

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA



Casa abierta al tiempo

UNIDAD IZTAPALAPA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

POSGRADO EN BIOLOGÍA EXPERIMENTAL

Efecto del consumo crónico de una dieta hipercalórica sobre el estado inflamatorio y su relación con el deterioro cognitivo y el establecimiento de la senescencia en ratas Wistar hembras de mediana edad

TESIS

Que para obtener el grado de
Doctora en Biología Experimental

P R E S E N T A

M. en B.E. Verónica Salas Venegas

Directora: **Dra. Norma Edith López Díaz Guerrero**

Asesoras: **Dra. Mina Königsberg Fainstein**

Dra. Anahí Chavarría Krauser

Jurado

Presidenta: **Dra. Beatriz Gómez González**

Secretaria: **Dra. Adriana Alarcón Aguilar**

Vocal: **Dr. Julio César Almanza Pérez**

Vocal: **Dra. Anahí Chavarría Krauser**

Iztapalapa, Ciudad de México a 09 de octubre de 2023

El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio de Bioenergética y Envejecimiento Celular del Departamento de Ciencias de la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, en la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa y en el Laboratorio de Neuroinmunología de la Unidad de Investigación en Medicina Experimental de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

El Programa de Doctorado en Biología Experimental de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACYT, registro 001482, en el Nivel Consolidado, y cuenta con apoyo del mismo Consejo, clave DAFCYT-2003IDPTNNN0020.

Número de registro de la beca otorgada por CONACYT:615854

MIEMBROS DEL JURADO

El jurado designado por la Comisión Académica del Posgrado en Biología Experimental de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana aprobó la tesis titulada **"Efecto del consumo crónico de una dieta hipercalórica sobre el estado inflamatorio y su relación con el deterioro cognitivo y el establecimiento de la senescencia en ratas Wistar hembras de mediana edad"** que presentó **Verónica Salas Venegas** el día 09 de octubre del año 2023.

Presidenta: Dra. Beatriz Gómez Gonzalez

Departamento de Biología de la Reproducción

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa



Secretaria: Dra. Adriana Alarcón Aguilar

Departamento de Ciencias Biológicas y de la Salud

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa



Vocal: Dra. Anahí Chavarría Krauser.

Unidad de Investigación en Medicina Experimental.

Hospital de General de México "Luis Eduardo Liceaga".

Universidad Nacional Autónoma de México



Vocal: Dr. Julio César Almanza Pérez

Departamento de Ciencias Biológicas y de la Salud

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa



Comité tutorial

Directora de tesis: Dra. Norma Edith López Díaz Guerrero

Profesor Titular C, Departamento de Ciencias de la Salud

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa

norm@xanum.uam.mx

Asesora interna: Dra. Mina Königsberg Fainstein

Profesor Titular C, Departamento de Ciencias de la Salud

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa

mkf@xanum.uam.mx

Asesora externa: Dra. Anahí Chavarría Krauser

Profesor Titular B, Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Hospital de General de México “Luis Eduardo Liceaga”. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

anahi.chavarria@facmed.unam.mx

Agradecimientos:

A mis papás por su amor, apoyo incondicional, y consejos. Siempre están en mi mente y corazón como una guía.

A la doctora Norma por todo su apoyo durante todos estos años, por su amabilidad y ese humanismo que la caracteriza, por siempre tener una palabra para animarme, por compartirme de sus valiosos conocimientos.

A la doctora Mina por abrirme las puertas de su laboratorio, por los recursos brindados para la realización de este proyecto y sus valiosas aportaciones. Siempre recordaré que ese fue el primer laboratorio que conocí cuando comencé con mi formación universitaria.

A la Doctora Anahí por recibirme en su laboratorio en el momento más crítico de la pandemia y poder dar continuidad a los experimentos, por sus observaciones y sugerencias.

Dicen que las penas compartidas valen la mitad y por supuesto que las buenas noticias lo hacen por partida doble, porque somos lo que hacemos, no lo que decimos que vamos a hacer. Roberto y Ulises gracias por todo el tiempo compartido.

A mis amigos y compañeros del laboratorio Pamela, Samael y Fanny por hacer los días más amenos con su buen humor y apoyo.

A todos los que de alguna manera participaron e hicieron posible la realización de este proyecto, porque la ciencia es un trabajo cuyo éxito solo se logra haciéndolo en equipo.

Resumen

La acumulación excesiva de grasa en los organismos genera sobrepeso y obesidad, los cuales se han convertido en un problema de salud a nivel mundial con mayor prevalencia en mujeres. Además de que aumentan el riesgo de desarrollar distintas enfermedades crónicas. En la obesidad y el sobrepeso hay una producción de diversas moléculas proinflamatorias que provoca el establecimiento de una inflamación crónica de bajo grado, afectando el funcionamiento de diferentes órganos y sistemas. En este trabajo analizamos la asociación entre la inflamación periférica relacionada con la obesidad y los cambios observados en la fisiología del sistema nervioso central (SNC), como la neuroinflamación y el establecimiento de la senescencia celular. Dado que algunos estudios han demostrado un aumento de las células senescentes durante el envejecimiento, la obesidad y las enfermedades neurodegenerativas, propusimos a la senescencia celular como participante en el deterioro cognitivo.

Se midió el estado inflamatorio sistémico (suero) y en SNC (corteza e hipocampo) de ratas Wistar hembras de 6 y 13 meses de edad alimentadas con una dieta hipercalórica. La memoria se evaluó mediante la prueba de reconocimiento de objetos novedosos (RON) y también se determinó la presencia de marcadores senescentes. Nuestros datos sugieren que la inflamación sistémica generada por la obesidad induce un estado neuroinflamatorio en regiones cerebrales involucradas en el aprendizaje y la memoria, evidenciado por una disminución en el índice de reconocimiento en la prueba RON acompañado de un incremento en la expresión de marcadores de

senescencia, que corrobora la participación de la senescencia en las consecuencias negativas de la obesidad en la cognición y enfermedades neurodegenerativas.

Abstract

The excessive accumulation of fat in the organisms generates overweight and obesity, a global health problem with a higher prevalence in women, which increases the risk of various chronic diseases. In obesity and overweight, various pro-inflammatory molecules are produced, causing low-grade chronic inflammation, that affect the function of different organs and systems. Here, we analyzed how obesity-related peripheral inflammation can affect central nervous system (CNS) physiology, generate neuroinflammation, and promote the establishment of cellular senescence. Since some studies have shown an increase in senescent cells during aging, obesity, and neurodegenerative diseases, we proposed cellular senescence as a participant in cognitive deficit.

The systemic (serum) and CNS (cortex and hippocampus) inflammatory status of 6 and 13-month-old female Wistar rats fed with a hypercaloric diet was measured. Memory was assessed using the Novel Object Recognition (NOR) test, and the presence of senescent markers was also measured. Our data suggest that the systemic inflammation generated by obesity induces a neuroinflammatory state in brain regions involved in learning and memory, evidenced by a decrease in the recognition index in the NOR test accompanied by an increase in the expression of senescence markers. We, therefore, propose that senescence plays a role in mediating the adverse effects of obesity on cognition and neurodegenerative diseases.

Índice

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Obesidad.....	1
1.1.1 Definición y prevalencia	1
1.1.2 Implicaciones de la obesidad en la salud	2
1.1.3 Inflamación crónica de bajo grado asociada a la obesidad	2
1.2 Neuroinflamación	5
1.2.1 Astrocitos, funciones y activación durante la obesidad	6
1.2.2 Microglía función y activación durante la obesidad.....	7
1.2.3 Neuronas funciones y cambios asociados a la obesidad	9
1.2.4 Pericitos funciones y activación durante la obesidad	10
1.3 Cambios en la permeabilidad de la BHE durante la obesidad	11
1.4 Implicaciones de la obesidad en la secreción de los factores neurotróficos.....	14
1.5 La obesidad conduce al deterioro cognitivo	15
1.6 Obesidad y senescencia.....	16
1.6.1 Senescencia celular	16
1.6.2 Fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP)	18
1.6.3 Biomarcadores asociados a la senescencia celular	19
1.6.3.1 Actividad de la enzima β -galactosidasa.....	19
1.6.3.2 Inhibidores del ciclo celular	21
1.6.3.2.1 Daño al ADN.....	22
1.7 Importancia de la realización de estudios en hembras	23
2. ANTECEDENTES	24
3. JUSTIFICACIÓN	25
4. HIPÓTESIS	25
5. OBJETIVO GENERAL	26
5.1 OBJETIVOS PARTICULARES.....	26
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
6.1 Animales	26
6.2 Grupos experimentales.....	27
6.3 Dietas	28
6.4 Determinación de parámetros morfométricos	29
6.5 Determinación de parámetros bioquímicos.....	29

6.6 Preparación de muestras para el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ensayo ELISA) y Western blot	30
6.7 Ensayo de ELISA para detección de niveles de citocinas y BDNF	30
6.8 Prueba de reconocimiento de objetos novedosos (RON)	32
6.9 Western Blot	33
6.10 Tejidos para preparaciones histológicas.....	33
6.11 Ensayo de actividad de la enzima β -galactosidasa asociada a la senescencia (SA- β -gal)	34
6.12 Análisis estadístico	35
7. RESULTADOS	35
7.1 Evaluación de parámetros morfométricos.....	35
7.2 Consumo de agua y alimento.....	38
7.3 Parámetros bioquímicos.....	39
7.4 Perfil inflamatorio	41
7.4.1 Perfil inflamatorio sérico.....	41
7.4.2 Perfil inflamatorio en el SNC.....	44
7.4.2.1 Perfil inflamatorio de la corteza cerebral	44
7.4.2.2 Perfil inflamatorio del hipocampo.....	46
7.5 Factor Neurotrófico Derivado de Cerebro (BDNF).....	47
7.6 Evaluación de la memoria	49
7.6.1 Prueba de Reconocimiento de Objetos Novedosos (RON)	49
7.7 Evaluación de marcadores de senescencia.....	50
7.7.1 Enzima β -galactosidasa lisosómica (GLB).....	51
7.7.2 p21.....	51
7.7.3 γ H2AX	52
7.8 Ensayo de la actividad de la enzima β galactosidasa lisosómica (SA- β -gal)	54
8. DISCUSIÓN	56
9. CONCLUSIONES.....	65
10. PERSPECTIVAS	66
11 REFERENCIAS	67

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Obesidad

1.1.1 Definición y prevalencia

El sobrepeso y la obesidad son condiciones de origen multifactorial con interacciones complejas entre factores fisiológicos, ambientales y socioculturales (Cooper et al., 2021) y son definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. La prevalencia de la obesidad a nivel mundial es mayor en mujeres (15%) que en hombres (11%) (OMS, 2023). Según datos proporcionados por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en 2022(ENSANUT), en México, la prevalencia de obesidad en adultos es de 36.9% y la prevalencia de sobrepeso es 38.3% y la posibilidad de presentar obesidad es 45% mayor en mujeres que en hombres (Campos-Nonato et al., 2023).

