WHO clinical limits, 2011]					
Peso (Kg)	Inicial	102.17(± 12.12)	89.26(± 8.92)	99.19(± 12.65)	NA
	Final	88.89(± 10.23)	80.19(± 8.75)	86.88(± 10.52)	
	<i>p</i>	<0.001*	<0.001*	<0.001*	
IMC (Kg/m²)	Inicial	35.28(± 3.29)	35.32(± 3.25)	35.29(± 3.26)	18.5-24.9 normal
	Final	30.61(± 2.84)	31.65(± 3.29)	30.85(± 2.96)	25-29.9 sobrepeso
	<i>p</i>	<0.001*	<0.001*	<0.001*	30-34.9 obesidad grado I 35-39.9 obesidad grado II 40-49.9 obesidad grado III
Circunferencia de cintura (cm)	Inicial	109.50(± 8.47)	102.87(± 8.66)	107.97(± 8.91)	Femenino <88
	Final	97.55(± 7.88)	91.77(± 7.22)	96.21(± 8.06)	Masculino <102
	<i>p</i>	<0.001*	<0.001*	<0.001*	
Masa muscular (Kg)	Inicial	36.07(± 4.65)	26.46(± 2.39)	33.85(± 5.87)	N/A
	Final	35.01(± 4.42)	26.06(± 2.20)	32.94(± 5.51)	
	<i>p</i>	<0.001*	=0.013*	<0.001*	
Masa grasa (Kg)	Inicial	38.95(± 7.78)	41.66(± 7.01)	39.57(± 7.65)	N/A
	Final	26.95(± 6.97)	32.90(± 7.02)	28.33(± 7.38)	
	<i>p</i>	<0.001*	<0.001*	<0.001*	
Masa grasa visceral (Kg)	Inicial	17.32(± 3.01)	18.94(± 1.89)	17.69(± 2.87)	N/A
	Final	11.38(± 3.55)	15.05(± 3.02)	12.23(± 3.75)	
	<i>p</i>	<0.001*	<0.001*	<0.001*	
Masa grasa (%)	Inicial	37.92(± 4.92)	45.71(± 4.42)	39.72(± 5.82)	Masculino <25
	Final	30.18(± 5.98)	40.97(± 5.36)	32.67(± 7.39)	Femenino <35
	<i>p</i>	<0.001*	<0.001*	<0.001*	
Masa libre de grasa (%)	Inicial	62.08(± 4.92)	54.28(± 4.42)	60.28(± 5.82)	

	Final	69.82(±5.98)	59.03(±5.36)	67.33(±7.39)	N/A
	<i>p</i>	<0.001*	<0.001*	<0.001*	

Panel de Química Sanguínea [Harrison's Laboratory values of Clinical Importance, 2017] (215)

Glucosa (mg/dL)	Inicial	99.55(±24.00)	93.67(±9.61)	98.23(±21.71)	65–95
	Final	88.74(±9.20)	93.92(±7.78)	89.99(±9.11)	
	<i>p</i>	<0.001*	=0.495	<0.001*	
Insulina (Uu/mL)	Inicial	12.62(±6.37)	12.42(±6.21)	12.58(±6.29)	2–20
	Final	6.53(±4.85)	10.56(±6.02)	7.63(±5.46)	
	<i>p</i>	<0.001*	=0.122	<0.001*	
Urea nitrogenada (mg/dL)	Inicial	12.26(±2.83)	10.73(±2.48)	11.92(±2.82)	7–20
	Final	15.41(±2.66)	15.23(±3.24)	15.37(±2.79)	
	<i>p</i>	<0.001*	<0.001*	<0.001*	
Ácido úrico (mg/dL)	Inicial	6.76(±1.68)	5.70(±0.92)	6.52(±1.60)	Femenino 2.5–5.6
	Final	6.64(±1.51)	5.38(±0.98)	6.34(±1.49)	Masculino 3.1–7.0
	<i>p</i>	=0.235	=0.098	=0.122	
Creatinina (mg/dL)	Inicial	0.93(±0.15)	0.71(±0.14)	0.88(±0.18)	Femenino 0.5–0.9
	Final	0.96(±0.14)	0.78(±0.19)	0.92(±0.17)	Masculino 0.6–1.2
	<i>p</i>	=0.001*	=0.003*	<0.001*	
Proteína C reactiva (mg/dL)	Inicial	0.65(±0.73)	0.56(±0.52)	0.63(±0.69)	<1.0
	Final	0.38(±0.37)	0.37(±0.50)	0.38(±0.40)	
	<i>p</i>	=0.005*	=0.002*	<0.001*	
Cortisol (µg/dL)	Inicial	10.19(±3.76)	7.70 (±3.33)	9.62(±3.79)	8.7-22.4
	Final	10.04(±2.98)	9.54 (±2.92)	9.92(±2.95)	
	<i>p</i>	=0.413	=0.016*	=0.178	

Perfil Lipídico [Adult Treatment Panel III NCEP, 2001] (216)

Colesterol total (mg/dL)	Inicial	210.88(±41.02)	197.47(±48.19)	207.88(±42.76)	<200
	Final	191.77(±37.25)	195.06(±36.20)	192.56(±36.79)	
	<i>p</i>	<0.001*	=0.287	<0.001*	
Colesterol HDL (mg/dL)	Inicial	41.51(±8.54)	48.12(±13.15)	42.99(±10.05)	40-60
	Final	44.39(±8.88)	46.06(±10.31)	44.79(±9.20)	
	<i>p</i>	<0.001*	=0.164	=0.012*	
Colesterol LDL (mg/dL)	Inicial	132.40(±35.36)	126.41(±41.45)	131.06(±36.61)	<129
	Final	124.01(±29.59)	125.74(±31.32)	124.43(±29.81)	
	<i>p</i>	=0.035*	=0.355	=0.032*	
Colesterol VLDL (mg/dL)	Inicial	36.16(±17.08)	27.94(±22.47)	31.99(±18.38)	2-30
	Final	22.81(±14.52)	23.84(±8.69)	23.06(±13.31)	
	<i>p</i>	<0.001*	=0.236	<0.001*	
Triglicéridos (mg/dL)	Inicial	165.80(±85.38)	117.47(±42.37)	154.99(±80.20)	<150
	Final	116.82(±70.41)	119.08(±43.45)	117.37(±64.70)	
	<i>p</i>	<0.001*	=0.434	<0.001*	

Pruebas de T pareadas. Se comparan las medias ± DE. Las pruebas de consideraron estadísticamente significativas cuando $p \leq 0.05$.

Con relación a los niveles séricos de los metabolitos de la KP, la prueba de Wilcoxon mostró que no hubo diferencias significativas en los niveles de TRP, KYNA y 3-HK al inicio ni al final del programa (Tabla 7, Figura 4).

Tabla 7. Cambios en los metabolitos de la KP, MDA, y sistema antioxidante GSH/GSSG

		Total				
		Mínimo	Mediana	Máximo	Wilcoxon	p
TRP μmol/μL	Inicial	20.650	62.694	94.030	3481	0.617
	Final	20.160	63.085	116.540		
KYNA fmol/μL	Inicial	5.580	12.143	32.880	3905	0.206
	Final	3.980	10.588	24.170		
3-HK pmol/μL	Inicial	0.004	0.150	0.396	1077	0.301
	Final	0.009	0.114	0.483		
KYNA/TRP	Inicial	0.100	0.204	0.510	3534	0.316
	Final	0.040	0.190	0.500		
3-HK/TRP	Inicial	0.000	0.003	0.007	866	0.319
	Final	0.000	0.002	0.013		
GSSG nmol/μL	Inicial	0.090	3.385	17.700	1586	0.209
	Final	0.050	4.389	19.490		
GSH nmol/μL	Inicial	0.000	0.797	3.100	563	0.992
	Final	0.020	0.835	3.130		
GSH/GSSG	Inicial	0.020	0.109	0.670	328	0.876
	Final	0.010	0.128	0.370		
MDA μM	Inicial	0.790	3.801	15.020	2967	0.505
	Final	0.520	3.302	17.420		

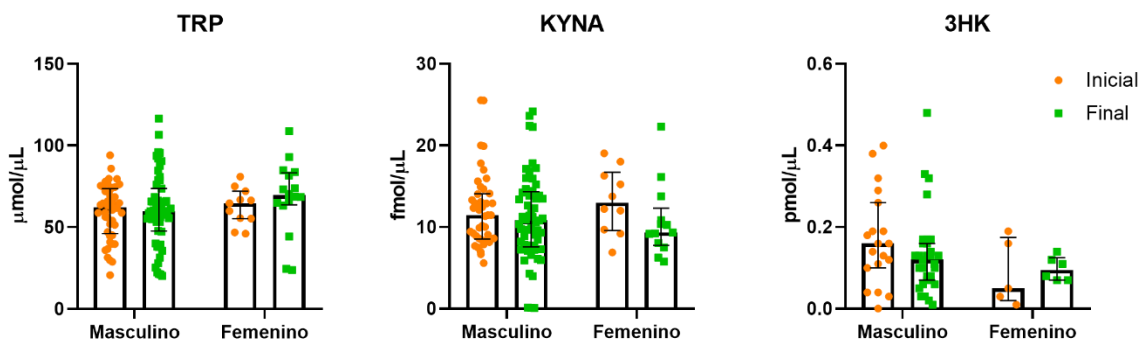
		Masculino				
		Mínimo	Mediana	Máximo	Wilcoxon	p
TRP μmol/μL	Inicial	20.650	62.058	94.030	2771	0.964
	Final	20.160	59.769	116.540		
KYNA fmol/μL	Inicial	5.580	11.775	32.880	2636	0.529
	Final	3.980	10.971	24.170		
3-HK pmol/μL	Inicial	0.004	0.158	0.396	724	0.184
	Final	0.009	0.118	0.483		
KYNA/TRP	Inicial	0.100	0.201	0.510	2431	0.767
	Final	0.040	0.194	0.500		
3-HK/TRP	Inicial	0.001	0.003	0.007	581	0.140
	Final	0.000	0.002	0.013		
GSSG nmol/μL	Inicial	0.090	3.584	17.700	925	0.501
	Final	0.050	4.388	19.490		
GSH nmol/μL	Inicial	0.000	0.504	3.100	268	0.885
	Final	0.020	0.835	3.130		
GSH/GSSG	Inicial	0.020	0.107	0.670	184	0.835
	Final	0.010	0.104	0.340		
MDA μM	Inicial	0.790	3.834	14.910	1908	0.555
	Final	0.520	3.063	17.420		

Femenino

		Mínimo	Mediana	Máximo	Wilcoxon	<i>p</i>
TRP μmol/μL	Inicial	46.100	64.684	80.930	128	0.199
	Final	23.820	69.600	108.970		
KYNA fmol/μL	Inicial	6.880	12.989	19.030	129	0.094
	Final	5.760	9.338	22.300		
3-HK pmol/μL	Inicial	0.014	0.052	0.191	27	0.584
	Final	0.072	0.099	0.138		
KYNA/TRP	Inicial	0.100	0.220	0.410	108	0.088
	Final	0.080	0.137	0.370		
3-HK/TRP	Inicial	0.000	0.001	0.004	24	0.465
	Final	0.001	0.001	0.003		
GSSG nmol/μL	Inicial	0.270	2.891	8.080	89	0.161
	Final	0.210	4.654	18.130		
GSH nmol/μL	Inicial	0.000	1.012	2.640	48	1.000
	Final	0.160	1.106	1.840		
GSH/GSSG	Inicial	0.040	0.130	0.330	32	0.831
	Final	0.040	0.166	0.370		
MDA μM	Inicial	1.500	3.768	15.020	122	0.768
	Final	1.440	3.635	13.960		

TRP (Triptófano), KYN (Kinurenina), 3-HK (3-hidroxiquinurenina), KYNA (ácido kinurénico), GSH (glutación reducido), GSSG (glutación oxidado), MDA (malondialdehido). Se comparan medianas mediante la prueba de Wilcoxon y se consideraron estadísticamente significativas cuando $p \leq 0.05$.

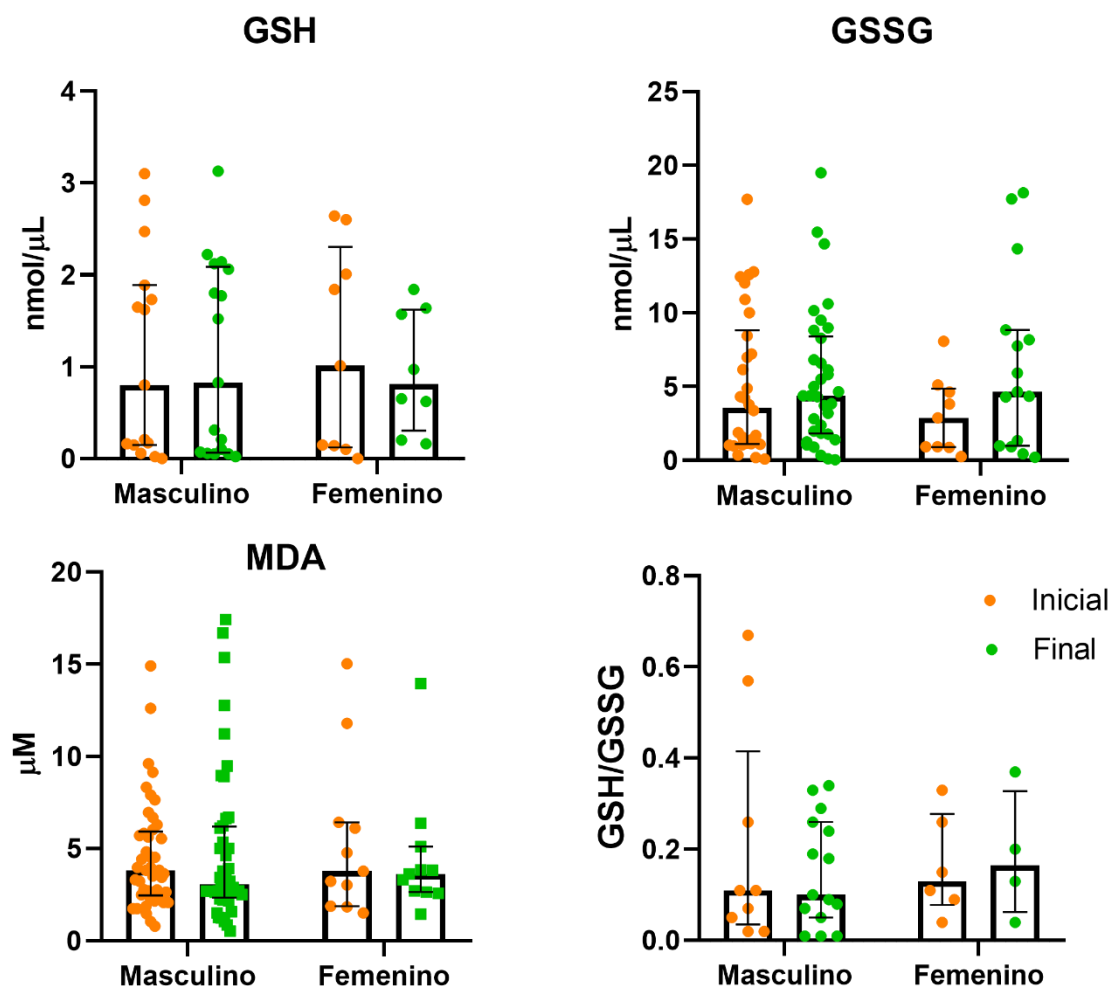
Figura 4. Cambios en los niveles de TRP, KYNA y 3-HK para los distintos tiempos en mujeres, hombres y en el total de la población estudiada.



Se comparan medianas mediante la prueba de Wilcoxon y se consideraron estadísticamente significativas cuando $p \leq 0.05$. Se muestran las medianas \pm rangos intercuartiles, * $p < 0.05$

Con relación al estado redox, los niveles de MDA, GSH y GSSH al inicio y al final del programa, tampoco se modificaron de manera significativa en la población ni al evaluar a los participantes por género (Tabla 7, Figura 5).

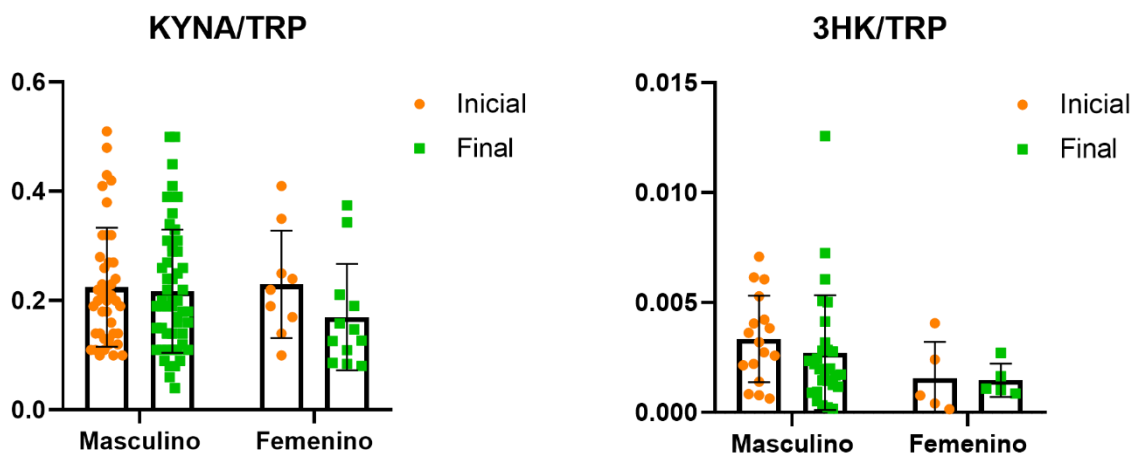
Figura 5. Cambios en los niveles de GSH/GSSG y MDA al inicio y al final del programa



Se comparan medianas mediante la prueba de Wilcoxon y se consideraron estadísticamente significativas cuando $p \leq 0.05$. Se muestran las medianas \pm rangos intercuartiles, * $p < 0.05$

Los índices KYNA/TRP y 3-HK/TRP que reflejan la degradación del TRP hacia alguna de las vías de la KP (en concreto hacia la generación de KYNA o 3-HK que lleva a la generación de NAD⁺) tampoco mostraron diferencias con significancia estadística (Figura 6).

Figura 6. Proporciones entre los metabolitos de la KP.



Se comparan medianas mediante la prueba de Wilcoxon y se consideraron estadísticamente significativas cuando $p \leq 0.05$. Se muestran las medianas \pm rangos intercuartiles, * $p < 0.05$

Al analizar variación de los niveles séricos de los metabolitos de la KP y del estado redox considerando el porcentaje de pérdida de peso de los participantes (entre el 8 y el 17% del peso inicial), el 81% del total de los participantes redujo su peso en más del 10% (N=54 hombres (90%); N=10 mujeres (55.6%)). Aquí, en los participantes que redujeron menos del 10% de su peso corporal inicial, se observó un incremento en los niveles de TRP sérico iniciales contra los obtenidos al final de la intervención ($p = 0.018$); y al realizar el análisis por género (datos no mostrados), no se encontraron diferencias adicionales, pero sí una tendencia en quienes redujeron menos del 10% de su peso. En quienes redujeron más del 10% de su peso, no hubo cambios en los niveles de estos marcadores (**Tabla 8**).

Tabla 8. Diferencias en los niveles iniciales contra los finales de los metabolitos de la KP y estado redox según el porcentaje de peso perdido

Participantes que perdieron menos del 10% de peso corporal						
		Mínimo	Mediana	Máximo	Wilcoxon	<i>p</i>
TRP μmol/μL	Inicial	30.00	50.85	72.00	79	0.018*
	Final	20.00	73.46	109.00		
KYNA fmol/μL	Inicial	5.58	12.21	19.03	127	0.722
	Final	5.76	10.74	16.83		
3-HK pmol/μL	Inicial	0.01	0.16	0.35	66	0.085
	Final	0.01	0.10	0.33		
GSSG nmol/μL	Inicial	0.70	3.46	12.79	109	0.353
	Final	0.92	4.65	18.13		
GSH nmol/μL	Inicial	0.16	1.63	2.64	52	0.283
	Final	0.20	1.12	1.93		
MDA μM	Inicial	0.70	2.89	9.14	84	0.191
	Final	1.44	3.84	24.35		

Participantes que perdieron más del 10% de peso corporal						
		Mínimo	Mediana	Máximo	Wilcoxon	<i>p</i>
TRP μmol/μL	Inicial	21.00	64.59	94.00	2916	0.406
	Final	21	60.33	117.00		
KYNA fmol/μL	Inicial	6.67	12.08	32.88	2652	0.226
	Final	3.98	10.59	24.17		
3-HK pmol/μL	Inicial	0.01	0.12	0.40	1366	0.523
	Final	0.01	0.12	0.48		
GSSG nmol/μL	Inicial	0.09	1.69	17.70	1527	0.415
	Final	0.05	4.37	19.49		
GSH nmol/μL	Inicial	0.01	0.55	3.10	1495	0.145
	Final	0.02	1.05	3.15		
MDA μM	Inicial	1.04	3.91	15.02	2242.5	0.076
	Final	0.52	2.89	24.15		

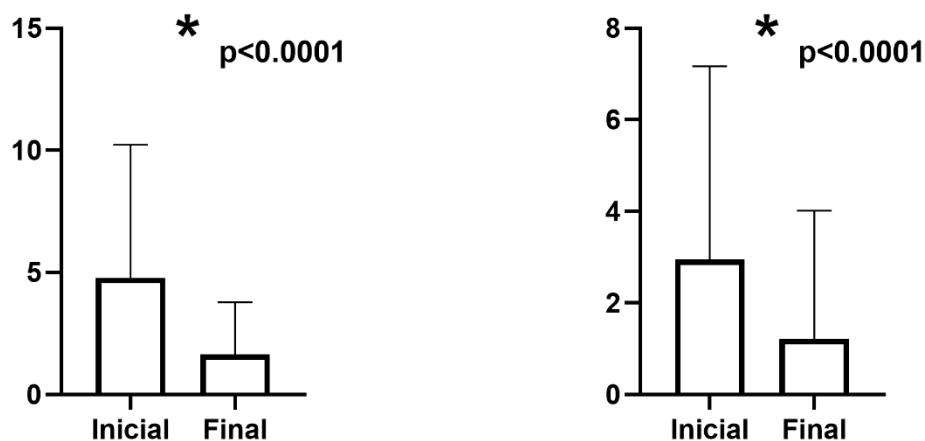
TRP (Triptófano), KYN (Kinurenina), 3-HK (3-hidroxiquinurenina), KYNA (ácido kinurénico), GSH (glutatión reducido), GSSG (glutatión oxidado), MDA (malondialdehído). Se comparan medianas mediante la prueba de Wilcoxon y se consideraron estadísticamente significativas cuando $p \leq 0.05$.

Con relación a los efectos de la intervención sobre la salud mental de los participantes, evaluados mediante la escala de depresión de Hamilton y el inventario de Beck, se observó una clara mejora estadísticamente significativa ($p < 0.0001$), con

una reducción del 65.61% en la presencia y severidad de síntomas depresivos y del 58.80% en los síntomas ansiosos (**Figura 7**).

Figura 7. Pruebas psicométricas.

Escala de depresión de Hamilton Inventario de ansiedad de Beck



Pruebas de T pareada. Las pruebas de consideraron estadísticamente significativas cuando $p \leq 0.05$. Se graficaron las medias \pm desviación estándar.

9. Discusión

En este trabajo se hizo la caracterización de la KP y el estado redox en una población militar con obesidad y sobrepeso; además de evaluar los efectos de una intervención de 3 meses de ejercicio aeróbico y dieta de restricción calórica sobre la composición corporal, marcadores bioquímicos, en los metabolitos derivados de la degradación del triptófano, en el sistema antioxidante endógeno reflejado en el índice GSH/GSSG, en los niveles de MDA y en la salud mental de los participantes de esta intervención.

Nuestros resultados mostraron que la dieta y el ejercicio tuvieron un impacto positivo en la salud física y mental de los participantes. Se observaron mejoras clínicas y estadísticas importantes relacionadas a la composición corporal, y aunque el IMC

sólo bajó de obesidad grado II a grado I, el 80% de ellos redujeron más del 10% de su peso inicial, porcentaje asociado a una reducción en las comorbilidades asociadas a la obesidad y un 29% menor riesgo de muerte por cualquier causa (214). El tejido adiposo, es la fuente de origen de muchos moduladores inmunológico entre ellos la IL-6, que a su vez favorece la expresión y liberación de la PCR por los hepatocitos (217), por lo tanto, la reducción de la masa grasa en nuestra población tuvo implicaciones muy importantes a nivel sistémico y pudiera explicar la reducción de los niveles circulantes de la PCR, como se ha observado previamente (218). Aunque los valores iniciales y finales siempre estuvieron dentro de los rangos clínicamente saludables, pudieron contribuir a la reducción de la inflamación (218).

La intervención resultó en más beneficios en los hombres al reducir sus niveles de glucosa, de la PCR y de insulina, e incrementaron los niveles de urea nitrogenada (dentro de los valores clínicos normales) que pueden explicarse con la modificación de la dieta que incluyó la modificación de los niveles de macronutrientes (30% proteína) (219), a que los hombres tienden a usar más carbohidratos como fuente de energía que las mujeres, al realizar la misma intensidad relativa de ejercicio (220). En las mujeres, también se observó el incremento de los niveles de urea nitrogenada y creatinina, que pueden explicarse por la misma causa y estuvieron dentro de los límites clínicos saludables. Adicionalmente incrementaron los niveles de cortisol, pero dentro de los límites clínicos lo que puede deberse al estrés derivado de llevar una dieta de restricción calórica a largo plazo (221,222). En el grupo de los hombres resalta la disminución de la insulina y glucosa que puede ser secundaria a la mejora en el perfil lipídico. La dieta de restricción calórica como el ejercicio físico pueden complementarse para lograr un control óptimo de la glucosa y la insulina. Por un lado, la reducción en la ingesta de carbohidratos y azúcares refinadas en la dieta de restricción calórica disminuye la cantidad de glucosa que ingresa al torrente sanguíneo y a largo plazo mejora la sensibilidad a la insulina (223). Por otro lado, el ejercicio físico a largo plazo también mejora la sensibilidad a la insulina, a la vez que aumenta la absorción de glucosa del tejido muscular, disminuye la producción de glucosa en el hígado (224) y promueve la utilización del glucógeno almacenado como fuente de energía (225).