Para el diagnóstico del sobrepeso y la obesidad la OMS propone el uso del índice de masa corporal (IMC). El IMC se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos entre el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). Según los criterios de la OMS el Sobrepeso se considera cuando una persona presenta un $\text{IMC} \geq 25$ y la Obesidad: cuando la persona presenta un $\text{IMC} \geq 30$.

Además la cantidad de grasa corporal se puede medir de varias formas. Los métodos comunes para explorar los niveles de adiposidad incluyen además del IMC, la circunferencia de la cintura, los pliegues cutáneos, el análisis de impedancia bioeléctrica, la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), la tomografía

computarizada (CT) y la resonancia magnética (MRI). Cada método de evaluación de la grasa corporal tiene sus ventajas y desventajas, sin embargo, la combinación de estos permite una evaluación certera del estado nutricional de los individuos (Kim, 2016).

1.1.2 Implicaciones de la obesidad en la salud

La obesidad y el envejecimiento son los factores de riesgo más importantes para el deterioro de la salud (Bustami et al., 2021). La obesidad incrementa la morbilidad y la mortalidad a través de su contribución con el desarrollo de diferentes enfermedades crónicas como padecimientos cardiovasculares, diabetes, cáncer, enfermedades hepáticas y renales, apnea del sueño y depresión (Pi-Sunyer, 2009). Estudios recientes demuestran que además de los cambios patológicos y las enfermedades metabólicas asociadas con la obesidad y la existencia de una relación con el deterioro cognitivo y el desarrollo de demencias, por ejemplo la prevalencia de deterioro cognitivo en personas con obesidad es de hasta un 21.8% en algunas poblaciones (Xing et al., 2022; Karunathilaka et al., 2021).

1.1.3 Inflamación crónica de bajo grado asociada a la obesidad

Actualmente existe evidencia de que la obesidad está relacionada con un estado de inflamación crónica de bajo grado. Las personas con sobrepeso u obesidad tienen niveles séricos alterados de citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la proteína C reactiva (PCR), las interleucinas 6 y 18 (IL-6, IL-18), la resistina y visfatina, entre otras, debido a que la cantidad de grasa corporal está

fuertemente correlacionada con dichos marcadores inflamatorios (Khanna et al., 2022).

Esto se debe a que el tejido adiposo blanco tiene la capacidad de adaptarse rápidamente tanto a la privación como al exceso de nutrientes. En condiciones de peso normal se mantiene un ambiente antiinflamatorio mediante la producción de IL-10, IL-4, IL-5 e IL-13. Estas citocinas antiinflamatorias promueven la polarización de los macrófagos a un fenotipo M2 o antiinflamatorios en el tejido adiposo (Ghazarian et al., 2015).

Sin embargo durante el sobrepeso y la obesidad los preadipocitos se diferencian a adipocitos y estos aumentan de tamaño, lo que lleva a una mayor capacidad de almacenamiento de lípidos en su interior (hipertrofia) como se observa en la Figura 1. Durante la obesidad el tejido adiposo se expande para almacenar el exceso de ingesta energética. La hiperplasia (aumento del número de células) y la hipertrofia (aumento del tamaño de las células) son dos posibles mecanismos de crecimiento del tejido adiposo (Jo et al., 2009). La expansión del tejido blanco adiposo está acompañada de cambios en la secreción de citocinas y quimiocinas, hipoxia, muerte celular, así como infiltración de células inmunitarias y desregulación del metabolismo. La hipertrofia de adipocitos genera cambios en el secretoma adiposo (Osborn y Olefsky, 2012), ya que los adipocitos hipertróficos pueden secretar una variedad de moléculas, como IL-6, proteína quimioatrayente de monocitos (MCP)-1, TNF- α , leptina y adiponectina (McArdle et al., 2013).

A la inflamación crónica de bajo grado relacionada con la obesidad y las subsiguientes alteraciones que se presentan en el metabolismo se le ha denominado "metainflamación" (Kawai et al., 2021). La metainflamación se acompaña de cambios inmunitarios, debido a que los macrófagos residentes en el tejido adiposo se acumulan y representan hasta el 40-50% de toda la población de células. Además con el síndrome metabólico, se presentan afecciones como presión arterial alta, exceso de grasa corporal alrededor de la cintura, niveles altos de azúcar en la sangre, niveles altos de colesterol o triglicéridos séricos y niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y colesterol elevado. El síndrome metabólico se caracteriza por la metainflamación presente en todos los tejidos involucrados en la homeostasis energética, incluido el tejido adiposo, los islotes pancreáticos y el hígado (Russo et al., 2021).

El perfil de células inmunes durante la obesidad se altera a un estado proinflamatorio. Debido a que los mediadores inflamatorios promueven la polarización de los macrófagos al fenotipo M1 o proinflamatorio y la liberación de citoquinas IL-1 β , IL-6 y TNF- α , los cuales alteran vías de señalización generando una gran variedad de respuestas como el reclutamiento de monocitos circulantes (Guillemot-Legris y Muccioli, 2017; Hildebrandt et al., 2023).

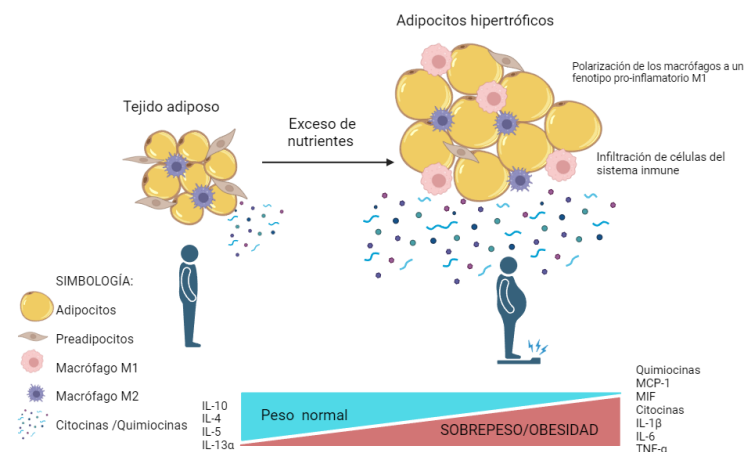


FIGURA 1. Cambios en el tejido adiposo durante la obesidad. El exceso de nutrientes genera la expansión adiposa a través de la hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos, los cuales acumulan lípidos en su interior, incrementando su tamaño lo que resulta en la secreción de diversas moléculas como citocinas y quimiocinas. Tales mediadores inflamatorios promueven la atracción e infiltración de células del sistema inmune al tejido adiposo y la polarización de los macrófagos a un fenotipo M1. Figura realizada con BioRender.

1.2 Neuroinflamación

La obesidad se relaciona con diferentes cambios fisiopatológicos que tienen el potencial de impactar negativamente en el cerebro. La obesidad se asocia con inflamación de bajo grado en los tejidos periféricos y la circulación. La evidencia acumulada sugiere que la obesidad también produce en el cerebro (Miller y Spencer, 2014).

La neuroinflamación inducida por la obesidad se ha relacionado con cambios en la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE). Las alteraciones en la BHE generan una serie de cambios como la extravasación de células del sistema inmunitario

(leucocitos), que a su vez puede propiciar la entrada potencial de patógenos y toxinas al SNC que estimula las respuestas inflamatorias y genera un ciclo vicioso (Schmitt y Gaspar, 2023).

En respuesta a los cambios en los niveles de mediadores periféricos (citocinas, ácidos grasos, insulina, etc.), así como a la pérdida de la integridad de la BHE durante la obesidad varios tipos de células en el SNC experimentan cambios fenotípicos que conducen a su activación (Guillemot-Legris y Muccioli, 2017)

1.2.1 Astrocitos, funciones y activación durante la obesidad

Los astrocitos son el tipo de célula glial de mayor abundancia en el SNC, forman parte de la BHE, regulan el flujo sanguíneo y transportan diferentes compuestos incluidos los nutrientes. Además, tienen una participación en la sinapsis, protegen a las neuronas del estrés oxidativo/nitrosativo debido al alto nivel de expresión y actividad de las enzimas antioxidantes (Yu et al., 2022). Los astrocitos también liberan citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, así como factores tróficos, por ejemplo el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Alexaki, 2021). Por todo esto, los astrocitos regulan la transmisión sináptica, la sinaptogénesis, la diferenciación y proliferación neuronal, y modulan las vías moleculares subyacentes a las funciones cognitivas y el comportamiento (Obara-Michlewska, 2022).

Muchos estudios han revelado que los astrocitos se activan en condiciones neuroinflamatorias crónicas, como la enfermedad de Alzheimer, la depresión y la obesidad en un proceso denominado gliosis (Yu et al., 2022).

El consumo excesivo crónico de nutrientes aumenta los niveles de grasa periférica, así como los ácidos grasos libres del plasma al cerebro (Sa et al., 2022). Se ha encontrado que los altos niveles de ácidos grasos libres saturados circulantes activan la señalización inflamatoria en astrocitos que resulta en su activación. Los astrocitos reactivos presentan una mayor expresión de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y citocinas/quimiocinas inflamatorias, como TNF α , IL-1 β , IL-6 y MCP-1 (Hee-Lee et al., 2021).

Diferentes estudios muestran que existe una actividad neuronal anormal y reactivación de astrocitos en pacientes deprimidos y modelos animales de obesidad, y que un régimen de ejercicio, el control de la nutrición, la pérdida de peso y la inhibición de la astrogliosis revierten el deterioro cognitivo inducido por una dieta alta en grasas (Beutler et al., 2020; Sa et al., 2022).

1.2.2 Microglía función y activación durante la obesidad

La microglía son las células inmunitarias residentes del SNC. Se caracteriza por su capacidad fagocítica dentro del SNC, contribuye significativamente a la eliminación de las células apoptóticas y los desechos celulares. Su función es necesaria para una adecuada resolución del proceso inflamatorio, así como la reparación y mantenimiento de la homeostasis tisular (Galloway et al., 2019).

La microglía tiene diversas funciones entre las que destacan la poda sináptica durante el desarrollo embrionario y en la edad adulta (Prinz et al., 2019). Además, la microglía brinda apoyo trófico a sus células vecinas mediante la secreción de factores

neurotróficos, incluido el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) y el BDNF, lo que permite regular la función neuronal y la formación de sinapsis (Alexaki, 2021).

La microglía se caracteriza por presentar procesos largos que se expanden y retraen continuamente para sensor su entorno. Al detectar una lesión, la microglía dirige sus procesos hacia la lesión y desencadena respuestas inflamatorias que permiten la resolución de la lesión o infección, dando como resultado la activación de la microglía (Prinz et al., 2019). Los cambios morfológicos relevantes se caracterizan por la retracción de sus procesos dando como resultado una apariencia ameboidea, que se conoce como distrofia microglial y se caracteriza por la formación y fragmentación de esferoides (Savage et al., 2019).

La microglía activada puede secretar diversas moléculas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF α e interferón gamma (INF γ) (Ramírez-Carreto et al., 2023). Las citocinas producidas por la microglía perpetúan el estímulo inflamatorio debido a que algunas moléculas, como el TNF- α , inducen su propia producción, así como la expresión de IL-1 β , IL-6 (Kuno et al., 2005). La microglía activada tiene una capacidad de autorrenovación reducida y tiende a desarrollar un fenotipo senescente (Streit, 2006). La microglía senescente muestra una mayor expresión de p16 y se encuentra abundantemente en patologías neurodegenerativas, mientras que su eliminación previene la gliosis (Bussian et al., 2018).