Estos mecanismos pueden explicar la mejora clínica y estadísticamente significativa observada al final de la intervención.

En el perfil de lípidos, las diferencias entre grupos según el género fueron más marcadas, siendo más evidente en los hombres, quienes inicialmente tenían valores fuera de rango de colesterol, colesterol HDL, colesterol VLDL y triglicéridos, que al final de la intervención se ubicaron dentro del rango clínico saludable. Estas diferencias pueden explicarse por diferencias fisiológicas y hormonales según el género y la condición de obesidad, ya que, en los hombres con obesidad, los niveles séricos de testosterona están disminuidos en comparación a hombres en normopeso, lo que también disminuye los efectos de ésta sobre el tejido adiposo (utilización de triglicéridos y colesterol, lipólisis) (226). En el caso de las mujeres, que por el rango de edad podemos ubicar como premenopáusicas, el efecto protector estrogénico (regulación del metabolismo lipídico hepático y los niveles de lipoproteínas séricas, promoción del transporte reverso del colesterol) (227) favorecen que los niveles de colesterol y triglicéridos se encuentren en rangos saludables desde el inicio de la intervención y a pesar de los porcentajes de masa grasa encima de los valores recomendados. Al final de la intervención estos valores continuaron dentro de los rangos clínicos saludables, sin cambios estadísticamente significativos.

Con relación a los metabolitos de la degradación del TRP a través de la KP, se ha reportado que los niveles elevados de TRP están relacionados con la ingesta proteica excesiva en personas con obesidad (228), así como niveles elevados de KYN y QUIN, y una disminución de KYNA. En este sentido, la dieta de restricción calórica no modificó de manera significativa los niveles de TRP séricos en nuestra población, ni al analizar estos metabolitos por género. Es probable que esto se deba a que en el ajuste individual de la dieta, la ingesta total de calorías se redujo para todos los participantes, pero el porcentaje de ingesta de proteínas se incrementó (25% de la ingesta total) en todos los casos (a expensas de la reducción en el porcentaje de ingesta de carbohidratos y lípidos), siendo ésta la posible explicación del porqué no se hayan observado diferencias significativas en la degradación del TRP y por consecuencia en los niveles séricos de sus metabolitos. Aunque también pudiera ser que, durante la lipólisis generada por la pérdida de masa grasa, los ácidos grasos libres estuvieran

compitiendo con la albúmina para unirse al TRP, disminuyendo su biodisponibilidad para degradarse a través de la KP (14). Los niveles séricos de KYNA al final de la intervención tampoco se modificaron, debido a que probablemente el ejercicio aeróbico moderado realizado por nuestra población no fue suficiente para inducir las adaptaciones fisiológicas en el músculo esquelético relacionadas al aumento de la transcripción de las KATs que favorecen la formación de KYNA (183). En cuanto a los niveles de 3-HK, tampoco obtuvimos diferencias significativas, contradictorio a lo ya reportando en donde un entrenamiento de intensidad moderada de 3 semanas, llevan a una disminución en los niveles de 3-HK en adultos jóvenes sanos (229). Sin embargo, se debe considerar que nuestra población incluyó personas con obesidad y otras comorbilidades, y esto pudiera explicar por qué estos cambios no ocurrieron en todos los participantes. Otro punto importante es que las diferencias en los niveles de los metabolitos de la KP en obesidad correlacionan de manera positiva con el IMC (77), por lo tanto, nuestra población al mantenerse con un IMC en obesidad grado I no tuvo un impacto importante en la degradación del TRP a pesar de la reducción en el peso y la masa grasa.

La relación GSH/GSSG es indicador importante del estado redox, y es útil para evaluar el impacto de la actividad física crónica con respecto a las adaptaciones de antioxidantes endógenos (158) y aguda al ser sensible al exceso de ejercicio físico (157). El ejercicio físico agudo aumenta la relación GSH/GSSG por el incremento transitorio de estrés oxidante; sin embargo, a largo plazo, cuando el ejercicio es crónico, gradual y progresivo, este índice debería reducirse por la adaptación del sistema antioxidante (230). La dieta también puede influir los niveles de GSH/GSSG por el consumo de alimentos o suplementos (ácido alfa lipoico, vitamina C) ricos en antioxidantes y aminoácidos sulfúricos, elevando los niveles de GSH (231). En nuestros resultados no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en la relación GSH/GSSG, pero sí observamos una amplia variabilidad individual entre participantes, como ha sido previamente reportado en personas con obesidad (232). Dado que la intervención fue eficiente en mejorar la composición corporal de los participantes, esperaríamos que la reducción del tejido adiposo atenuara el estrés oxidante mientras el ejercicio favoreciera la síntesis de GSH (233), mientras que la

dieta equilibrada incrementara la ingesta de antioxidantes exógenos y su detección sérica (234), pero no fue el caso.

Considerando que el objetivo principal de la modificación del estilo de vida en personas con obesidad es precisamente la reducción de peso y mejora en la composición corporal, nuestro estudio fue efectivo aun considerando las comorbilidades presentes en nuestra población y que afecta frecuentemente a los pacientes que padecen obesidad. En este sentido, es importante destacar que ningún participante aumentó de peso al final del estudio con relación a su peso inicial, pero hubo diferencias en cuanto al porcentaje de peso perdido de cada participante. Por esta razón, se decidió dividir a los participantes en aquellos que hubieran reducido más del 10% de su peso inicial de aquellos que no, ya que la pérdida de más del 10% del peso corporal se considera clínicamente significativa y ayuda a reducir el riesgo de comorbilidades asociadas con la obesidad (235). Con este análisis observamos que los participantes que redujeron menos del 10% de su peso corporal inicial presentaron niveles significativamente más altos de TRP al final de la intervención con respecto al inicio. Estas diferencias pudieran indicar que estos participantes requirieron una menor síntesis de NAD+ *de novo* como fuente de energía, disminuyendo la degradación de TRP, ya que probablemente no realizaron el ejercicio de manera adecuada en la misma intensidad de los que si bajaron más del 10% de su peso inicial, independientemente de que consumieron la misma dieta (236) o que las personas que perdieron más peso a su vez movilizaron más ácidos grasos al torrente sanguíneo como respuesta al ejercicio físico (237), compitiendo con el TRP por la albúmina (14) y de esta manera habría más TRP para su degradación, disminuyendo sus niveles séricos en el grupo con mayor reducción de peso.

Finalmente, la importancia de la depresión como comorbilidad de la obesidad radica en que algunos síntomas depresivos (anhedonia, problemas de sueño, cambios en el apetito) dificultan el abordaje integral de la obesidad al influir sobre el deseo de modificar hábitos dietéticos y de actividad física (238). Además, existe una asociación más fuerte entre la depresión y la obesidad que entre la depresión y el sobrepeso, por lo que esta asociación se ha descrito como “dosis-respuesta” (238). Nuestros resultados mostraron cambios estadísticamente significativos en los síntomas

asociados a la salud mental de los participantes, ya que varios de ellos que mostraron niveles de 19-22 representativos de depresión moderada al inicio, e incluso algunos en rangos de síntomas depresivos severos, al final de la intervención, lograron ubicarse incluso fuera de la clasificación de síntomas depresivos.

También se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la prueba de ansiedad de Beck, con una mejora clínica individual importante de los síntomas ansiosos; por lo tanto, nuestros resultados confirman la efectividad de la modificación del estilo de vida como terapia para disminuir síntomas depresivos y ansiosos en nuestra población como ya ha sido demostrado previamente en otras poblaciones (239). En nuestro estudio, además de estos beneficios, esperaríamos haber encontrado cambios en los niveles de KP adicionales a los beneficios sobre estos síntomas, como los reportados por Arnone y cols. (240) donde encontraron que personas con depresión predominan niveles estadísticamente menores de KYN en circulación, y niveles incrementados del índice KYN/TRP; y en cuanto a TRP, los estudios son heterogéneos y no existe un consenso general. Por lo tanto, los beneficios en la salud mental observados en este estudio parecen ser independientes a los cambios en los metabolitos de la KP, y más relacionados a los cambios antropométricos derivados de una intervención de tres meses de ejercicio físico moderado y dieta de restricción calórica.

Las limitaciones de este estudio incluyen la falta de un grupo control que permitiera comparar los metabolitos de la vía de la KP y estrés oxidante entre personas con obesidad y en normopeso, tanto al inicio como al final de la intervención. Además, la diferencia entre el número de participantes femeninos y masculinos -aun siendo esta proporción un reflejo de la población militar mexicana- es una posible limitante en los efectos que puedan observarse derivados de esta intervención y a que las diferencias en la respuesta a la intervención de dieta y ejercicio observada entre el sexo de los participantes reflejen diferencias fisiológicas de la respuesta a intervenciones en el estilo de vida.

10. Conclusiones y perspectivas

- La intervención con el programa de ejercicio e intervención nutricional mejoró las características antropométricas y promovieron el perfil bioquímico dentro de los límites clínicos saludables, siendo esta mejora más evidente en los hombres.
- Los cambios en la composición corporal derivados de la modificación del estilo de vida durante 3 meses no fueron suficientes para promover cambios en los metabolitos de la KP, y el estado redox en una población con obesidad.
- La modificación del estilo de vida es efectiva para reducir los síntomas de depresión y ansiedad independientemente de las modificaciones en los niveles de TRP séricos y los metabolitos de la KP.

11. Perspectivas

Para futuros estudios derivados de este trabajo, se sugiere explorar el impacto y el potencial terapéutico de los diversos aspectos del estilo de vida (dieta, ejercicio, sueño) sobre los niveles de los metabolitos de la KP y estado redox personas con obesidad a lo largo del tiempo. También se sugiere comparar estos resultados con los de un grupo control con un IMC en normopeso; y realizar más estudios que incluyan personas con obesidad y otras comorbilidades, con el objetivo de que el estudio de la KP sea directamente trasladable a la población con obesidad, pero precisa en cuanto a otras comorbilidades. Esto porque estos metabolitos pueden ser blancos terapéuticos potenciales.

12. Referencias Bibliográficas

1. Shamah-Levy TC-NL, Rivera-Dommarco J HÁM. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino. Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling. Cuernavaca, Morelos: Instituto Nacional de Salud Pública; 2016. 1689–1699 p.
2. Bouchard C. Gene – Environment Interactions in the Etiology of Obesity : Defining the Fundamentals. Obesity (Silver Spring). 2008;16(December):5–10.
3. Bray GA. Etiology and pathogenesis of obesity. Clin Cornerstone. 1999;2(3):1–15.
4. Weinsier RL, Hunter GR, Heini AF, Goran MI, Sell SM. The etiology of obesity: Relative contribution of metabolic factors, diet, and physical activity. Am J Med. 1998;105(2):145–50.
5. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D, et al. Obesity-Related Hypertension: Pathogenesis, Cardiovascular Risk, and Treatment: A Position Paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension Landsberg et al. Obesity Related Hypertension. J Clin Hypertens. 2013;15(1):14–33.
6. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJJ, et al. Obesity. Nat Rev Dis Primers. 2017 Jun 15;3.
7. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. Metab Syndr Relat Disord. 2015 Dec 1;13(10):423–44.
8. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. Metab Syndr Relat Disord. 2015;13(10):423–44.
9. Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, López-Sobaler AM, Ortega RM, Ortega RM. Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. Nutr Hosp. 2009;24(4):415–21.
10. González-Muñoz Á. Piridoxal-5'-fosfato, Mecanismo de acción y aplicaciones terapéuticas. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense. Universidad Complutense; 2019.

11. Cervenka I, Agudelo LZ, Ruas JL. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science* (1979). 2017;357(6349):1–8.
12. Dadvar S, Ferreira DMS, Cervenka I, Ruas JL. The weight of nutrients: kynurenine metabolites in obesity and exercise. *J Intern Med*. 2018;284(5):519–33.
13. Valente-Silva P, Ruas JL. Tryptophan-kynurenine metabolites in exercise and mental health. In: *Hormones, Metabolism and the Benefits of Exercise*. Springer; 2017. p. 83–91.
14. Metcalfe AJ, Koliamitra C, Javelle F, Bloch W, Zimmer P. Acute and chronic effects of exercise on the kynurenine pathway in humans – A brief review and future perspectives. *Physiol Behav*. 2018;194:583–7.
15. Mangge H, Summers KL, Meinitzer A, Zelzer S, Almer G, Prassl R, et al. Obesity-related dysregulation of the Tryptophan-Kynurenine metabolism: Role of age and parameters of the metabolic syndrome. *Obesity*. 2014 Jan;22(1):195–201.
16. Cusotto S, Delgado I, Anesi A, Dexpert S, Aubert A, Beau C, et al. Tryptophan Metabolic Pathways Are Altered in Obesity and Are Associated With Systemic Inflammation. *Front Immunol*. 2020;11(April):1–7.
17. Hogan-Cann AD, Anderson CM. Physiological Roles of Non-Neuronal NMDA Receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 2016;37(9):750–67.
18. Messaoud A, Mensi R, Douki W, Neffati F, Najjar MF, Gobbi G, et al. Reduced peripheral availability of tryptophan and increased activation of the kynurenine pathway and cortisol correlate with major depression and suicide. *World J Biol Psychiatry*. 2019 Oct 21;20(9):703–11.
19. Chapul LS, de la Cruz GP, Chávez LAR, León JFV, Beltrán JT, Camarena EE, et al. Characterization of Redox Environment and Tryptophan Catabolism through Kynurenine Pathway in Military Divers' and Swimmers' Serum Samples. *Antioxidants*. 2022 Jul 1;11(7).
20. Salud OM de la. *Obesidad y sobrepeso* [Internet]. 2020 [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

21. Estado I de S y SS de los T del. La Obesidad en México [Internet]. Gobierno de México. 2016 [cited 2020 Jun 2]. Available from: <https://www.gob.mx/issste/articulos/la-obesidad-en-mexico>
22. Stone TW, McPherson M, Gail Darlington L. Obesity and Cancer: Existing and New Hypotheses for a Causal Connection. *EBioMedicine*. 2018;30:14–28.
23. Saunders KH, Igel LI. 29-04: Obesidad. In: *Diagnóstico clínico y tratamiento 2021*. McGraw Hill; 2020. p. 1–11.
24. Secretaría de Economía. La situación de sobrepeso, obesidad y diabetes ha provocado emergencia económica nacional [Internet]. Comunicado No. 002. 2020 [cited 2022 Jan 13]. Available from: <https://www.gob.mx/se/articulos/la-situacion-de-sobrepeso-obesidad-y-diabetes-ha-provocado-emergencia-economica-nacional>
25. Eder K, Baffy N, Falus A, Fulop AK. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflammation Research*. 2009;58(11):727–36.
26. Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, Minkwitz J, Thormann J, Chittka T, et al. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical Activity. *PLoS One*. 2015;10(3):1–17.
27. Dadvar S, Ferreira DMS, Cervenka I, Ruas JL. The weight of nutrients: kynurenine metabolites in obesity and exercise. *J Intern Med*. 2018;284(5):519–33.
28. Segarra M, Aburto MR, Acker-Palmer A. Blood–Brain Barrier Dynamics to Maintain Brain Homeostasis. *Trends Neurosci*. 2021;44(5):393–405.
29. Zhou H, Urso CJ, Jadeja V. Saturated fatty acids in obesity-associated inflammation. *J Inflamm Res*. 2020;13:1–14.
30. Engin AB, Engin A. The Interactions Between Kynurenine, Folate, Methionine and Pteridine Pathways in Obesity. In: Engin A. EA, editor. *Obesity and Lipotoxicity Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer, Cham; 2017. p. 511–27.
31. Małkiewicz MA, Szarmach A, Sabisz A, Cubała WJ, Szurowska E, Winklewski PJ. Blood-brain barrier permeability and physical exercise. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):1–16.
32. Arner P, Rydén M. Fatty acids, obesity and insulin resistance. *Obes Facts*. 2015;8(2):147–55.

33. Banks WA, Kastin AJ, Broadwell RD. Passage of Cytokines across the Blood-Brain Barrier. *Neuroimmunomodulation*. 1995;2:241–8.
34. Skorobogatov K, De Picker L, Verkerk R, Coppens V, Leboyer M, Müller N, et al. Brain Versus Blood: A Systematic Review on the Concordance Between Peripheral and Central Kynurenine Pathway Measures in Psychiatric Disorders. *Front Immunol*. 2021;12(September).
35. Alkazemi D, Rahman A, Habra B. Alterations in glutathione redox homeostasis among adolescents with obesity and anemia. *Sci Rep*. 2021;11(1):1–12.
36. Dennis KK, Go YM, Jones DP. Redox systems biology of nutrition and oxidative stress. *Journal of Nutrition*. 2019 Apr 1;149(4):553–65.
37. Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J Med*. 2018 Dec 1;54(4):287–93.
38. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes*. 2006;30(3):400–18.
39. Abou-Rjeileh U, Contreras GA. Redox regulation of lipid mobilization in adipose tissues. *Antioxidants*. 2021 Jul 1;10(7).
40. McMurray F, Patten DA, Harper ME. Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in Obesity—Recent Findings and Empirical Approaches. *Obesity*. 2016;24(11):2301–10.
41. Bhale D V, Hivre MD, Mahat RK, Bujurge AA. Study of Malondialdehyde (MDA) as a Marker of Oxidative Stress in Anaemic Pregnant Women. *Int j recent trends sci technol*. 2015;9(1):149–51.
42. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Investig*. 2004;114(12):1752–61.
43. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the obesity society. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 SUPPL. 1).

44. Ponti F, Plazzi A, Guglielmi G, Marchesini G, Bazzocchi A. Case Review Body composition, dual-energy X-ray absorptiometry and obesity: the paradigm of fat (re)distribution 1. *BJR Case Rep.* 2019;5(20170078):1–6.
45. Fulton S, Décarie-Spain L, Fioramonti X, Guiard B, Nakajima S. The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2022;33(1):18–35.
46. Smith K. Mental health: A world of depression. *Nature.* 2014;515:180–1.
47. Gómez-Galán M, De Bundel D, Van Eeckhaut A, Smolders I, Lindskog M. Dysfunctional astrocytic regulation of glutamate transmission in a rat model of depression. *Mol Psychiatry.* 2013 May;18(5):582–94.
48. Yuen EY, Wei J, Liu W, Zhong P, Li X, Yan Z. Repeated Stress Causes Cognitive Impairment by Suppressing Glutamate Receptor Expression and Function in Prefrontal Cortex. *Neuron.* 2012 Mar 8;73(5):962–77.
49. Savitz J. Role of kynurenine metabolism pathway activation in major depressive disorders. In: *Current Topics in Behavioral Neurosciences.* Springer Verlag; 2017. p. 249–68.
50. Yang X, Fang Y, Chen H, Zhang T, Yin X, Man J, et al. Global, regional and national burden of anxiety disorders from 1990 to 2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2021;30(e36):1–11.
51. Jbireal JM, Azab AE. Symptoms, Etiology, Pathophysiology, and Treatment Article in The South African journal of medical sciences. *East African Scholars J Med Sci [Internet].* 2019;2(10). Available from: <http://www.easpublisher.com/easjms/>
52. Kim YK, Jeon SW. Neuroinflammation and the Immune-Kynurenine Pathway in Anxiety Disorders. *Curr Neuropharmacol.* 2018 May 11;16(5):574–82.
53. Kushner RF. Capítulo 395: Valoración y tratamiento de la obesidad. In: *Harrison Principios de Medicina interna.* 20th ed. McGraw-Hill Education; 2018. p. 1–14.
54. Braidy N, Grant R. Kynurenine pathway metabolism and neuroinflammatory disease. *Neural Regen Res.* 2017;12(1):39–42.

55. Bosi A, Banfi D, Bistoletti M, Giaroni C, Baj A. Tryptophan Metabolites Along the Microbiota-Gut-Brain Axis: An Interkingdom Communication System Influencing the Gut in Health and Disease. *Int J Tryptophan Res.* 2020;13:1–25.
56. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 6305, Tryptophan [Internet]. PubChem Database. [cited 2021 Sep 3]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tryptophan>
57. Islam J, Shirakawa H, Nguyen TK, Aso H, Komai M. Simultaneous analysis of serotonin, tryptophan and tryptamine levels in common fresh fruits and vegetables in Japan using fluorescence HPLC. *Food Biosci.* 2016;13:56–9.
58. Schwarcz R. Targeting the Broadly Pathogenic Kynurenine Pathway. Mittal S, editor. Springer International Publishing; 2015. vii–ix.
59. O'Farrell K, Harkin A. Stress-related regulation of the kynurenine pathway: Relevance to neuropsychiatric and degenerative disorders. *Neuropharmacology.* 2017;112(Pt B):307–23.
60. Liu JJ, Movassat J, Portha B. Emerging role for kynurenines in metabolic pathologies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2019;22(1):82–90.
61. Delgado I, Anesi A, Dexpert S, Aubert A, Aouizerate B, Beau C, et al. Association between the indole pathway of tryptophan metabolism and subclinical depressive symptoms in obesity : a preliminary study. *Int J Obes.* 2022;(Jan 10):2–5.
62. Valente-Silva P, Cervenka I, Ferreira DMS, Correia JC, Edman S, Horwath O, et al. Effects of Tryptophan Supplementation and Exercise on the Fate of Kynurenine Metabolites in Mice and Humans. *Metabolites.* 2021;11(508):1–15.
63. von Liebig J, Fehling H, Wöhler F, Poggendorff JC. Handwörterbuch der reinen und angewandten Chemie. Liebig J, Poggendorff JC, Wöhler F, editors. Braunschweig: F. Vieweg und Sohn; 1857. 1–3 p.
64. Pires AS, Sundaram G, Heng B, Krishnamurthy S, Brew BJ, Guillemin GJ. Recent advances in clinical trials targeting the kynurenine pathway. *Pharmacol Ther.* 2022;236:108055.
65. Nematollahi A, Sun G, Jayawickrama GS, Church WB. Kynurenine aminotransferase isozyme inhibitors: A review. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6).

66. Shi H, Enriquez A, Rapadas M, Martin EMMA, Wang R, Moreau J, et al. NAD Deficiency, Congenital Malformations, and Niacin Supplementation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):544–52.
67. Schwieler L, Trepici A, Krzyzanowski S, Hermansson S, Granqvist M, Piehl F, et al. A novel, robust method for quantification of multiple kynurenine pathway metabolites in the cerebrospinal fluid. *Bioanalysis.* 2020;12(6):379–92.
68. Liu H, Ding L, Zhang H, Mellor D, Wu H, Zhao D, et al. The metabolic factor kynurenic acid of kynurenine pathway predicts major depressive disorder. *Front Psychiatry.* 2018;9(Nov):1–9.
69. Paul ER, Schwieler L, Erhardt S, Boda S, Trepici A, Kämpe R, et al. Peripheral and central kynurenine pathway abnormalities in major depression. *Brain Behav Immun.* 2022 Mar 1;101:136–45.
70. Joisten N, Ruas JL, Braidy N, Guillemin GJ, Zimmer P. The kynurenine pathway in chronic diseases: a compensatory mechanism or a driving force? *Trends Mol Med.* 2021;27(10):946–54.
71. Huang YS, Ogbechi J, Clanchy FI, Williams RO, Stone TW. IDO and Kynurenine Metabolites in Peripheral and CNS Disorders. *Front Immunol.* 2020;11(March):1–19.
72. Ramírez-Ortega D, Ugalde-Muñiz PE, Blanco-Ayala T, Vázquez-Cervantes GI, Lugo-Huitrón R, Pineda B, et al. On the Antioxidant Properties of L-Kynurenine : An Efficient ROS Scavenger and Enhancer of Rat Brain Antioxidant Defense. *Antioxidants.* 2022;11(32).
73. Zádori D, Klivényi P, Plangár I, Toldi J, Vécsei L. Endogenous neuroprotection in chronic neurodegenerative disorders: With particular regard to the kynurenines. *J Cell Mol Med.* 2011;15(4):701–17.
74. Plangár I, Zádori D, Klivényi P, Toldi J, Vécsei L. Targeting the kynurenine pathway-related alterations in alzheimer's disease: A future therapeutic strategy. *J Alzheimers Dis.* 2011;24(SUPPL. 2):199–209.
75. Marszalek-Grabska M, Walczak K, Gawel K, Wicha-Komsta K, Wnorowska S, Wnorowski A, et al. Kynurenine emerges from the shadows – Current knowledge on its fate and function. *Pharmacol Ther.* 2021;225(107845):1–28.