Un aspecto interesante es que microglía en un entorno proinflamatorio puede activarse a través de un fenómeno conocido como "priming", lo que significa que muestra una

mayor expresión de factores inflamatorios y moléculas de presentación de antígenos y genera una respuesta inflamatoria exagerada ante los estímulos (Perry y Holmes, 2014). Múltiples estudios evidencian cambios morfológicos en la microglía después de alimentar animales con dietas altas en grasa, además de la activación de genes como CX3CR1, NLRP3 e IL-1 β en el hipocampo e incremento en la secreción de IL-1 β y TNF- α ; lo que se correlaciona con cambios en así en la conducta como la depresión y comportamientos similares a la ansiedad (Butler et al. 2020; Vinuesa et al. 2019; Ogrodnik et al., 2021). Estos estudios sugieren que las células de microglía también podrían activarse a través del “priming” por la obesidad (Ramírez- Carreto et al., 2023).

Los cambios en la microglía promueven la neuroinflamación, pues además de mantener su propia activación inflamatoria pueden inducir la respuesta inflamatoria en otros tipos celulares como los astrocitos. Se ha observado que el TNF α o la IL-1 α derivados de la microglía promueven la activación inflamatoria de un subconjunto de astrocitos, cambiando su fenotipo hacia astrocitos A1. Los astrocitos A1 pierden su capacidad para promover la formación o función de sinapsis, muestran una disminución en la capacidad fagocítica y ejercen efectos neurotóxicos. Los astrocitos A1 abundan en los cerebros de pacientes con enfermedades neurodegenerativas (Alexaki, 2021).

1.2.3 Neuronas funciones y cambios asociados a la obesidad

Las neuronas son un tipo celular que se caracteriza por su capacidad de recibir y transmitir información. Las neuronas poseen una morfología con largos procesos llamados dendritas que se extienden desde el cuerpo celular o soma y son las

encargadas de recibir señales aferentes. Los axones transportan señales eferentes, terminan en un botón en el que se encuentran los neurotransmisores y neuromoduladores que debido a la conversión de la señal eléctrica en una señal química que después será eléctrica otra vez conocida como sinapsis (Ludwig et al., 2017)

La neurodegeneración se asocia con la obesidad, se ha observado que las personas con obesidad presentan un riesgo mayor de desarrollar deterioro cognitivo y atrofia en regiones del cerebro como la corteza frontal y el hipocampo (Andrade et al., 2023). Además, se han descrito procesos neurodegenerativos así como deterioro cognitivo en modelos de obesidad. Sin embargo, la asociación entre la obesidad y las alteraciones en el número de células cerebrales aún no está clara, se ha propuesto que la neuroinflamación puede conducir a la apoptosis (Fricker et al., 2018). Este mecanismo fisiológico básico es un proceso altamente regulado de muerte celular que contribuye al mantenimiento de la homeostasis. La falta de regulación de la apoptosis juega un papel clave en la etiología y/o progresión de muchas patologías (Gómez-Apo et al., 2021)

1.2.4 Pericitos funciones y activación durante la obesidad

Los pericitos son células largas que poseen prolongaciones que rodean a los vasos sanguíneos de pequeño diámetro, arteriolas, capilares y vénulas. Están completamente incrustados en la membrana basal y estrechamente vinculados al endotelio a través de uniones comunicantes (Pieper et al., 2013). Los pericitos tienen una participación en el mantenimiento de la homeostasis de la BHE (Guillemot-Legris

y Muccioli, 2017). Participan en la angiogénesis, en la regulación de las propiedades de barrera endotelial, así como en la regulación de la expresión de las proteínas de la unión estrecha (Pieper et al., 2013).

Después de ser activados a través de estímulos inmunitarios, pueden producir diversos mediadores proinflamatorios como citocinas y especies reactivas de oxígeno (ERO) que tienen la capacidad de alterar la permeabilidad de la BHE al desestabilizar las proteínas de unión estrecha (Jansson et al., 2014). Estas células también son responsables de ayudar a la trans migración de células inmunitarias periféricas a través de la BHE (Guillemot-Legris y Muccioli, 2017).

En resumen, aunque la neuroinflamación es una respuesta vital y protectora ante un daño o lesión pues es necesaria para la regeneración de tejidos, la persistencia de este estímulo puede llegar a ser dañina para la función neuronal y glial además de ser una característica distintiva en las enfermedades neurodegenerativas.

1.3 Cambios en la permeabilidad de la BHE durante la obesidad

La BHE forma una membrana semipermeable selectiva que permite a los vasos sanguíneos cerebrales regular el movimiento de moléculas y de iones entre la circulación sanguínea y el cerebro. La BHE está compuesta por células endoteliales, pericitos, lámina basal y los pies perivascuales de los astrocitos (Dotiwala et al., 2018), que le confieren la capacidad de responder dinámicamente a las moléculas presentes en la sangre y en el SNC, lo cual es importante para satisfacer las demandas metabólicas del cerebro. Sin embargo, durante la obesidad se producen cambios

patológicos en la BHE que, en última instancia, pueden exacerbar la enfermedad y provocar cambios patológicos adicionales en el SNC, como neuroinflamación y deterioro cognitivo (Rhea et al., 2017).

La obesidad puede generar cambios a los diferentes tipos de células que componen la unidad neurovascular (UNV) que modifican la integridad de la BHE. La UNV está formada por células endoteliales cerebrales, pericitos, astrocitos y neuronas (Abbott et al., 2006).

Se ha observado que la obesidad propicia la disminución de la expresión de proteínas de citoesqueleto. Las proteínas de citoesqueleto participan en la formación y adecuada función de las uniones estrechas. Particularmente durante la obesidad hay una disminución de proteínas como la vimentina y la tubulina (Ouyang et al., 2014), lo cual repercute en la funcionalidad de la BHE.

Además, se han realizado diversos estudios para evaluar el efecto de las dietas altas en grasa sobre la permeabilidad de la BHE. Utilizando técnicas que permiten evaluar directamente su integridad, como el ensayo con el colorante azul de Evans. Nerurkar y cols. (2011) encontraron que el colorante se depositaba en mayor cantidad en el cerebro de ratones alimentados con una dieta alta en grasa (60% de kcal de grasa vegetal) durante 16 semanas (Nerurkar et al., 2011). Otro estudio realizado por Pepping y cols. (2013) en el que evaluaron la integridad de la BHE a través de la expresión de proteínas esenciales para la formación de uniones estrechas, como claudina-5, ZO-1 y ocludina, encontraron una disminución significativa en la expresión de estas proteínas en la corteza frontal de ratones alimentados con una dieta con 60%

de grasa de origen animal (manteca de cerdo) durante 14 semanas (Pepping et al., 2013). Otro estudio, en el que además de evaluar la obesidad se abordó el impacto de la edad, para cual utilizaron ratones obesos jóvenes y viejos (7 y 24 meses respectivamente) y fueron alimentados con una dieta alta en grasa (60 % de grasa de origen animal) durante 20 semanas; los resultados mostraron que el envejecimiento exacerba la disminución inducida por la obesidad en la densidad microvascular tanto en el hipocampo como en la corteza. La disminución de la función cognitiva dependiente del hipocampo se correlaciona positivamente con el deterioro morfológico y funcional de la microvasculatura cerebral en asociación con una mayor alteración de la BHE y neuroinflamación (Tucsek et al., 2014).

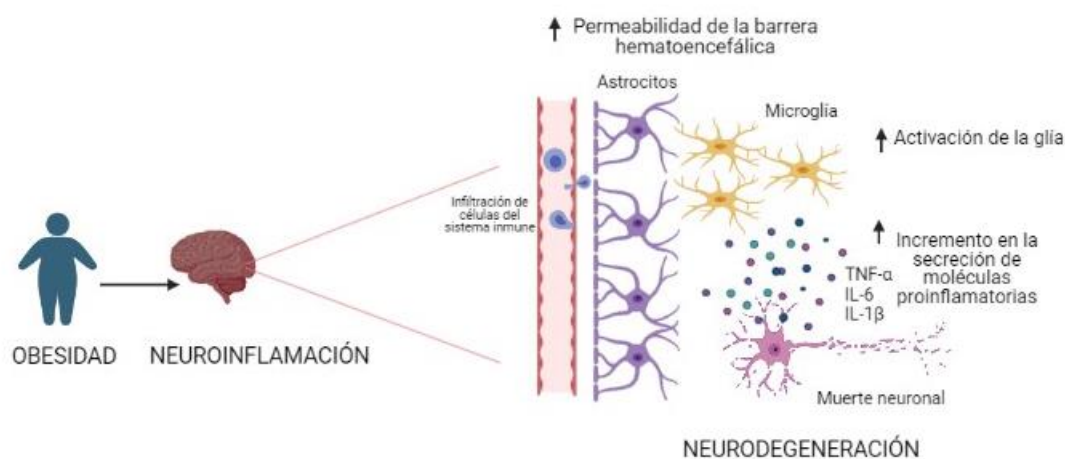


FIGURA 2. Efecto de la obesidad en el SNC. Durante la obesidad se establece un estado inflamatorio sistémico, el cual puede inducir inflamación en el SNC, conocida como “neuroinflamación”. La neuroinflamación se acompaña de cambios en la permeabilidad de la BHE, aumento de la extravasación de leucocitos, liberación de citocinas proinflamatorias y activación de la microglía. El ambiente inflamatorio que se genera dentro del SNC reduce la viabilidad neural. Figura realizada con BioRender.

Los cambios en la permeabilidad de la BHE generan una serie de cambios. Se genera la pérdida de la densidad microvascular así como una disminución en la expresión de proteínas de citoesqueleto. Lo anterior conlleva a la disrupción de las uniones estrechas a nivel del endotelio, y con esto la pérdida en la regulación de la entrada de diversas moléculas presentes en la circulación sanguínea. Finalmente se establece la neuroinflamación debido a la activación glial y en consecuencia la posterior neurodegeneración (Buie et al., 2019) como se muestra en la Figura 2.

1.4 Implicaciones de la obesidad en la secreción de los factores neurotróficos

Los factores neurotróficos o neurotrofinas son factores de crecimiento que promueven la supervivencia y regeneración de las neuronas. El factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y otros pertenecen a este grupo. Los factores neurotróficos han sido ampliamente investigados durante mucho tiempo por su papel en el apoyo a la supervivencia, proliferación y maduración de neuronas y se ha demostrado que mejoran la regeneración neuronal en enfermedades neurodegenerativas (Xiao y Le, 2016).

La producción de citocinas proinflamatorias durante la obesidad reduce la expresión de BDNF, lo cual se asocia con disfunción cognitiva y demencia. BDNF es la neurotrofina más expresada en el cerebro y juega un papel clave en el aprendizaje y la memoria. El BDNF regula la función cerebral y actúa como neuroprotector al aumentar la neurogénesis, la supervivencia neuronal, el crecimiento axonal, el

crecimiento dendrítico, promover la plasticidad sináptica y el desarrollo neuronal (Raharjo et al., 2021).