76. Brennan AM, Benson M, Morningstar J, Herzig M, Robbins J, Gerszten RE, et al. Plasma Metabolite Profiles in Response to Chronic Exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50(7):1480–6.
77. Favennec M, Hennart B, Caiazza R, Leloire A, Yengo L, Verbanck M, et al. The kynurenine pathway is activated in human obesity and shifted toward kynurenine monooxygenase activation. *Obesity.* 2015;23(10):2066–74.
78. Kaiser H, Yu K, Pandya C, Mendhe B, Isales CM, McGee-Lawrence ME, et al. Kynurenine, a Tryptophan Metabolite That Increases with Age, Induces Muscle Atrophy and Lipid Peroxidation. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019.
79. Lee KJ, Jung KH, Cho JY, Lee ST, Kim HS, Shim JH, et al. High-fat diet and voluntary chronic aerobic exercise recover altered levels of aging-related tryptophan metabolites along the kynurenine pathway. *Exp Neurobiol.* 2017;26(3):132–40.
80. Ostapiuk A, Urbanska EM. Kynurenic acid in neurodegenerative disorders—unique neuroprotection or double-edged sword? *CNS Neurosci Ther.* 2022;28(1):19–35.
81. Lugo-Huitrón R, Blanco-Ayala T, Ugalde-Muñiz P, Carrillo-Mora P, Pedraza-Chaverrí J, Silva-Adaya D, et al. On the antioxidant properties of kynurenic acid: Free radical scavenging activity and inhibition of oxidative stress. *Neurotoxicol Teratol.* 2011;33(5):538–47.
82. Agudelo LZ, Ferreira DMS, Cervenka I, Bryzgalova G, Dadvar S, Jannig PR, et al. Kynurenic Acid and Gpr35 Regulate Adipose Tissue Energy Homeostasis and Inflammation. *Cell Metab.* 2018;27(2):378-392.e5.
83. Wirthgen E, Hoeflich A, Rebl A, Günther J. Kynurenic Acid: The Janus-faced role of an immunomodulatory tryptophan metabolite and its link to pathological conditions. *Front Immunol.* 2018;8(1957):1–13.
84. Guidetti P, Bates GP, Graham RK, Hayden MR, Leavitt BR, MacDonald ME, et al. Elevated brain 3-hydroxykynurenine and quinolinate levels in Huntington disease mice. *Neurobiol Dis.* 2006;23(1):190–7.
85. Sathyaikumar K V., Cruz VP de la, Pineda B, Cervantes GIV, Ortega DR, Donley DW, et al. Cellular Localization of Kynurenine 3-Monooxygenase in the Brain: Challenging the Dogma. *Antioxidants.* 2022;11(315):1–19.

86. Krause D, Suh HS, Tarassishin L, Cui QL, Durafourt BA, Choi N, et al. The tryptophan metabolite 3-hydroxyanthranilic acid plays anti-inflammatory and neuroprotective roles during inflammation: Role of hemoxygenase-1. *Am J Clin Pathol.* 2011;179(3):1360–72.
87. Pérez-González A, Alvarez-Idaboy JR, Galano A. Dual antioxidant/pro-oxidant behavior of the tryptophan metabolite 3-hydroxyanthranilic acid: A theoretical investigation of reaction mechanisms and kinetics. *New J Chem.* 2017;41(10):3829–45.
88. Goldstein LE, Leopold MC, Huang X, Atwood CS, Saunders AJ, Hartshorn M, et al. 3-Hydroxykynurenine and 3-Hydroxyanthranilic Acid Generate Hydrogen Peroxide and Promote A-Crystallin Cross-Linking By Metal Ion Reduction. *Biochemistry.* 2000;39(24):7266–75.
89. Darlington LG, Mackay GM, Forrest CM, Stoy N, George C, Stone TW. Altered kynurenine metabolism correlates with infarct volume in stroke. *Eur J Neurosci.* 2007;26(8):2211–21.
90. Schlittler M, Goiny M, Agudelo LZ, Venckunas T, Brazaitis M, Skurvydas A, et al. Endurance exercise increases skeletal muscle kynurenine aminotransferases and plasma kynurenic acid in humans. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2016;310(10):C836–40.
91. Pérez-De La Cruz V, Elinos-Calderón D, Carrillo-Mora P, Silva-Adaya D, Konigsberg M, Morán J, et al. Time-course correlation of early toxic events in three models of striatal damage: Modulation by proteases inhibition. *Neurochem Int.* 2010;56:834–42.
92. Lovelace MD, Varney B, Sundaram G, Lennon MJ, Lim CK, Jacobs K, et al. Recent evidence for an expanded role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neurological diseases. *Neuropharmacology.* 2017;112(Part B):373–88.
93. Booth ES, Basran J, Lee M, Handa S, Raven EL. Substrate oxidation by indoleamine 2,3-dioxygenase: Evidence for a common reaction mechanism. *J Biol Chem.* 2015;290(52):30924–30.
94. Zhen D, Liu J, Zhang XD, Song Z. Kynurenic Acid Acts as a Signaling Molecule Regulating Energy Expenditure and Is Closely Associated With Metabolic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13(February):1–10.

95. Jaronen M, Quintana FJ. Immunological relevance of the coevolution of IDO1 and AHR. *Front Immunol.* 2014;5(OCT):1–7.
96. González Esquivel D, Ramírez-Ortega D, Pineda B, Castro N, Ríos C, Pérez de la Cruz V. Kynurenine pathway metabolites and enzymes involved in redox reactions. *Neuropharmacology.* 2017;112:331–45.
97. Sugimoto H, Oda SI, Otsuki T, Hino T, Yoshida T, Shiro Y. Crystal structure of human indoleamine 2,3-dioxygenase: Catalytic mechanism of O₂ incorporation by a heme-containing dioxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(8):2611–6.
98. van Baren N, Van den Eynde BJ. Tryptophan-degrading enzymes in tumoral immune resistance. *Front Immunol.* 2015;6(FEB).
99. Schmidt S V., Schultze JL. New insights into IDO biology in bacterial and viral infections. *Front Immunol.* 2014;5(AUG):1–12.
100. Meng B, Wu D, Gu J, Ouyang S, Ding W, Liu ZJ. Structural and functional analyses of human tryptophan 2,3-dioxygenase. *Proteins: Struct Funct Genet.* 2014;82(11):3210–6.
101. Ferreira P, Shin I, Sosova I, Dornevil K, Jain S, Dewey D, et al. Hypertryptophanemia due to tryptophan 2,3-dioxygenase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2017;120(4):317–24.
102. Amaral M, Levy C, Heyes DJ, Lafite P, Outeiro TF. Structural basis of kynurenine 3-monooxygenase inhibition. *Nature.* 2013;496(7445):382–5.
103. Marszalek-grabska M, Walczak K, Gawel K, Wicha-komsta K. Kynurenine emerges from the shadows – Current knowledge on its fate and function *Pharmacology & Therapeutics* Kynurenine emerges from the shadows – Current knowledge on its fate and function. *Pharmacol Ther.* 2021;225(April):107845.
104. Kim HT, Na BK, Chung J, Kim S, Kwon SK, Cha H, et al. Structural Basis for Inhibitor-Induced Hydrogen Peroxide Production by Kynurenine 3-Monooxygenase. *Cell Chem Biol.* 2018;25(4):426-438.e4.
105. Martin KS, Azzolini M, Ruas JL. The kynurenine connection : how exercise shifts muscle tryptophan metabolism and affects energy homeostasis , the immune system , and the brain. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2020;318:C818–C830.
106. Joisten N, Kummerhoff F, Koliamitra C, Schenk A, Walzik D, Hardt L, et al. Exercise and the Kynurenine pathway: Current state of knowledge and results from a randomized

- cross-over study comparing acute effects of endurance and resistance training. *Exerc Immunol Rev.* 2020;26(March):24–42.
107. Tutakhail A, Boulet L, Khabil S, Nazari QA, Hamid H, Coudoré F. Neuropathology of Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism. *Curr Pharmacol Rep.* 2020;6(1):8–23.
 108. Saito K, Jr. TSN, Markey SP, Heyes MP. Mechanism of Delayed Increases in Kynurenine Pathway Metabolism in Damaged Brain Regions Following Transient Cerebral Ischemia Kuniaki. *J Neurochem.* 1993;60(1):180–92.
 109. Correia JC, Ferreira DMS, Ruas JL. Intercellular: Local and systemic actions of skeletal muscle PGC-1s. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(6):305–14.
 110. Han Q, Cai T, Tagle DA, Li J. Structure, expression, and function of kynurenine aminotransferases in human and rodent brains. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67(3):353–68.
 111. Jayawickrama GS, Nematollahi A, Sun G, Church WB. Improvement of kynurenine aminotransferase-II inhibitors guided by mimicking sulfate esters. *PLoS One.* 2018;13(4):1–16.
 112. Pidugu LSM, Neu H, Wong TL, Pozharski E, Molloy JL, Michel SLJ, et al. Crystal structures of human 3-hydroxyanthranilate 3,4-dioxygenase with native and non-native metals bound in the active site. *Acta Crystallogr D Struct Biol.* 2017;73(4):340–8.
 113. Lu Y, Shao M, Wu T. Kynurenine-3-monooxygenase: A new direction for the treatment in different diseases. *Food Sci Nutr.* 2020;8(2):711–9.
 114. Staats Pires A, Tan VX, Heng B, Guillemin GJ, Latini A. Kynurenine and Tetrahydrobiopterin Pathways Crosstalk in Pain Hypersensitivity. *Front Neurosci.* 2020;14(June).
 115. Baxter-Parker G, Chu A, Petocz P, Samman S, Gieseg SP. Simultaneous analysis of neopterin, kynurenine. *Pteridines.* 2019;30:21–32.
 116. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe.* 2018;23(6):716–24.
 117. Ito Y, Saito K, Maruta K, Nakagami Y, Koike T, Oguri Y, et al. Kynurenine concentration of serum was increased by exercise. *Adv Exp Med Biol.* 2000;467:717–22.

118. Aron-Wisnewsky J, Warmbrunn M V., Nieuwdorp M, Clément K. Metabolism and Metabolic Disorders and the Microbiome: The Intestinal Microbiota Associated With Obesity, Lipid Metabolism, and Metabolic Health—Pathophysiology and Therapeutic Strategies. *Gastroenterology*. 2021;160(2):573–99.
119. Rojas IY, Moyer BJ, Ringelberg CS, Wilkins OM, Pooler DB, Ness DB, et al. Kynurenine-Induced Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling in Mice Causes Body Mass Gain, Liver Steatosis, and Hyperglycemia. *Obesity*. 2021;29(2):337–49.
120. Rothhammer V, Quintana FJ. The aryl hydrocarbon receptor: an environmental sensor integrating immune responses in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(3):184–97.
121. Kiluk M, Lewkowicz J, Pawlak D, Tankiewicz-Kwedlo A. Crosstalk between tryptophan metabolism via kynurenine pathway and carbohydrate metabolism in the context of cardio-metabolic risk—review. *J Clin Med*. 2021;10(11).
122. Xu, Can- Xin; Wang, Chun; Zhang ZMi et al. ; Aryl Hydrocarbon Receptor Deficiency Protects Mice From Diet-Induced Adiposity and Metabolic. *Int J Obes*. 2016;39(8):1300–9.
123. Anderson G, Maes M, Berk M. Inflammation-related disorders in the tryptophan catabolite pathway in depression and somatization. 1st ed. Vol. 88, *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. Elsevier Inc.; 2012. 27–48 p.
124. Fallarini S, Magliulo L, Paoletti T, de Lalla C, Lombardi G. Expression of functional GPR35 in human iNKT cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;398(3):420–5.
125. Ma X, Xu L, Alberobello AT, Gavrilova O, Bagattin A, Skarulis M, et al. Celastrol protects against obesity and metabolic dysfunction through activation of a HSF1-PGC1 α transcriptional axis. *Cell Metab*. 2015;22(4):695–708.
126. Allison DJ, Nederveen JP, Snijders T, Bell KE, Kumbhare D, Phillips SM, et al. Exercise training impacts skeletal muscle gene expression related to the kynurenine pathway. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2019;316(3):C444–8.
127. Dong TS, Guan M, Mayer EA, Stains J, Liu C, Jacobs JP, et al. Obesity is associated with a distinct brain-gut microbiome signature that connects *Prevotella* and *Bacteroides* to the brain’s reward center. *Gut Microbes*. 2022;14(1).

128. Zelante T, Iannitti RG, Cunha C, DeLuca A, Giovannini G, Pieraccini G, et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity*. 2013;39(2):372–85.
129. Wlodarska M, Luo C, Kolde R, D’Hennezel E, Annand JW, Heim CE, et al. Indoleacrylic Acid Produced by Commensal *Peptostreptococcus* Species Suppresses Inflammation. *Cell Host Microbe*. 2017;22(1):25-37.e1-e5.
130. Gizard F, Fernandez A, De Vadder F. Interactions between gut microbiota and skeletal muscle. *Nutr Metab Insights*. 2020;13:1–15.
131. Secretaría de Salud. Actividad Física [Internet]. Gobierno de Puebla, Secretaría de Salud. Organización Mundial de la Salud; 2021. p. 5. Available from: http://ss.puebla.gob.mx/images/areas/ninas_y_ninos/actividad-fisica-2.pdf
132. INEGI. Módulo de Práctica Deportiva y Ejercicio Físico [Internet]. 2019. Available from: https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/moprade/def/doc/resultados_moprade_nov_2019.pdf
133. Fuller OK, Whitham M, Mathivanan S, Febbraio MA. The Protective Effect of Exercise in Neurodegenerative Diseases: The Potential Role of Extracellular Vesicles. *Cells*. 2020;9(10):1–26.
134. Slattery K, Bentley D, Coutts AJ. The Role of Oxidative, Inflammatory and Neuroendocrinological Systems During Exercise Stress in Athletes: Implications of Antioxidant Supplementation on Physiological Adaptation During Intensified Physical Training. *Sports Med*. 2015;45(4):453–71.
135. Chorell E, Svensson MB, Moritz T, Antti H. Physical fitness level is reflected by alterations in the human plasma metabolome. *Mol Biosyst*. 2012;8(4):1187–96.
136. Kojda G, Hambrecht R. Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? *Cardiovasc Res*. 2005;67(2):187–97.
137. Hawley JA, Hargreaves M, Joyner MJ, Zierath JR. Integrative biology of exercise. *Cell*. 2014;159(4):738–49.
138. Chow LS, Gerszten RE, Taylor JM, Pedersen BK, van Praag H, Trappe S, et al. Exerkines in health, resilience and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(5):273–89.