1.5 La obesidad conduce al deterioro cognitivo

El consumo crónico de dietas con alto contenido calórico, así como la obesidad, se relacionan con una función cognitiva reducida tanto en humanos como en modelos animales (Rhea et al., 2017). Por ejemplo, la evidencia clínica y experimental ha demostrado que la obesidad y la alimentación rica en grasas saturadas se relacionan con deficiencias en el aprendizaje, la memoria, el funcionamiento ejecutivo así como atrofia cerebral (Miller y Spencer, 2014). También se ha reportado que el establecimiento de la obesidad durante la mediana edad incrementa el riesgo de desarrollar demencia, como la enfermedad de Alzheimer (Anstey et al., 2011). Los estudios realizados Cope y cols. (2018) evidenciaron que la obesidad en etapa temprana en ratas produce déficit cognitivo, asociado a una pérdida de las sinapsis y a cambios morfológicos de la microglía en la corteza prefrontal medial, una región del cerebro importante para la flexibilidad cognitiva (Cope et al., 2018).

Las células gliales, particularmente la microglía y los astrocitos, pueden ser activados directamente por mediadores inflamatorios que se secretan durante la obesidad, como las citocinas (Loane y Byrnes, 2010). La producción prolongada de citocinas proinflamatorias centrales es una faceta de muchos estados de enfermedad cognitiva y es probable que contribuya a la neurodegeneración (Miller y Spencer, 2014). Sin embargo es importante mencionar que los mecanismos por los cuales la obesidad influye en el riesgo de demencia aún no se conocen por completo.

El incremento en la cantidad de personas con sobrepeso y obesidad a nivel mundial es evidente, aunado a una población que envejece, muestran que es esencial comprender la fisiopatología de la obesidad en el SNC particularmente aquellas regiones importantes en el aprendizaje y la memoria.

1.6 Obesidad y senescencia

Se ha demostrado una correlación positiva entre la obesidad y la presencia de células senescentes en diferentes órganos y tejidos como el hígado, el páncreas, el tejido adiposo, la próstata y el cerebro, lo que contribuye a cambios nocivos en el peso y la composición corporal, la salud cardíaca y metabólica, la resistencia a la insulina, entre otros (Narasimhan et al., 2022; Fournier et al., 2023; Ogrodnik et al., 2019).

En el contexto del cerebro, las investigaciones recientes han demostrado que la eliminación de células senescentes mejora los fenotipos en modelos animales con enfermedad de Parkinson (Chinta et al., 2018) y enfermedades neurodegenerativas dependientes de la acumulación de la proteína tau (Musi et al., 2018; Bussian et al., 2018). Además, se demostró que la eliminación de las células senescentes en el cerebro restauró la neurogénesis y disminuyó el comportamiento relacionado con la ansiedad en ratones alimentados con una dieta alta en grasa (Ogrodnik et al., 2018).

1.6.1 Senescencia celular

La senescencia celular es un estado que se caracteriza por la detención del ciclo celular que se produce en las células en proliferación normal en respuesta al estrés

celular (Rachmian y Krizhanovsky, 2023). Los estímulos que pueden desencadenar el establecimiento de la senescencia celular incluyen: el estrés replicativo (acortamiento de los telómeros), la activación de oncogenes, la aplicación de fármacos o sustancias tóxicas que generen un daño directo del ADN y otras formas de estrés que puedan conducir a una activación de la vía de respuesta al daño del ADN (Sikora et al., 2021).

Las células senescentes también poseen otras características como cambios en su morfología. En cultivo, las células senescentes suelen estar agrandadas, aplanadas, multinucleadas y vacuoladas. También se han observado cambios morfológicos similares en los tejidos, pero pueden estar restringidos por la arquitectura del tejido circundante y por lo tanto son más difíciles de apreciar (Beck et al., 2020).

Durante la senescencia también se ha descrito una alteración de la proteostasis, disminución en la respuesta ante estímulos apoptóticos, deterioro de la autofagia, acumulación de gotas de lípidos, incremento en la actividad de la enzima β -galactosidasa lisosómica asociada a la senescencia (SA- β -gal) y alteraciones epigenéticas que consisten en cambios en la metilación del ADN, la remodelación de la cromatina y las modificaciones postraduccionales de histonas que resultan en una expresión génica alterada (Sikora et al., 2021; López-Otín et al., 2013).

La mayoría de los estudios *in vivo* sobre senescencia celular provienen de datos de tejidos periféricos. Sin embargo, en los últimos años ha surgido evidencia que respalda la existencia de senescencia celular en el cerebro, principalmente en el contexto de trastornos neurológicos y envejecimiento (Rachmian y Krizhanovsky, 2023).

1.6.2 Fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP)

La cantidad de células senescentes aumenta durante la obesidad en tejidos como el tejido adiposo, el páncreas, el hígado y el cerebro. Las células senescentes secretan un conjunto de factores inflamatorios conocidos como fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP). De hecho, una célula senescente es una célula metabólicamente activa que ha experimentado cambios generalizados en la expresión y secreción de proteínas, generalmente estos cambios están dados por un incremento sostenido en la secreción de diversas moléculas. El SASP incluye citocinas, quimiocinas, proteasas de la matriz extracelular, factores de crecimiento, vesículas extracelulares y otras moléculas de señalización (Narasimhan et al., 2022).

Los factores secretados en el SASP pueden reclutar células del sistema inmunológico, como los macrófagos, que participan en la eliminación de las células senescentes y la restauración de las funciones normales de los tejidos (Muñoz-Espín et al., 2014). Sin embargo, con el aumento de la edad y en algunas patologías, las células senescentes no se eliminan de manera efectiva y permanecen en los tejidos, esto puede ser causado por una disfunción inmunológica, un estresor agudo o una lesión traumática (Coppe et al., 2010; Jeyapalan y Sedivy 2008). Se ha observado que independientemente de la causa, las células senescentes se acumulan en humanos y animales de edad avanzada y promueven la inflamación crónica a través de la secreción del SASP, que altera la homeostasis tisular e induce la disfunción orgánica, por lo cual la senescencia celular se ha implicado como un mecanismo importante subyacente a las enfermedades degenerativas (Beck et al., 2020). Se ha encontrado

la presencia de células senescentes en patologías como la aterosclerosis, la fibrosis quística y la fibrosis pulmonar (Childs et al., 2016; Fischer et al., 2013; Citrin et al., 2013).

La senescencia celular del SNC está adquiriendo un papel cada vez más relevante en el estudio de los mecanismos a través de los cuales participa en la degeneración, así como, el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a la senescencia celular.

1.6.3 Biomarcadores asociados a la senescencia celular

La identificación de marcadores únicos que detecten y cuantifiquen inequívocamente las células senescentes, particularmente *in vivo*, sigue siendo un desafío. Si bien se han identificado muchos marcadores relacionados al establecimiento de la senescencia, ninguno puede identificar sin ambigüedades a todas las células senescentes (Wagner y Wagner, 2022). Actualmente se utilizan diferentes biomarcadores que en combinación validan el establecimiento de la senescencia (Wang y Dresen, 2018).

1.6.3.1 Actividad de la enzima β -galactosidasa

La actividad elevada de la enzima β -galactosidasa asociada a la senescencia (SA- β -gal) es uno de los marcadores más empleados para identificar células senescentes en cultivos y muestras de tejidos (Dimri et al., 1995).

La enzima β -Gal se encuentra en los lisosomas de todas las células y es detectable a pH 4.0; sin embargo, la técnica de SA- β -gal se realiza específicamente a pH 6.0, por

lo que solo las células senescentes que tienen aumentada la expresión de GLB1, el gen que codifica la enzima lisosomal, son las que muestran actividad a este pH (Mera-Rodriguez et al., 2021). El ensayo SA- β -gal a pH 6.0 se basa en que la enzima β -gal en presencia de un compuesto soluble e incoloro que consiste en galactosa unida a un indol llamado 5-bromo-4-cloro-3-indoil- β -d-galactopiranosido (X-gal) realiza una reacción de hidrólisis, como se muestra en la Figura 3, esta reacción libera un producto insoluble de color azul intenso en el cultivo celular o en el tejido y esta coloración es la que se correlaciona con la presencia de células senescentes.

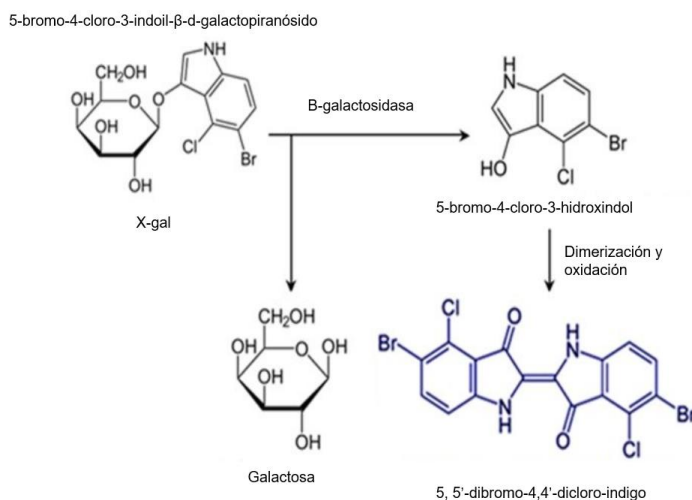


FIGURA 3. Actividad de la enzima β -galactosidasa. La hidrólisis de X-Gal es catalizada por β -galactosidasa. El enlace glucosídico cuando es escindido por β -galactosidasa, produce galactosa y 5-bromo-4-cloro-3-hidroindol. Posteriormente se dimeriza y se oxida en 5,5'-dibromo-4,4'-dicloro-índigo, generando un producto de color azul. Tomado y modificado de Cai et al., 2012.

1.6.3.2 Inhibidores del ciclo celular

Para identificar a las células senescentes es común que se evalúen las alteraciones en la expresión de proteínas que se asocian a los cambios característicos de la senescencia como los inhibidores del ciclo celular (Beck et al., 2020). Debido a que las células senescentes sufren una detención terminal en la proliferación, los inhibidores del ciclo celular como p16 y p21 son empleados comúnmente para detectar células senescentes (Wang y Dresen, 2018).

La p16 puede unirse directamente a CDK4/6, con lo que bloquea la formación de los complejos ciclina D-CDK4/6 en la fase G1 del ciclo celular y evita la fosforilación de la proteína RB, por lo que no se libera el factor de transcripción E2F y no se expresan sus genes diana. Esto previene la transición celular de la fase G1 a la S y provoca la detención de la proliferación celular. Diferentes estudios han demostrado que p16 tiene una expresión aumentada en una variedad de tejidos de organismos envejecidos, incluidos los pulmones, los ganglios linfáticos, las glándulas suprarrenales y el útero. Recientemente se demostró que la eliminación de las células senescentes positivas para p16 retrasó la aparición y progresión de patologías relacionadas con la edad en ratones *in vivo* (González-Gualda et al., 2021; Safwan-Zaiter et al., 2022). Basado en la evidencia anterior p16 se considera un biomarcador que permite, en conjunto con otros marcadores, detectar células senescentes (Becker et al., 2013).