139. Magliulo L, Bondi D, Pini N, Marramiero L, Sara E, Filippo D. The wonder exer kines — novel insights : a critical state - of - the - art review. *Mol Cell Biochem.* 2022;477(1):105–13.
140. Knight JA. Review: Physical Inactivity: Associated Diseases and Disorders. *Ann Clin Lab Sci.* 2012;42(3):320–37.
141. Powers SK. Exercise: Teaching myocytes new tricks. *J Appl Physiol* (1985). 2017;123(2):460–72.
142. Dillard CJ, Litov RE, Savin WM, Dumelin EE, Tappel AL. Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1978;45(6):927–32.
143. Sies H. What is Oxidative Stress? In: J.F K, editor. *Oxidative Stress and Vascular Disease.* Boston, MA: Springer; 2000. p. 1–8.
144. Miyazaki H, Oh-ishi S, Ookawara T, Kizaki T, Toshinai K, Ha S, et al. Strenuous endurance training in humans reduces oxidative stress following exhausting exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2001;84(1–2):1–6.
145. Nocella C, Cammisotto V, Pigozzi F, Borrione P, Fossati C, Amico AD, et al. Impairment between Oxidant and Antioxidant Systems: Short- and Long-term Implications for Athletes' Health. *Nutrients.* 2019;11(6):E1353.
146. Fernández J, Da Silva-Grigoletto M, Túnez-Fiñana I. Estrés oxidativo inducido por el ejercicio. *Rev Andal Med Deporte.* 2009;2(1):19–34.
147. Bloomer RJ, Goldfarb AH, Wideman L, McKenzie MJ, Consitt LA. Effects of acute aerobic and anaerobic exercise on blood markers of oxidative stress. *J Strength Cond Res.* 2005;19(2):276–85.
148. Hadžović-Džuvo A, Valjevac A, Lepara O, Pjanić S, Hadžimuratović A, Mekić A. Oxidative stress status in elite athletes engaged in different sport disciplines. *Bosn J Basic Med Sci.* 2014;14(2):56–62.
149. Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Viña J. Moderate exercise is an antioxidant: Upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radic Biol Med.* 2008;44(2):126–31.

150. Huang CJ, Webb HE, Evans RK, McCleod KA, Tangsilsat SE, Kamimori GH, et al. Psychological stress during exercise: Immunoendocrine and oxidative responses. *Exp Biol Med*. 2010;235(12):1498–504.
151. Aguiló A, Tauler P, Fuentespina E, Tur JA, Córdova A, Pons A. Antioxidant response to oxidative stress induced by exhaustive exercise. *Physiol Behav*. 2005;84(1):1–7.
152. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*. 2003;189(1–2):41–54.
153. Banerjee AK, Mandal A, Chanda D, Chakraborti S. Oxidant, antioxidant and physical exercise. *Mol Cell Biochem*. 2003;253:307–12.
154. Quan H, Koltai E, Suzuki K, Aguiar AS, Pinho R, Boldogh I, et al. Exercise, redox system and neurodegenerative diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(10):165778.
155. Knez WL, Jenkins DG, Coombes JS. The effect of an increased training volume on oxidative stress. *Int J Sports Med*. 2014;35(1):8–13.
156. Revan S, Balci ŞS, Pepe H, Kurtoğlu F, Erol AE, Akkuş H. Short duration exhaustive running exercise does not modify lipid hydroperoxide, glutathione peroxidase and catalase. *J Sports Med Phys Fitness*. 2010;50(2):235–40.
157. Pittaluga M, Parisi P, Sabatini S, Ceci R, Caporossi D, Catani MV, et al. Cellular and biochemical parameters of exercise-induced oxidative stress: Relationship with training levels. *Free Radic Res*. 2006;40(6):607–14.
158. Duthie GG, Robertson JD, Maughan RJ, Morrice PC. Blood antioxidant status and erythrocyte lipid peroxidation following distance running. *Arch Biochem Biophys*. 1990;282(1):78–83.
159. Tillmans F, Sharghi R, Noy T, Kähler W, Klapa S, Sartisoehn S, et al. Effect of hyperoxia on the immune status of oxygen divers and endurance athletes. *Free Radic Res*. 2019;53(5):522–34.
160. Petibois C, Cazorla G, Poortmans JR, Déléris G. Biochemical aspects of overtraining in endurance sports: A review. *Sports Med*. 2002;32(13):867–78.
161. McKenzie DC. Markers of Excessive Exercise. *Can J Appl Physiol*. 1999;24(1):66–73.

162. Tanskanen M, Atalay M, Uusitalo A. Altered oxidative stress in overtrained athletes. *J Sports Sci.* 2010;28(3):309–17.
163. Lewis NA, Howatson G, Morton K, Hill J, Pedlar CR. Alterations in Redox Homeostasis in the Elite Endurance Athlete. *Sports Med.* 2015;45(3):379–409.
164. Marques-Aleixo I, Beleza J, Sampaio A, Stevanović J, Coxito P, Gonçalves I, et al. Preventive and Therapeutic Potential of Physical Exercise in Neurodegenerative Diseases. *Antioxid Redox Signal.* 2021;34(8):674–93.
165. Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurol Res.* 2017;39(1):73–82.
166. Schlagheck ML, Walzik D, Joisten N, Koliamitra C, Hardt L, Metcalfe AJ, et al. Cellular immune response to acute exercise: Comparison of endurance and resistance exercise. *Eur J Haematol.* 2020 Jul 1;105(1):75–84.
167. Tauler P, Sureda A, Cases N, Aguiló A, Rodríguez-Marroyo JA, Villa G, et al. Increased lymphocyte antioxidant defences in response to exhaustive exercise do not prevent oxidative damage. *J Nutr Biochem.* 2006;17(10):665–71.
168. Gostner JM, Stonig M. Tryptophan Metabolism and Related Pathways in Psychoneuroimmunology: The Impact of Nutrition and Lifestyle. *Neuropsychobiology.* 2019;79:89–99.
169. Scheffer D da L, Latini A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Oct 1;1866(10).
170. Gabriel H, Schwarz L, Steffens G, Kindermann W. Immunoregulatory hormones, circulating leucocyte and lymphocyte subpopulations before and after endurance exercise of different intensities. *Int J Sports Med.* 1992;13(5):359–66.
171. Peake JM, Neubauer O, Walsh NP, Simpson RJ. Recovery of the immune system after exercise. *J Appl Physiol.* 2017;122(5):1077–87.
172. Proschinger S, Winker M, Joisten N, Bloch W, Palmowski J, Zimmer P. The effect of exercise on regulatory T cells: A systematic review of human and animal studies with future perspectives and methodological recommendations. *Exerc Immunol Rev.* 2021;27(May):142–66.

173. Sureda A, Batle JM, Capó X, Martorell M, Córdova A, Tur JA, et al. Scuba diving induces nitric oxide synthesis and the expression of inflammatory and regulatory genes of the immune response in neutrophils. *Physiol Genomics*. 2014;46(17):647–54.
174. Kirk B, Feehan J, Lombardi G, Duque G. Muscle , Bone , and Fat Crosstalk : the Biological Role of Myokines , Osteokines , and Adipokines. *Curr Osteoporos Rep*. 2020;18:388–400.
175. Arany Z. PGC-1 coactivators and skeletal muscle adaptations in health and disease. *Curr Opin Genet Dev*. 2008;18(5):426–34.
176. Pedersen BK. Physical activity and muscle–brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(7):383–92.
177. Isung J, Granqvist M, Trepici A, Huang J, Schwieler L, Kierkegaard M, et al. Differential effects on blood and cerebrospinal fluid immune protein markers and kynurenine pathway metabolites from aerobic physical exercise in healthy subjects. *Sci Rep*. 2021;11(1):1–13.
178. Millischer V, Erhardt S, Ekblom Ö, Forsell Y, Lavebratt C. Twelve-week physical exercise does not have a long-lasting effect on kynurenines in plasma of depressed patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:967–72.
179. Saran T, Turska M, Kocki T, Zawadka M, Zieliński G, Turski WA, et al. Effect of 4-week physical exercises on tryptophan, kynurenine and kynurenic acid content in human sweat. *Sci Rep*. 2021;11(1):1–7.
180. Janssens GE, Grevendonk L, Perez RZ, Schomakers B V., de Vogel-van den Bosch J, Geurts JMW, et al. Healthy aging and muscle function are positively associated with NAD⁺ abundance in humans. *Nat Aging*. 2022;2(3):254–63.
181. Connell NJ, Grevendonk L, Fealy CE, Moonen-Kornips E, Bruls YMH, Schrauwen-Hinderling VB, et al. NAD⁺-precursor supplementation with L-tryptophan, nicotinic acid, and nicotinamide does not affect mitochondrial function or skeletal muscle function in physically compromised older adults. *J Nutr*. 2021;151(10):2917–31.
182. Singh B, Olds T, Curtis R, Dumuid D, Virgara R, Watson A, et al. Effectiveness of physical activity interventions for improving depression, anxiety and distress: an overview of systematic reviews. *Br J Sports Med*. 2023 Feb 16;

183. Harkin A. Muscling In on Depression. *N Engl J Med*. 2014 Dec 11;371(24):2333–4.
184. Palzer L, Bader JJ, Angel F, Witzel M, Blaser S, McNeil A, et al. Alpha-Amino-Beta-Carboxy-Muconate-Semialdehyde Decarboxylase Controls Dietary Niacin Requirements for NAD⁺ Synthesis. *Cell Rep*. 2018;25(5):1359-1370.e4.
185. Fukuwatari T, Shibata K. Nutritional aspect of tryptophan metabolism. *Int J Tryptophan Res*. 2013;6(SUPPL.1):3–8.
186. Heischmann S, Gano LB, Quinn K, Liang LP, Klepacki J, Christians U, et al. Regulation of kynurenine metabolism by a ketogenic diet. *J Lipid Res*. 2018;59(6):958–66.
187. Deac OM, Mills JL, Shane B, Midttun Ø, Ueland PM, Brosnan JT, et al. Tryptophan catabolism and vitamin B-6 status are affected by gender and lifestyle factors in healthy young adults. *J Nutr*. 2015;145(4):701–7.
188. Tillmann S, Awwad HM, Macpherson CW, Happ DF, Treccani G, Geisel J, et al. The Kynurenine Pathway Is Upregulated by Methyl-deficient Diet and Changes Are Averted by Probiotics. *Mol Nutr Food Res*. 2021;2100078:1–9.
189. Jenny, Marcel; Schroecksnadel, Sebastian; Fuchs D. Testing for Immunomodulatory Properties of Nanoparticles. *J Biomed Nanotechnol*. 2011;7(1):11-12(2).
190. Karlsson T, Strand E, Dierkes J, Drevon CA, Øyen J, Midttun Ø, et al. Associations between intake of fish and n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and plasma metabolites related to the kynurenine pathway in patients with coronary artery disease. *Eur J Nutr*. 2017 Feb 1;56(1):261–72.
191. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT05520437, Effect of Omega-3 Fatty Acids on Kynurenine Metabolism and Mood [Internet]. 2022 [cited 2023 May 29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05520437>
192. Christensen JJ, Bakke SS, Ulven SM, Retterstøl K, Henriksen T, Bollerslev J, et al. Serum Omega-6 Fatty Acids and Immunology-Related Gene Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells: A Cross-Sectional Analysis in Healthy Children. *Mol Nutr Food Res*. 2019 Apr 1;63(7).
193. Lu Y, Li Y, Sun Y, Ma S, Zhang K, Tang X, et al. Differences in energy metabolism and mitochondrial redox status account for the differences in propensity for developing obesity in rats fed on high-fat diet. *Food Sci Nutr*. 2021;9(3):1603–13.