La vía de p53/p21 se activa en respuesta al daño del ADN causado por el desgaste de los telómeros, el estrés oxidativo u oncogénico. La señalización que se produce en respuesta al daño al ADN (DDR) conduce a la activación de p53, que puede propiciar el establecimiento de la senescencia celular a través de la inducción de la expresión de p21 (p21 fue el primer objetivo transcripcional identificado para p53). La p21 tiene la capacidad de inactivar todas las CDK en cualquier fase del ciclo celular, inhibiendo así su progresión (Harper et al., 1993), como se muestra en la Figura 4.

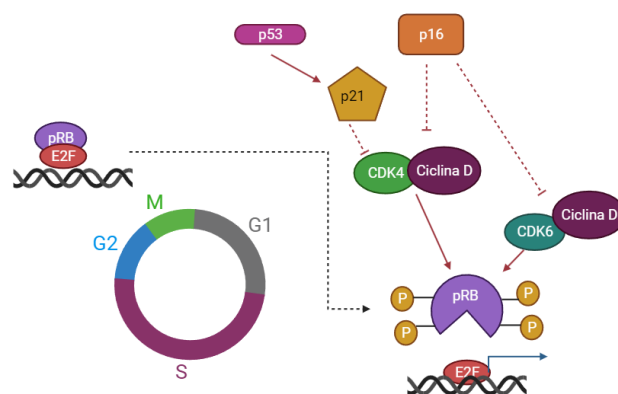


FIGURA 4. Inhibidores del ciclo celular. La acción de las CDK, ejemplificada por las CDK4 y 6 dependientes de ciclina D, fosforilan pRB y así liberan E2F para activar la transcripción de genes de replicación del ADN. p16 y p21, este último generalmente activado por p53, inhiben las CDK evitando la fosforilación de pRB y con esto detienen la progresión del ciclo celular. Tomado y modificado de Becker et al., 2013. Figura realizada con BioRender.

1.6.3.2.1 Daño al ADN

El daño del ADN da como resultado la fosforilación de la histona γ H2AX en la serina-139 del C-terminal, como parte inicial de la respuesta al daño del ADN (DDR). La γ H2AX fosforilada, participa en el reclutamiento de proteínas de reparación del ADN

(Pospelova et al., 2009), que culminan con la activación de p53 para iniciar la vía p53/p21. El daño al ADN es el segundo marcador más común usado para evaluar senescencia celular después de SA- β gal. El número de focos de γ -H2AX aumenta en las células dañadas y senescentes en la mayoría de los tejidos y especies, tanto *in vivo* como *in vitro* (Bernadotte et al., 2016).

1.7 Importancia de la realización de estudios en hembras

La mayoría de los estudios con humanos donde se examinan las asociaciones entre la obesidad y la salud cognitiva, o bien la estructura cerebral, no incluyen mujeres, lo mismo sucede en los modelos experimentales, que rara vez incluyen hembras. Aunque se han logrado avances significativos para incluir a las mujeres en la investigación clínica, la mayoría de las investigaciones basadas en animales todavía tienden a depender demasiado de modelos en machos. Esto se debe a la complejidad biológica, dada por el ambiente hormonal al momento de realizar e interpretar estudios en hembras (NIDA, 2021). Sin embargo, es importante ampliar la investigación sobre la salud de la mujer y las diferencias sexuales que se pueden generar al estudiar diversos fenómenos como la obesidad y sus consecuencias, dado que la OMS ha informado que la prevalencia de la obesidad a nivel mundial es mayor en mujeres (15%) que en hombres (11%), razón por la cual resulta prioritaria la investigación en mujeres y modelos experimentales en hembras.

2. ANTECEDENTES

Las células senescentes en el SNC contribuyen a los cambios fisiopatológicos observados durante el envejecimiento y en patologías como la demencia de Alzheimer. Un estudio realizado por Bhat y cols. en 2012, examinaron el tejido cerebral de individuos de edad avanzada y de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), detectaron la presencia de astrocitos senescentes utilizando p16 y la expresión de metaloproteinasa de matriz-1 (MMP-1) como marcadores de senescencia. Comparado con muestras de tejido fetal, observaron un aumento significativo de astrocitos positivos para p16 INK4a en sujetos de 35 a 50 años y de 78 a 90 años. Las muestras de tejido proveniente de la corteza frontal de los pacientes con EA presentaban una carga significativamente mayor de astrocitos positivos para p16 INK4a en comparación con sujetos control adultos sin EA de edades similares. Además, encontraron que los astrocitos senescentes producían una serie de citocinas inflamatorias, como IL-6, IL-8 y RANTES.

Se ha demostrado que la eliminación de células senescentes mejora la función cerebral en modelos de ratones con enfermedades neurodegenerativas. Un estudio realizado por Bussian y cols. (2018) demostró un vínculo causal entre la acumulación de células senescentes y la pérdida neuronal asociada a la disfunción cognitiva. Utilizando un modelo en ratones de enfermedad neurodegenerativa dependiente de tau observaron una acumulación astrocitos y microglía senescentes, que al ser eliminadas previno la gliosis, la hiperfosforilación de tau soluble e insoluble que conduce a la deposición de marañas neurofibrilares y la degeneración de las

neuronas corticales y del hipocampo, preservando así la función cognitiva. Otro estudio realizado por Ogronik y cols. (2019) mostró que la eliminación selectiva de células senescentes positivas para p16 Ink4a resultó en una disminución de la activación microglial y una reducción en la expresión de los factores del SASP, lo que mejoró significativamente la función cognitiva en ratones alimentados con una dieta alta en grasa.

3. JUSTIFICACIÓN

En los últimos años se ha hecho evidente el incremento en la prevalencia de la obesidad en mujeres a nivel mundial, así como un aumento en la aparición de enfermedades neurodegenerativas. La evidencia reciente demuestra que la obesidad está asociada al establecimiento de un estado inflamatorio crónico de bajo grado, así como al deterioro cognitivo. Además, se ha observado que las células senescentes se acumulan con la edad y en los organismos alimentados con dietas de alto contenido calórico. Sin embargo, se ha estudiado poco la participación de las células senescentes y el SASP en el cerebro y su contribución al deterioro cognitivo, por lo cual se requieren estudios que busquen dilucidar los fenómenos que subyacen al deterioro cognitivo observado durante la obesidad en modelos animales de hembras.

4. HIPÓTESIS

El estado inflamatorio sistémico crónico asociado a la obesidad afectará el sistema nervioso central, desencadenando una respuesta inflamatoria y un incremento en la aparición de células senescentes, generando así un deterioro cognitivo.

5. OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto sobre el estado inflamatorio sistémico, la neuroinflamación y el establecimiento de la senescencia en el cerebro, así como su impacto en el deterioro cognitivo producido por la obesidad asociada al consumo crónico de una dieta hipercalórica.

5.1 OBJETIVOS PARTICULARES

1. Evaluar el efecto del establecimiento de la obesidad sobre la inflamación sistémica en un modelo de ratas hembra de mediana edad.
2. Determinar el efecto de la obesidad en el estado inflamatorio de la corteza cerebral e hipocampo en un modelo de ratas hembra de mediana edad.
3. Evaluar el efecto de la obesidad en el deterioro cognitivo en un modelo de ratas hembra de mediana edad.
4. Evaluar la expresión de marcadores del estado senescente en corteza e hipocampo de ratas hembra de mediana edad sometidas a una dieta hipercalórica.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Animales

Se utilizaron 64 ratas hembra de la cepa Wistar (*Rattus norvegicus*) suministradas por la Unidad de Manejo de Animales para Docencia e Investigación (UMADI) de la

Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa (UAM-I). Las ratas se alojaron en grupos de cuatro por jaula, en cajas de policarbonato, bajo un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas, con acceso ilimitado al agua y alimento. Continuamente se monitoreó la salud de los animales, considerándolos saludables si no mostraban signos de tumores, infecciones cutáneas u óticas, y si consumían alimento y agua adecuadamente. Para el manejo de los animales se siguieron todas las directrices de la Norma Oficial Mexicana de Ética NOM-062-ZOO-1999 y la normativa sobre desechos biológicos NOM-087-ECOL-1995. La Comisión Académica de Ética de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud revisó y aprobó el protocolo animal de este proyecto con el dictamen CECBS21-02.

6.2 Grupos experimentales

A los 21 días de nacidas, las 64 ratas se dividieron de forma aleatoria en dos grupos: el grupo con Dieta Estándar (DE) compuesto por 32 ratas y el grupo con dieta hipercalórica (DH) también de 32 ratas. La eutanasia se realizó a los 6 y 13 meses para llevar a cabo diversas determinaciones, tal como se ilustra en la Figura 5.

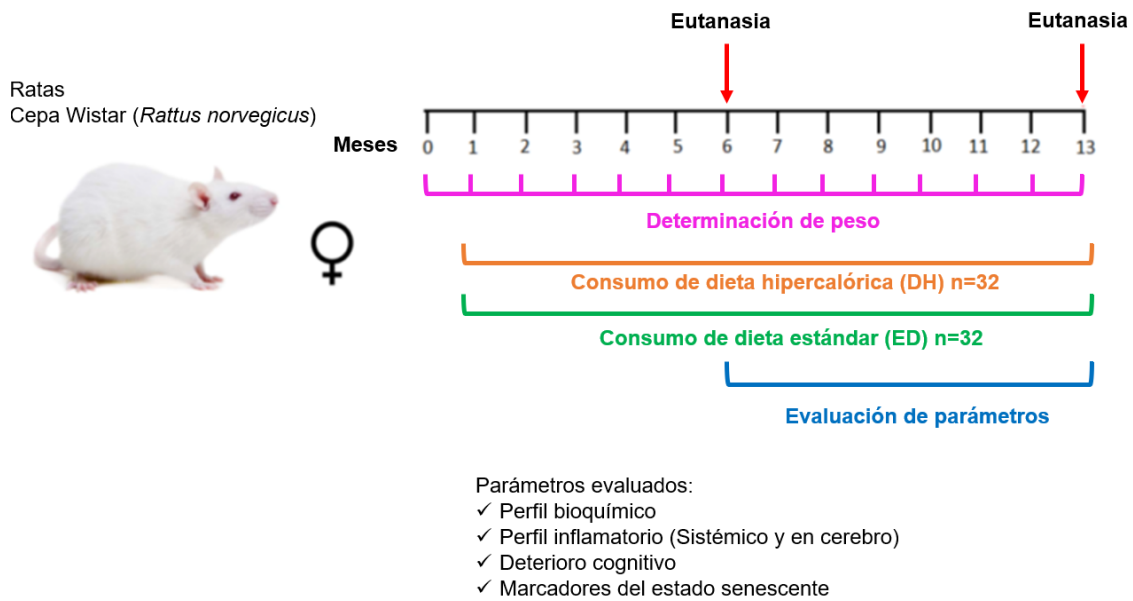


FIGURA 5. Diseño experimental. Los experimentos se realizaron utilizando ratas hembra de la cepa Wistar. A partir de los 21 días de edad las ratas se distribuyeron en 2 grupos y se les administró la dieta correspondiente. Se realizaron las determinaciones de los parámetros de interés a los 6 y 13 meses de edad.