194. Isabel Goñi, Ana Hernández-Galio. Intake of Nutrient and Non-Nutrient Dietary Antioxidants. Contribution of Macromolecular Antioxidant Polyphenols in an Elderly Mediterranean Population. *Nutrients*. 2019 Sep 1;11(9).
195. Banerjee A, Das D, Paul R, Roy S, Bhattacharjee A, Prasad SK, et al. Altered composition of high-lipid diet may generate reactive oxygen species by disturbing the balance of antioxidant and free radicals. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2020 May 1;31(3).
196. Aragno M, Mastrocola R. Dietary sugars and endogenous formation of advanced glycation endproducts: Emerging mechanisms of disease. *Nutrients*. 2017 Apr 14;9(4).
197. Esser C, Rannug A. The aryl hydrocarbon receptor in barrier organ physiology, immunology, and toxicology. *Pharmacol Rev*. 2015;67(2):259–79.
198. Ma T, Cheng Q, Chen C, Luo Z, Feng D. Excessive Activation of NMDA Receptors in the Pathogenesis of Multiple Peripheral Organs via Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress, and Inflammation. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(5):551–69.
199. Schwarcz R, Bruno JP, Muchowski PJ, Wu HQ. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(7):465–77.
200. Moyer BJ, Rojas IY, Kerley-Hamilton JS, Nemani K V., Trask HW, Ringelberg CS, et al. Obesity and fatty liver are prevented by inhibition of the aryl hydrocarbon receptor in both female and male mice. *Nutr Res*. 2017 Aug 1;44:38–50.
201. Barone P. The “Yin” and the “Yang” of the kynurenine pathway: Excitotoxicity and neuroprotection imbalance in stress-induced disorders. *Behavioural Pharmacology*. 2019;30(2 & 3):163–86.
202. Ramirez Ortega D, Ovalle Rodríguez P, Pineda B, González Esquivel DF, Ramos Chávez LA, Vázquez Cervantes GI, et al. Kynurenine Pathway as a New Target of Cognitive Impairment Induced by Lead Toxicity During the Lactation. *Sci Rep*. 2020;10(1):3184.
203. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome - A new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059–62.

204. Instituto Mexicano del Seguro Social. Prescripción de Ejercicios con Plan Terapéutico en el Adulto Evidencias y Recomendaciones [Internet]. 2013. Available from: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>
205. Michael Marfell-Jones TOAS and LELC. ISAK manual, International standards for Anthropometric Assessment. International Society for the Advancement of Kinanthropometry. International Society for the Advancement of Kinanthropometry; 2012.
206. Hernández Rodríguez J, Moncada Espinal OM, Domínguez YA. Utilidad del índice cintura/cadera en la detección del riesgo cardiometabólico en individuos sobrepesos y obesos. *Rev cuba endocrinol.* 2018;29(2):1–16.
207. Widner B, Werner ER, Schennach H, Fuchs D. An HPLC method to determine tryptophan and kynurenine in serum simultaneously. *Adv Exp Med Biol.* 2000;467:827–30.
208. Senft AP, Dalton TP, Shertzer HG. Determining glutathione and glutathione disulfide using the fluorescence probe o-phthalaldehyde. *Anal Biochem.* 2000;280(1):80–6.
209. Ramos-Chávez LA, Rendón-López CRR, Zepeda A, Silva-Adaya D, Del Razo LM, Gonsebatt ME. Neurological effects of inorganic arsenic exposure: Altered cysteine/glutamate transport, NMDA expression and spatial memory impairment. *Front Cell Neurosci.* 2015;9(21):1–12.
210. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:1–31.
211. Snaith RP. Present Use of the Hamilton Depression Rating Scale: Observations on Method of Assessment in Research of Depressive Disorders. *British Journal of Psychiatry.* 1996;168.
212. Burkhardt A, Byers-Connon S, Drake LM, Barnette PL. Working With Elders Who Have Psychiatric Conditions. In: *Occupational Therapy with Elders: Strategies for the COTA: Fourth Edition.* Elsevier; 2019. p. 298–306.
213. Carmin C, Raymond LO. Assessment of Anxiety in Older Adults. In: *Handbook of Assessment in Clinical Gerontology.* Elsevier Inc.; 2010. p. 45–60.

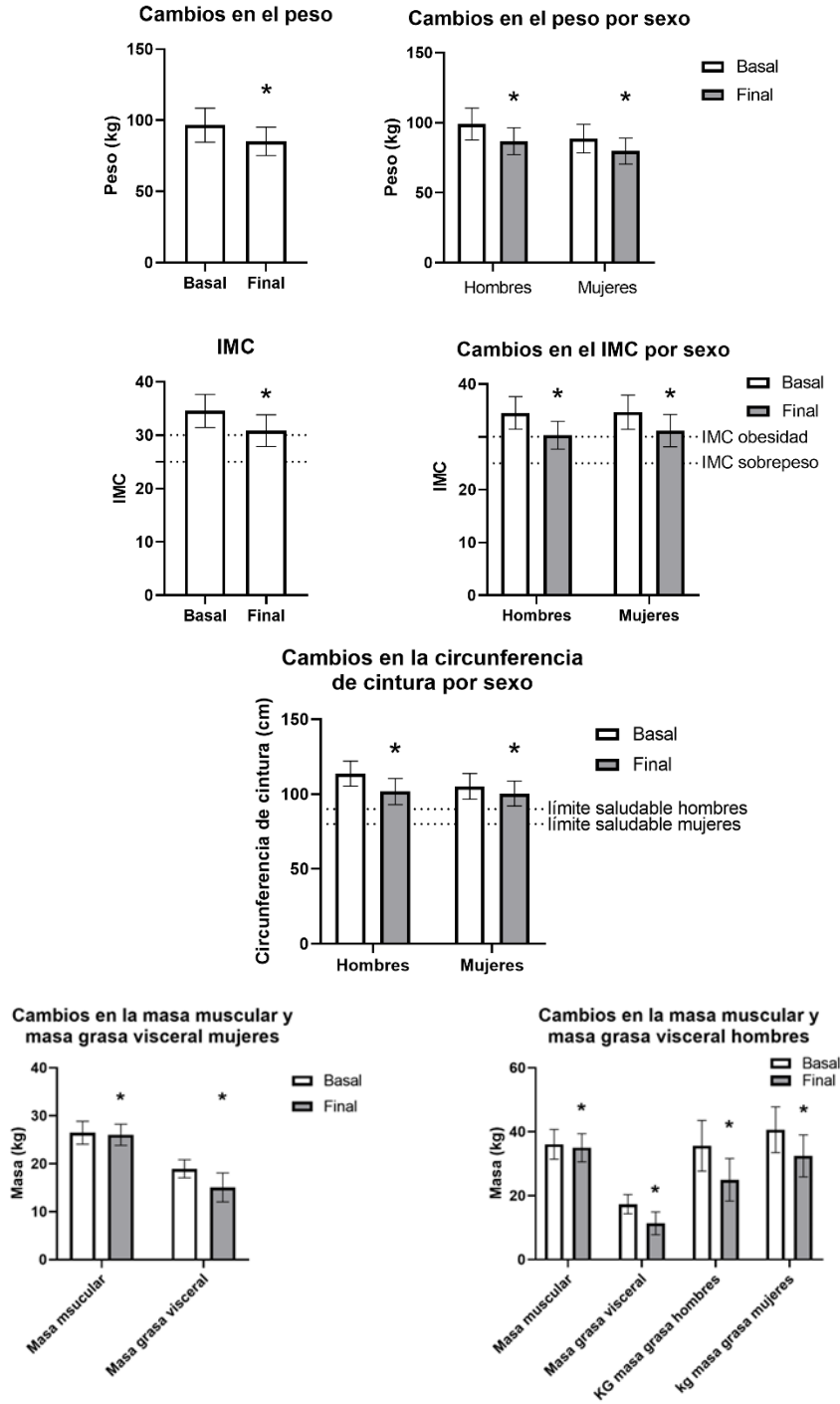
214. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. *N Engl J Med*. 2010 Dec 2;363(23):2211–9.
215. Kratz A, Pesce MA, Basner RC, Einstein AJ, Kratz; A, Pesce; MA, et al. Appendix: Laboratory Values of Clinical Importance. In: *Harrison's Endocrinology*. 2017.
216. Rubio MA, Moreno C, Cabrerizo L. Guidelines for dyslipemias treatment: Adult Treatment Panel III (ATP-III). *Endocrinol Nutr*. 2004;51(5):254–65.
217. Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-Reactive Protein to Abdominal Adiposity. Vol. 106, *American Journal of Cardiology*. 2010. p. 56–61.
218. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity & inflammation: The linking mechanism & the complications. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):851–63.
219. Hammond K, Janes DN. The effects of increased protein intake on kidney size and function. *J Exp Biol*. 1998;201:20812090.
220. Brockman NK, Sigal RJ, Kenny GP, Riddell MC, Perkins BA, Yardley JE. Sex-Related Differences in Blood Glucose Responses to Resistance Exercise in Adults With Type 1 Diabetes: A Secondary Data Analysis. *Can J Diabetes*. 2020 Apr 1;44(3):267-273.e1.
221. Tomiyama AJ, Mann T, Vinas D, Hunger JM, Dejager J, Taylor SE. Low calorie dieting increases cortisol. *Psychosom Med*. 2010 May;72(4):357–64.
222. Epel E, Lapidus R, McEwen B, Brownell K. Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior. *Psychoneuroendocrinology*. 2001;26:37–49.
223. Napoleão A, Fernandes L, Miranda C, Marum AP. Effects of calorie restriction on health span and insulin resistance: classic calorie restriction diet vs. Ketosis-inducing diet. *Nutrients*. 2021 Apr 1;13(4).
224. Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, Glucose Transport, and Insulin Sensitivity. *Annu Rev Med*. 1998;49:235–61.
225. Cherkas A, Golota S. An intermittent exhaustion of the pool of glycogen in the human organism as a simple universal health promoting mechanism. *Med Hypotheses*. 2014 Mar;82(3):387–9.

226. Kelly DM, Jones TH. Testosterone and obesity. *Obes Rev.* 2015 Jul 1;16(7):581–606.
227. Palmisano BT, Zhu L, Eckel RH, Stafford JM. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Mol Metab.* 2018 Sep 1;15:45–55.
228. Deac OM, Mills JL, Shane B, Middtun Ø, Ueland PM, Brosnan JT, et al. Tryptophan catabolism and vitamin B-6 status are affected by gender and lifestyle factors in healthy young adults. *J Nutr.* 2015;145(4):701–7.
229. Sapp RM, Evans WS, Eagan LE, Chesney CA, Prior SJ, Ranadive SM, et al. The effects of moderate and high intensity exercise on circulating markers of endothelial integrity and activation in young, healthy men. *J Appl Physiol (1985).* 2019;(301).
230. Elokda AS, Nielsen DH. Effects of exercise training on the glutathione antioxidant system. *Eur J Prev Cardiol.* 2007;14:630–7.
231. Minich DM, Brown BI. A review of dietary (Phyto)nutrients for glutathione support. *Nutrients.* 2019 Sep 1;11(9).
232. Goutzourelas N, Orfanou M, Charizanis I, Leon G, Spandidos DA, Kouretas D. Gsh levels affect weight loss in individuals with metabolic syndrome and obesity following dietary therapy. *Exp Ther Med.* 2018 Aug 1;16(2):635–42.
233. Frasier CR, Moukdar F, Patel HD, Sloan RC, Stewart LM, Alleman RJ, et al. Redox-dependent increases in glutathione reductase and exercise preconditioning: Role of NADPH oxidase and mitochondria. *Cardiovasc Res.* 2013 Apr 1;98(1):47–55.
234. Medina-Vera I, Gómez-De-regil L, Gutiérrez-Solis AL, Lugo R, Guevara-Cruz M, Pedraza-Chaverri J, et al. Dietary strategies by foods with antioxidant effect on nutritional management of dyslipidemias: A systematic review. *Antioxidants.* 2021 Feb 1;10(2):1–19.
235. Goldstein D. J. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992;16(6):397–415.
236. Swift DL, McGee JE, Earnest CP, Carlisle E, Nygard M, Johannsen NM. The Effects of Exercise and Physical Activity on Weight Loss and Maintenance. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018 Jul 1;61(2):206–13.
237. Mika A, Macaluso F, Barone R, Di Felice V, Sledzinski T. Effect of exercise on fatty acid metabolism and adipokine secretion in adipose tissue. *Front Physiol.* 2019;10(26).

238. Luppino FS, De Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BWJH, et al. Overweight, Obesity, and Depression A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(3):220–9.
239. Boschloo L, Reeuwijk KG, Schoevers RA, Penninx BWJH. The impact of lifestyle factors on the 2-year course of depressive and/or anxiety disorders. *J Affect Disord*. 2014 Apr 20;159:73–9.
240. Arnone D, Saraykar S, Salem H, Teixeira AL, Dantzer R, Selvaraj S. Role of Kynurenine pathway and its metabolites in mood disorders: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Sep 1;92:477–85.