6.3 Dietas

La dieta hipercalórica (DH) fue formulada según los protocolos descritos por Bautista et al. (2017) y Toledo-Pérez et al. (2021). La dieta obesogénica contenía 23.5% de proteínas, 20% de manteca animal (con un 40% de grasas saturadas), 5% de aceite vegetal (con 60.7% de grasas poliinsaturadas, 24.3% de grasas monoinsaturadas y 15% de grasas saturadas), 20.2% de polisacáridos, 20.2% de azúcares simples, 5% de fibra, 5% de minerales y 1% de vitaminas. Su aporte calórico fue de 4.9 kcal/g. Se comenzó a alimentar a las ratas con la DH desde su destete (21 días de edad) hasta la eutanasia a los 6 o 13 meses de edad. Por otro lado, el grupo con Dieta Estándar

(DE) consumió una dieta comercial ABENE BDL-7100MR, que contenía 23% de proteínas, 4.5% de grasas y 46.5% de carbohidratos, con un aporte calórico de 3.2 kcal/g. Se registró el consumo de alimento cada semana y se representó gráficamente su promedio mensual.

6.4 Determinación de parámetros morfométricos

Las ratas se pesaron y se midieron mensualmente para la obtención de los parámetros morfométricos. Las ratas se pesaron con una balanza digital OSX40-SMART (Torrey, México). La longitud naso-rectal se midió con ayuda de una cinta métrica. Se utilizó el peso y la longitud naso-rectal para obtener el índice de Lee, que permite diagnosticar la obesidad en animales pequeños, y considera a aquellos con un índice superior a 0.30 como animales obesos (Suárez Román et al., 2013).

6.5 Determinación de parámetros bioquímicos

Para las determinaciones bioquímicas, se colectó la sangre (200 µL) de la vena de la cola de las ratas tras un ayuno de 8 h a los 6 y 13 meses de edad. Posteriormente se determinó glucosa, creatinina, triglicéridos, colesterol, transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) mediante un analizador bioquímico de sangre (Spotchem EZ SP-4430; Arkray Inc., Kyoto, Japón) y tiras reactivas: Spotchem II Kenshin-2, glu y cre2 (Arkray Inc., Kioto, Japón). El índice aterogénico (AI) se calculó como $AI = (Colesterol\ Total - Lipoproteína\ de\ Alta\ Densidad\ HDL) / HDL$ (Othman et al., 2019).

6.6 Preparación de muestras para el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ensayo ELISA) y Western blot

La eutanasia de ambos grupos de ocurrió a los 6 y 13 meses de edad. Las muestras de sangre fueron recolectadas y centrifugadas para la obtención del suero. Para la extracción de proteínas del tejido, el cerebro completo se extrajo cuidadosamente y se lavó con solución salina. La corteza cerebral (Cx) y el hipocampo (Hc) se diseccionaron y homogeneizaron en 500 μ L de buffer de lisis (Tris 20 mM, sacarosa 0,25 M, EDTA 2 mM, EGTA 10 mM, Triton X-100 al 1 %) con inhibidor de proteasas (Roche Diagnostics, Estados Unidos). Posteriormente el tejido se homogeneizó con ayuda de un polytron PTMR2100 7549 (Omni International) (Ugalde-Muñiz et al., 2020). Las muestras se centrifugaron a 13,500 rpm a 4 °C durante 15 min para recoger el sobrenadante que contenía las proteínas para los ensayos ELISA y Western blot.

6.7 Ensayo de ELISA para detección de niveles de citocinas y BDNF

Las citocinas: TNF α , IL6, IL10, IL1 β y el BDNF se midieron en suero y tejido cerebral (Cx y Hc) mediante el ensayo de ELISA tipo sándwich siguiendo las instrucciones del proveedor. TNF- α DuoSet ELISA (DY510), IL-6 DuoSet ELISA (DY506), IL-10 DuoSet ELISA (DY522), IL-1 β DuoSet ELISA (DY501), MCP-1 DuoSet ELISA (DY3144), BDNF DuoSet ELISA (DY248) y el kit de reactivos auxiliares DuoSet ELISA (DY008), todos se adquirieron con R&D Systems (Minneapolis, MN, Estados Unidos). Todas las soluciones requeridas se prepararon con agua desionizada de un sistema Milli-RQ (Millipore, MA).

El proceso de ensayo se realizó en placas de 96 pozos, incluidas en cada kit. Se añadieron 100 μ L del anticuerpo de captura a cada pozo. Posteriormente, la placa se incubó toda la noche a 4°C. Se eliminó el anticuerpo de captura y se incorporaron 200 μ L de buffer de lavado (PBS-Tween 20 0.05%) por pozo. Después de agitar suavemente, el buffer se retiró. Este lavado se repitió tres veces. Cada pozo recibió 200 μ L de buffer de muestra (PBS-BSA 1%). Se cubrió y se agitó la placa durante 90 min. Se retiró la solución de bloqueo y se lavó la placa con buffer de lavado tres veces, igual al paso 2. Se preparó la curva estándar para cada citocina. Cada pozo recibió 100 μ L de la muestra estándar, siguiendo las diluciones recomendadas por el kit. También se añadieron muestras de suero y proteínas en las diluciones correspondientes. La placa se incubó por 2 h a temperatura ambiente en agitación. Después de vaciar el contenido de la placa, se realizó el lavado tres veces con buffer de lavado. Se incorporaron 100 μ L de anticuerpo de detección por pozo, cubriendo y agitando la placa durante 2 h a temperatura ambiente. Tras eliminar el anticuerpo de detección, se efectuó el lavado tres veces con buffer de lavado. Se agregaron 100 μ L del sistema Avidina-HRP/Streptavidina-HRP por pozo, incubando en oscuro y agitación durante 30 min. Se retiró el contenido y se repitió el lavado con buffer de lavado tres veces. Cada pozo recibió 100 μ L del sustrato cromógeno (TMB/H₂O₂) y se incubó entre 15-30 min en oscuro y agitación. Una vez observado el cambio de color, se añadieron 50 μ L de la solución de paro (H₂SO₄ 2N). Con un lector de placas (Epoch BioTek, Winooski, VT, Estados Unidos) se efectuaron dos lecturas a 450 nm y 570 nm por placa (Ugalde-Muñiz et al., 2020). Todos los ensayos se realizaron por duplicado y el proceso fue similar para cada citocina y para BDNF.

6.8 Prueba de reconocimiento de objetos novedosos (RON)

La prueba RON fue empleada para analizar la memoria de trabajo y a corto plazo en los grupos DE y DH cuando tenían 6 y 13 meses de edad (Antunes y Biala, 2012; Santín-Márquez et al., 2021). Esta prueba se llevó a cabo en una caja transparente de acrílico de dimensiones 45 × 45 × 45 cm, ilustrada en la Figura 6. Durante tres días consecutivos, las ratas exploraron libremente la caja durante 5 min diarios, como parte de su entrenamiento. En el cuarto día, se realizó una preprueba. Dentro de la caja, se colocaron dos objetos similares en forma y textura en posiciones opuestas. Las ratas exploraron estos objetos durante 5 min, y se registró el tiempo que pasaron con cada objeto y cuántas veces interactuaron con ellos. Después de cada sesión, la caja y los objetos se limpiaron con etanol al 70% vol/vol. Para la prueba del quinto día, se reemplazó uno de los objetos iniciales por uno nuevo. Las ratas exploraron estos objetos durante 5 min, y se registró el tiempo y las interacciones con el objeto conocido y el nuevo. El índice de preferencia por la novedad se determinó dividiendo el tiempo dedicado al objeto nuevo entre el tiempo total de exploración. Luego, este resultado se multiplicó por 100 para obtener un porcentaje.

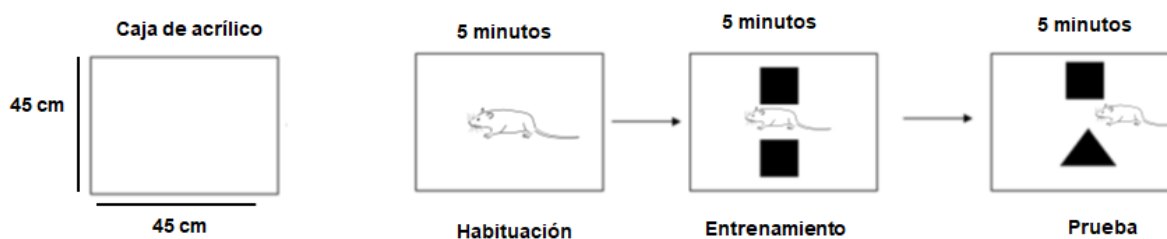


FIGURA 6. Prueba de Reconocimiento de Objetos Novedosos.

Representación esquemática del protocolo de la prueba. La prueba se realizó a los 6 y 13 meses de edad para ambos grupos.

6.9 Western Blot

Se procesaron 30 µg de proteínas de cada fracción (Hc y Cx), cargándolas en un gel SDS-PAGE de 12%. La electroforesis se realizó por 15 min a 75mV y luego por 90 min a 120mV. Posteriormente, se transfirieron las proteínas del gel a una membrana PVDF (Amersham HybondTM-P). Para prevenir la unión no deseada de anticuerpos, las membranas se bloquearon con 8% de leche en TBS-Tween20 al 1%. Luego, se lavaron tres veces con TBS-Tween20 al 1% durante 3 min en cada ocasión. Para la incubación con anticuerpos primarios, las membranas se trataron durante la noche a 4°C usando diluciones 1:1000 de los siguientes anticuerpos: anti-γH2AX, anti-p21, anti-GLB (todos de Santa Cruz Biotechnology) y anti-β actina, este último como control interno de carga. Tras lavarlas tres veces con TBS-Tween20, las membranas se incubaron con el anticuerpo secundario (Invitrogen 81-6520) a una dilución de 1:10,000 por 2 h. Posteriormente, tras tres lavados, las proteínas se visualizaron usando el reactivo de quimioluminiscencia InmobilonTM Western (Millipore, USA). Finalmente, la densidad de estas proteínas se cuantificó utilizando el software Kodak para imágenes moleculares (v.4.5.1).

6.10 Tejidos para preparaciones histológicas

Las ratas se anestesiaron usando 50 mg/kg de pentobarbital sódico antes de proceder con la perfusión intracardiaca. Inicialmente, se utilizó solución salina a temperatura ambiente con un flujo de 15 mL/min, seguida de paraformaldehído al 4% en PBS a 4°C durante 10 min. Luego, se extrajeron los cerebros y se sumergieron en paraformaldehído al 4% en PBS, manteniéndolos refrigerados a 4°C durante la noche.

Al día siguiente, esta solución se reemplazó con PBS a 4°C. Después, se eliminó el PBS y se introdujeron los cerebros en sacarosa al 30% a temperatura ambiente por 2 h, seguido de un almacenamiento en refrigeración a 4°C durante 24 h. Una vez transcurrido ese tiempo, se desechó la solución de sacarosa y se sumergieron los cerebros en n-metilbutano a -80°C, colocándolos sobre hielo seco. Finalmente, los tejidos se embebieron en tissue-tek (4583 Sakura finetek, Torrance, CA, Estados Unidos) y se conservaron a -80°C. Se obtuvieron cortes coronales del cerebro de 24 µm de grosor utilizando un criostato, y estos se dispusieron en serie sobre laminillas.