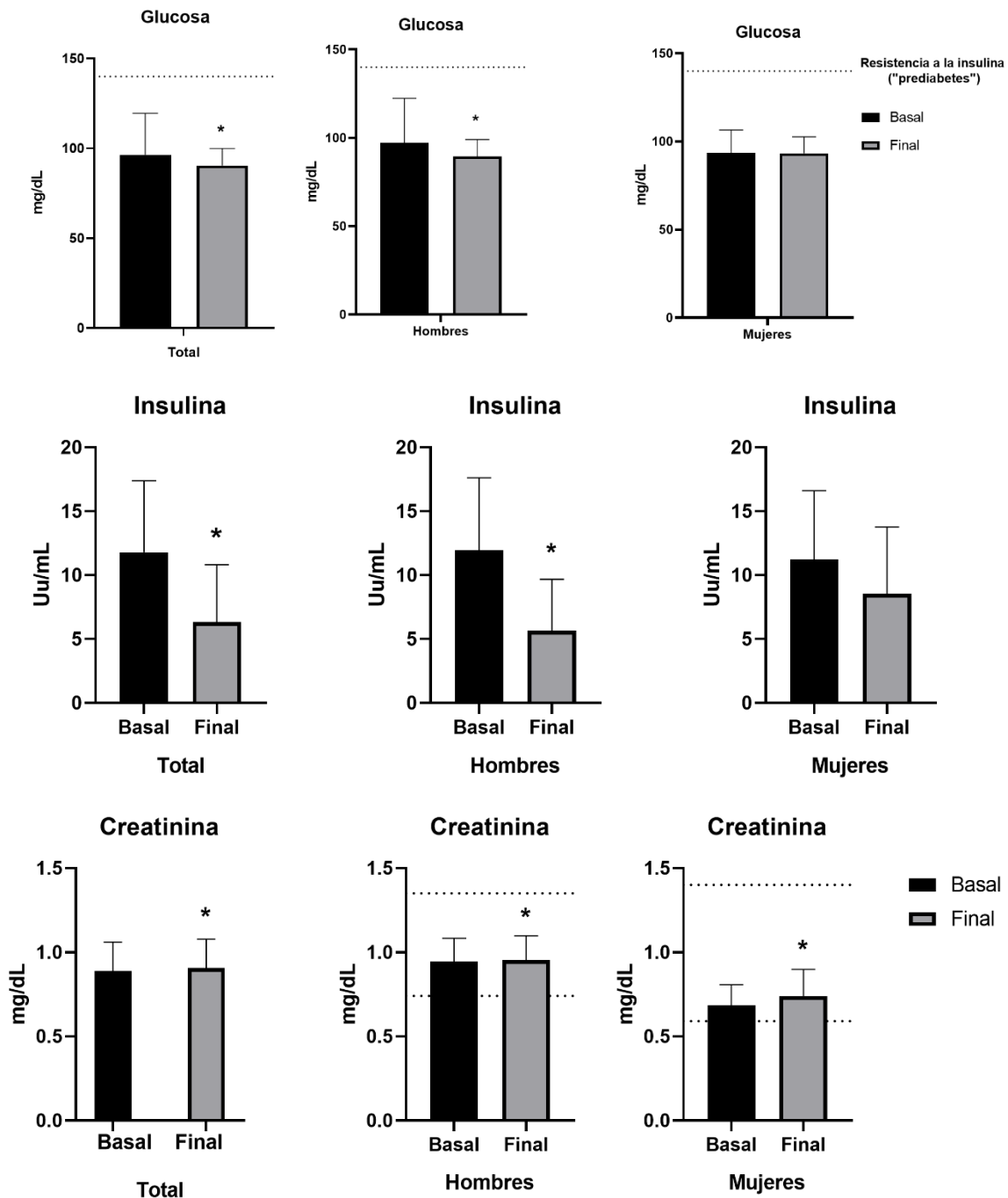
13. Anexos. Cambios en la composición corporal y parámetros bioquímicos

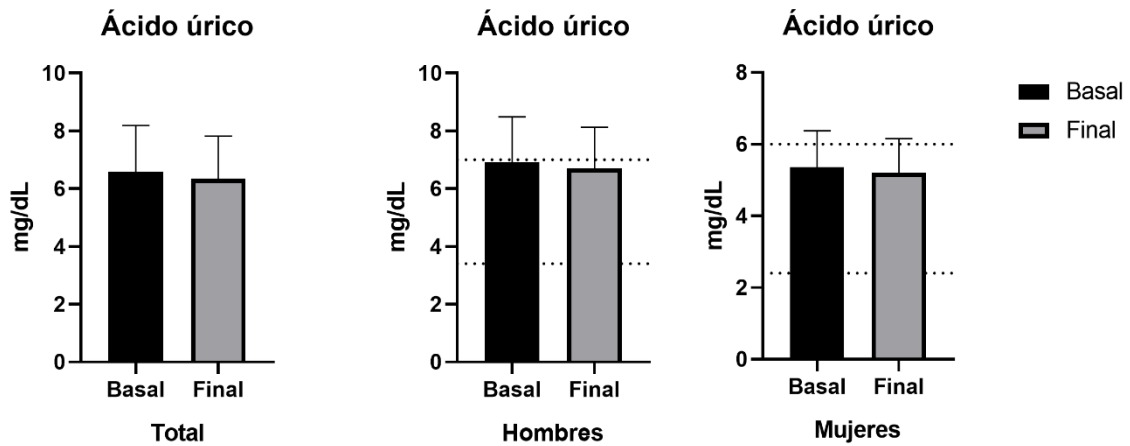
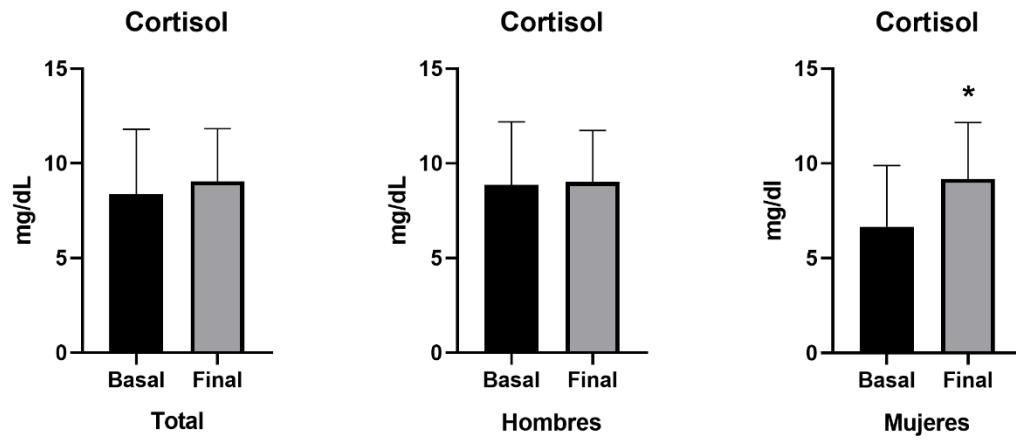
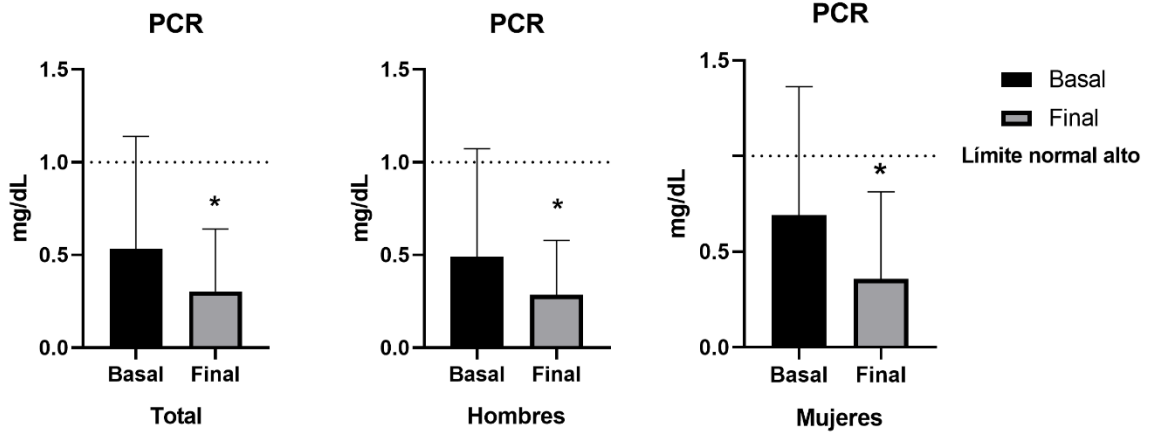
Anexo 1. Cambios en la composición corporal

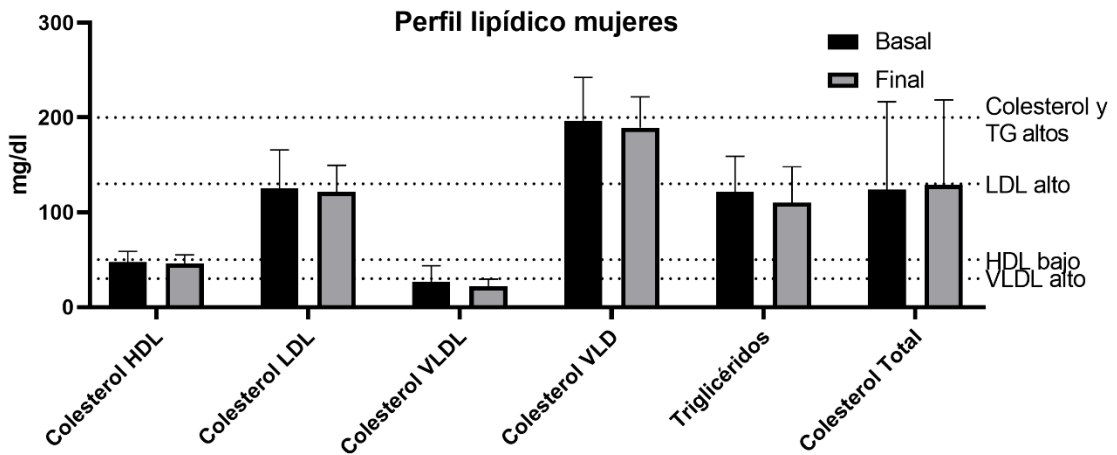
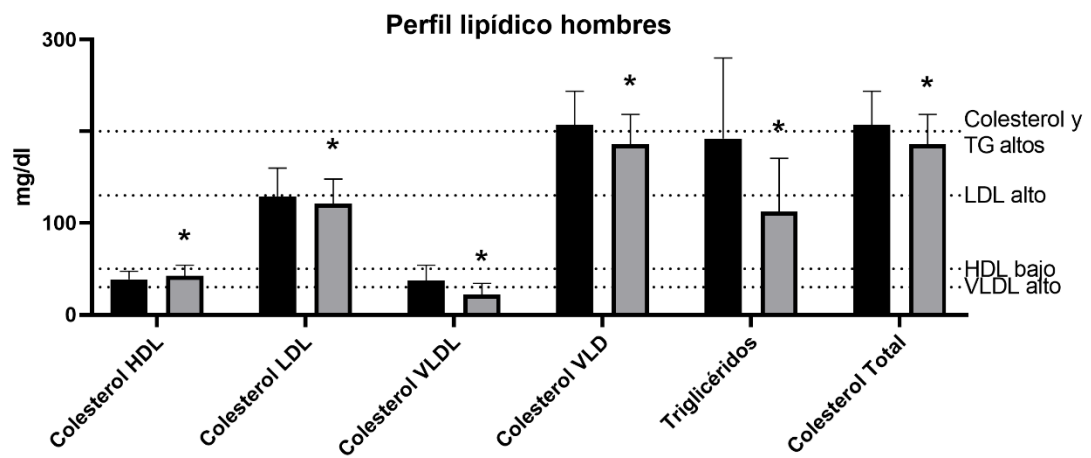
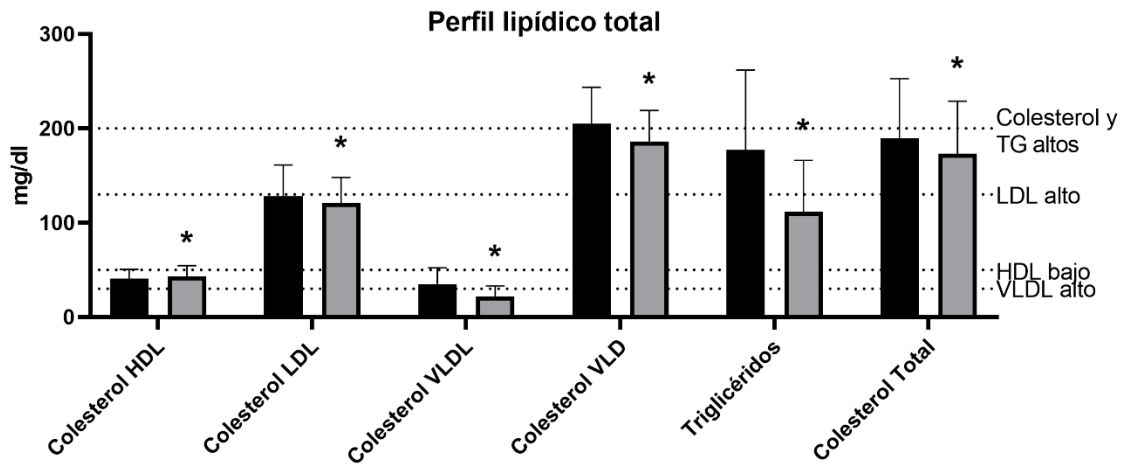


Pruebas de T para muestras relacionadas. Se comparan las medias \pm DE. Las pruebas de consideraron estadísticamente significativas cuando $p \leq 0.05$.

Anexo 2. Cambios en los parámetros bioquímicos







Pruebas de T para muestras relacionadas. Se comparan las medias \pm desviación estándar. Las pruebas de consideraron estadísticamente significativas cuando $p \leq 0.05$.