6.11 Ensayo de actividad de la enzima β -galactosidasa asociada a la senescencia (SA- β -gal)

Para analizar la actividad de la enzima β -galactosidasa, se lavaron las laminillas que contenían los cortes con PBS en agitación suave durante 10 min. Este lavado se repitió tres veces. Posteriormente, se aplicó una solución que contenía 20 mg/mL de X-gal (V394A, Promega, Madison, WI, Estados Unidos), con ácido cítrico 0.2M, ferrocianuro 100 mM, ferricianuro 100mM, NaCl 5M y MgCl₂ 1M. Las laminillas se incubaron a 37 °C durante 12 h. Una vez transcurrido ese tiempo, se eliminó la solución y se lavaron nuevamente tres veces con PBS durante 10 min en agitación suave. A continuación, se añadieron 25 µL de medio de montaje con DAPI en condiciones de oscuridad. Finalmente, se colocó un cubreobjetos sobre las laminillas, se sellaron y se observaron al microscopio. Se tomaron imágenes de diferentes campos de la corteza y el hipocampo como se muestra en la Figura 9a de la sección resultados y se cuantificó

el porcentaje de células positivas a este ensayo. Las imágenes se adquirieron con un microscopio invertido Carl Zeiss Axio Vert A1, ZEISS ZEN lite.

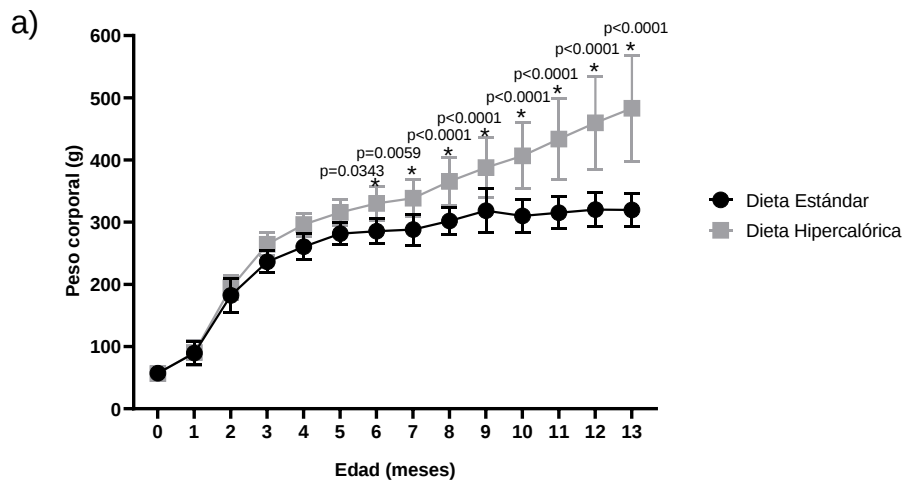
6.12 Análisis estadístico

Cada experimento se realizó por triplicado y los datos se presentaron con la media $\pm$ su desviación estándar. Todos los datos se analizaron y graficaron con Prism 8 (GraphPad Software). Se realizaron pruebas específicas de acuerdo con cada diseño experimental. Para todos los casos se tomó una $p < 0.05$ para considerar que las diferencias fueron significativas entre grupos analizados. Se realizaron pruebas estadísticas específicas de acuerdo a cada diseño experimental y las cuales se indican en cada figura.

7. RESULTADOS

7.1 Evaluación de parámetros morfométricos

Se evaluó el establecimiento de la obesidad en las ratas alimentadas con la DH. La Figura 7a de la sección de resultados muestra el peso corporal de las ratas alimentadas con DE y la DH desde los 21 días de nacimiento hasta los 9 meses de edad graficado de manera mensual. Encontramos que las ratas alimentadas con DH presentaron un peso significativamente mayor que el grupo alimentado con la DE desde el mes 6 hasta los 13 meses de edad. En la Figura 7b se pueden observar las diferencias en el aspecto corporal de ratas alimentadas con la DE y de las ratas alimentadas con DH a los 13 meses de edad.



b)

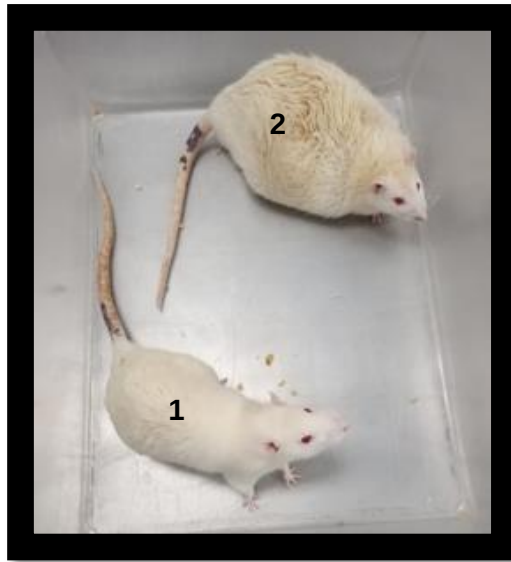


FIGURA 7. a) Peso corporal. El peso corporal se evaluó mensualmente. Los datos representan la media $\pm$ desviación estándar y se analizaron mediante ANOVA y la prueba *post hoc* de Holm-Sidak. Las diferencias significativas entre grupos de dieta estándar (DE) con respecto al grupo de dieta hiperclórica (DH) se marcan con * y el valor de p se indica en la gráfica (n=17 DE y n=15 DH). **b) Composición corporal.** Rata alimentada con DE (1) vs Rata alimentada con DH (2) a los 13 meses de edad.

Como se muestra en la Figura 1, a los 6 meses de edad se encontró un incremento significativo del 15 % en el peso del grupo alimentado con la DH en comparación con el grupo DE. Estas diferencias en el peso continuaron hasta la última evaluación, donde el grupo DH tuvo un peso 51% mayor que el grupo DE.

La Tabla 1 muestra la longitud naso-rectal (N-R) de ambos grupos de animales a los 6 y 13 meses de edad. Como se esperaba, debido al crecimiento normal de los animales, la longitud incrementó de acuerdo con la edad durante los 6 a 13 meses, donde hubo un 6% de crecimiento en el grupo con DE y un 9% en el grupo de DH, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, lo que indica que ambos grupos aumentaron su longitud debido al desarrollo, sin importar la dieta proporcionada.

Edad	Grupo	Peso (g)	Longitud N-R (cm)	Índice de Lee
6 meses	DE	280.5 ± 16.96	22.65 ± 0.4408	0.2889 ± 0.0080
	DH	361 ± 16.39	22.7375 ± 0.4897	0.3132 ± 0.010* p<0.0001
13 meses	DE	329 ± 27.23	23.95 ± .04870	0.2878 ± 0.0050
	DH	532.25 ± 81.65	24.8 ± 1.150	0.3262 ± 0.0189* p<0.0001

TABLA 1. índice de Lee. Los datos se evaluaron en ratas alimentadas con DE y DH a los 6 y 13 meses de edad (n =10 DE n =10 DH). El índice de Lee se obtuvo como se describe en la sección de materiales y métodos. Los datos representan la media ± SD y se analizaron mediante ANOVA de dos vías, seguido de una prueba *post hoc* de Tukey. Las diferencias significativas entre grupos respecto a la DE se marcan con *p<0,05. Los valores en negrita indican valores mayores a 0.30 en índice de Lee que validan el establecimiento de la obesidad.

Utilizando los datos de peso corporal y longitud naso-rectal, se determinó el índice de Lee. La Tabla 1 muestra el índice de Lee evaluado a los 6 y 13 meses de edad. A los 6 meses de edad el índice de Lee incrementó 8% en el grupo DH y esta diferencia fue más notoria con el paso del tiempo donde el grupo DH aumento un 13% más que las ratas DE. Considerando el índice de Lee las ratas del grupo DH se consideraron con obesidad desde los 6 meses de edad (0.3132) y hasta los 13 meses de edad (0.3262).

7.2 Consumo de agua y alimento

El consumo de alimentos se evaluó mensualmente, como puede observarse en la Figura 8a nuestras determinaciones mostraron que a partir del tercer mes, las ratas DE consumieron un 35% más de alimento (medido en g), en comparación con el grupo DH. Este mismo comportamiento se observó en los meses posteriores, siendo el consumo de alimentos 32, 42, 36, 37, 35 y 25% mayor durante el 5º, 6º, 7º, 8º, 9º y 10º mes, respectivamente. Sin embargo, al calcular el consumo mensual en kcal, multiplicando el aporte de kcal por gramo de cada dieta consumida. Encontramos que el grupo DH consumió 24% más kcal durante el mes 4 comparado con el grupo DE como puede apreciarse en la Figura 8b. En meses posteriores observamos un mayor consumo en el grupo DH del 22, 25, 29 y 26% en el mes 4, 10, 11, 12 y 13, respectivamente.

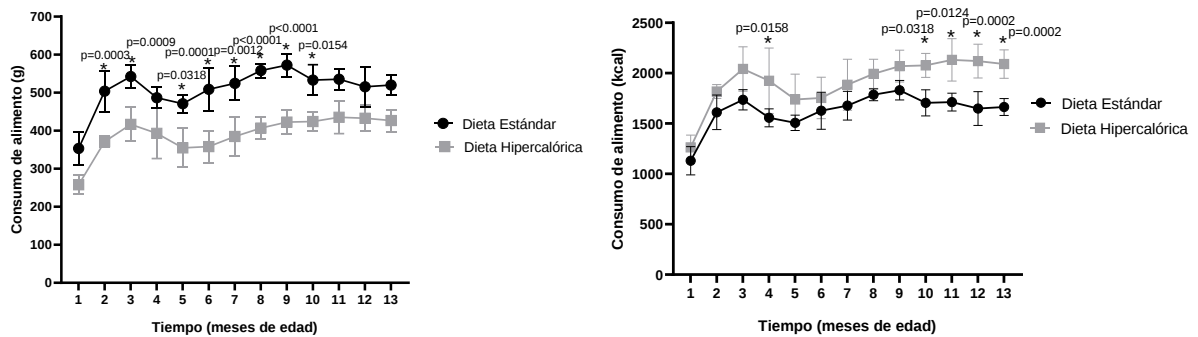


FIGURA 8. Consumo de alimento. Consumo de alimentos expresado en g (a) o kcal (b). Se cuantificó la ingesta semanal de alimento y se graficó el promedio mensualmente. El consumo se midió por cada caja y fue dividido entre el número de ratas por caja. Los datos representan $\pm$ desviación estándar y se analizaron mediante ANOVA seguidas de una prueba *post hoc* de Dunn. Las diferencias estadísticas significativas se marcan con * entre grupos con respecto al grupo DE * $p < 0,05$ (n=17 SD y n=15 HD).

7.3 Parámetros bioquímicos

Posteriormente se evaluó el cociente de las transaminasas glutámico-oxalacética y glutamato-piruvato (GOT/GPT), triglicéridos, creatinina, glucosa, colesterol, lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y el índice aterogénico a los 6 y 13 meses de edad. Los resultados presentados en la Tabla 2 muestran el efecto que el consumo crónico de una DH tiene sobre algunos parámetros como los triglicéridos, que mostraron un incremento estadísticamente significativo 11 veces mayor en el grupo de ratas con DH a los 13 meses de edad con un valor de 86 mg/dL al compararlos con los triglicéridos del mismo grupo a los 6 meses de edad que fue de 7.8 mg/dL. En los niveles de glucosa se encontró un incremento para ambos grupos DE y DH a los 13 meses de edad comparándolos con los valores obtenidos a

los 6 meses de edad. Los niveles de colesterol mostraron un incremento en el grupo de DE a los 6 meses de edad al compararlos con el grupo de DH. Sin embargo, a los 13 meses de edad, el grupo DH mostró un incremento 1.40 veces mayor en los niveles de colesterol al compararlos con los obtenidos a los 6 meses de edad.

Parámetro	6 meses de edad		13 meses de edad	
	DE	DH	DE	DH
GOT/GPT (IU/L)	2.669 ± 0.9436	7.651 ± 5.097	4.760 ± 0.9010	6.451 ± 1.515
Triglicéridos (mg/dL)	3.8 ± 5.495	7.8 ± 5.675	48.00 ± 17.65	86.00 ± 25.07 & p=0.0229
Creatinina (mg/dL)	0.44 ± 0.2966	0.2 ± 0.07071	0.3400 ± 0.05477	0.3400 ± 0.05477
Glucosa (mg/dL)	88.2 ± 14.74	78.6 ± 10.69	115.4 ± 5.459 & p=0.0080	132.8 ± 12.52& p<0.0001
Colesterol (mg/dL)	76.40 ± 9.317	56.60 ± 6.348* p=0.0298	85.80 ± 12.50	79.60 ± 10.85& p=0.0108
HDL (mg/dL)	22.60 ± 6.107	8.800 ± 3.962* p=0.0029	19.00 ± 6.519	14.40 ± 2.966
LDL (mg/dL)	53.04 ± 4.651	46.24 ± 3.648	57.20 ± 7.580	48.00 ± 7.331
Índice Aterogénico	2.569 ± 0.8980	6.270 ± 2.420* p=0.0321	3.721 ± 0.7594	4.634 ± 0.8367

TABLA 2. Parámetros bioquímicos. Se muestran los valores obtenidos de la relación GOT/GPT, triglicéridos, creatinina, glucosa, colesterol, HDL, LDL e índice aterogénico determinados en ratas alimentadas DE y DH a los 6 y 13 meses de edad. Los datos representan la media ± desviación estándar y se analizaron mediante ANOVA. Las diferencias significativas entre grupos con respecto a la DE se marcan con * y las diferencias a distintas edades se marcan con & p<0,05 (n = 5 DE y n =5 DH).

Las concentraciones de HDL fueron mayores en el grupo de DE a los 6 meses de edad. Sin cambios significativos en este parámetro a los 13 meses. Finalmente al evaluar el índice aterogénico se observó un incremento 2.4 veces mayor en el grupo de DH a los 6 meses.

A pesar de encontrar estos cambios en algunos de los parámetros evaluados, al compararlos, ninguno de estos valores estuvo fuera de los rangos establecidos por los parámetros clínicos para ratas Wistar de laboratorio (Giknis y Clifford, 2008).

7.4 Perfil inflamatorio

7.4.1 Perfil inflamatorio sérico

Después de validar el establecimiento del modelo de obesidad evidenciado por el incremento del peso así como del índice de Lee, se evaluó su impacto en la respuesta inflamatoria sistémica a través de la cuantificación de un panel de citocinas presentes en el suero de las ratas con DE y DH a los 6 y 13 meses de edad.

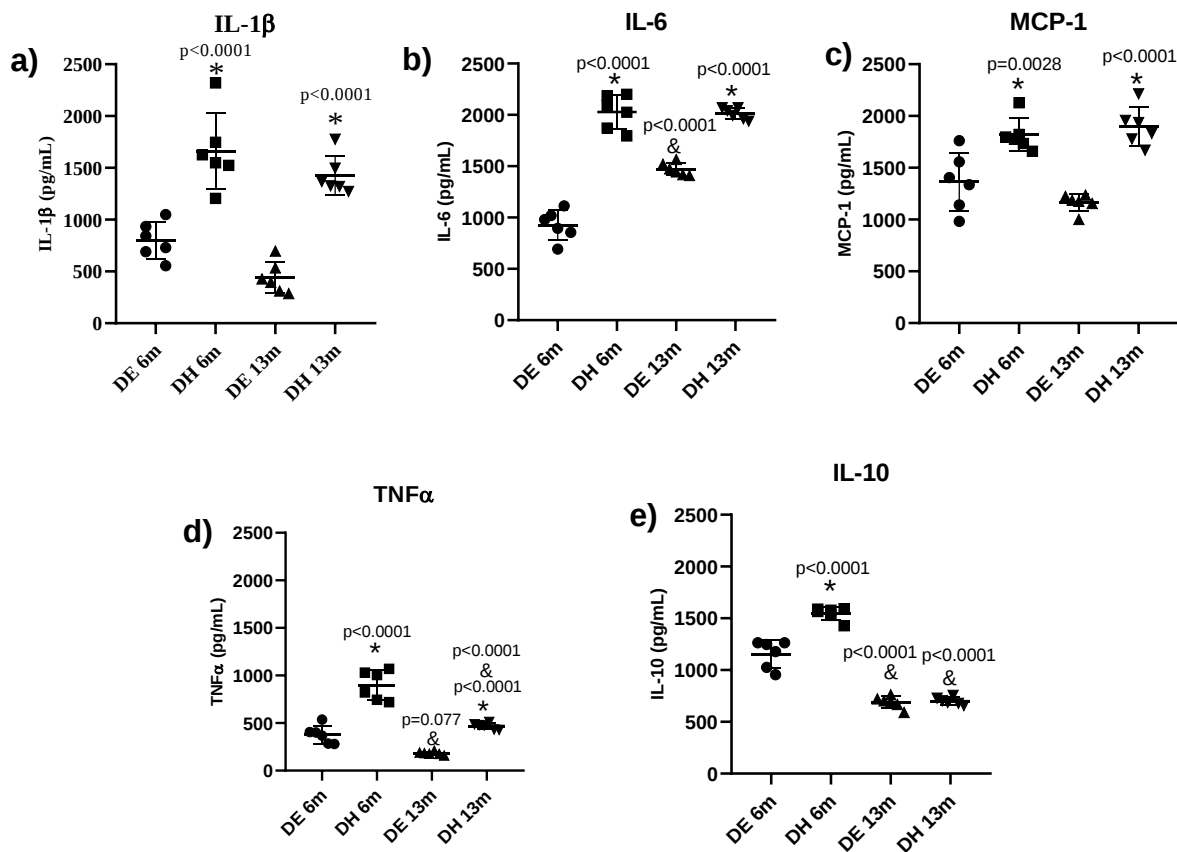


FIGURA 9. Perfil inflamatorio sérico. Los niveles de IL1 β (a), IL6 (b), MCP-1 (c), TNF α (d) e IL10 (e) se evaluaron a través del ensayo de ELISA. Los datos representan la media $\pm$ desviación estándar y se analizaron mediante ANOVA de dos vías, seguido de una prueba *post hoc* de Tukey. Las diferencias significativas entre grupos con respecto a la DE se marcan con * y las diferencias a distintas edades se marcan con & p<0,05 (n = 6 DE y n =6 DH).

Como se puede observar en la Figura 9a, al evaluar los niveles séricos de la IL-1 β , se observó un incremento 2.07 veces mayor en el grupo de DH a los 6 meses de edad respecto al grupo DE. A los 13 meses de edad este incremento fue 3.23 veces mayor.

En el caso de IL-6 en la Figura 9b se aprecia a los 6 meses un incremento significativo de 2.18 veces mayor en el grupo de DH al compararlo con el grupo alimentado con

DE. A los 13 meses de edad se encontró que este incremento fue 1.36 veces mayor en el grupo de DH. Además, al comparar los valores de las concentraciones de IL-6 del grupo alimentado con DE a los 6 y 13 meses encontramos un incremento de 1.58 veces a los 13 meses.

La concentración sérica de MCP-1 mostró un incremento 1.33 veces (Figura 9c) en el grupo de ratas alimentadas con DH a los 6 meses con respecto a las ratas alimentadas con DE, este incremento fue 1.63 veces mayor a los 13 meses de edad.

En la Figura 9d al cuantificar los niveles de TNF- α se encontró un incremento 2.36 veces en el grupo de DH a los 6 meses de edad, y a los 13 meses de edad se observó un incremento 2.55 veces mayor en este grupo comparado con el grupo DE. Sin embargo, al comparar las concentraciones a los 6 y 13 meses de TNF- α presentes en el suero, se encontró una disminución significativa en estos valores para ambos grupos a los 13 meses, específicamente 2.06 veces menor en el grupo DE y de 1.91 veces menor para el grupo de DH.

Para evaluar la respuesta antiinflamatoria de los animales de estudio, se cuantificaron los niveles de interleucina 10 (IL-10). En la Figura 9e, al comparar las concentraciones obtenida a los 6 meses de edad en los grupos DE y DH, se encontró un incremento significativo en esta citocina en el grupo DH 1.33 veces mayor. Sin embargo al comparar las concentraciones de esta citocina a los 6 y 13 meses se observa una disminución 1.68 veces menor en el grupo DE y 2.20 veces menor en el grupo DH a los 13 meses.

En resumen pudimos observar un incremento generalizado en las concentraciones séricas del panel de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, MCP-1, TNF α) en el grupo de ratas alimentadas con la DH a los 6 y 13 meses. Además de observar una disminución de la respuesta antiinflamatoria dependiente del tiempo para ambos grupos dada por la IL-10.

7.4.2 Perfil inflamatorio en el SNC

Para determinar el proceso inflamatorio en el cerebro, particularmente en regiones que involucradas en procesos de memoria y aprendizaje, se evaluó la concentración de las mismas citocinas en la corteza cerebral y el hipocampo.

7.4.2.1 Perfil inflamatorio de la corteza cerebral

Los resultados presentados en la Figura 10b muestran un incremento significativo 1.23 veces mayor en las concentraciones de la IL-6 en la corteza cerebral de las ratas del grupo DH al compararlas con el grupo DE a los 6 meses de edad; este incremento fue observable a los 13 meses de edad cuando el grupo DH mostró valores 1.42 veces más alto en la misma región.

MCP-1 mostró un incremento de 1.78 veces mayor en el grupo DH (Figura 10c) al compararlo con el grupo DE a los 6 meses de edad. A los 13 meses de edad el incremento de MCP-1 fue 1.81 veces mayor en el grupo DH.

En la Figura 10d se presenta la concentración de TNF- α en corteza cerebral donde se encontró un incremento 1.77 veces más alto en el grupo DH a los 6 meses de edad y 3.02 veces a los 13 meses de edad al compararlos con el grupo DE a esas edades.

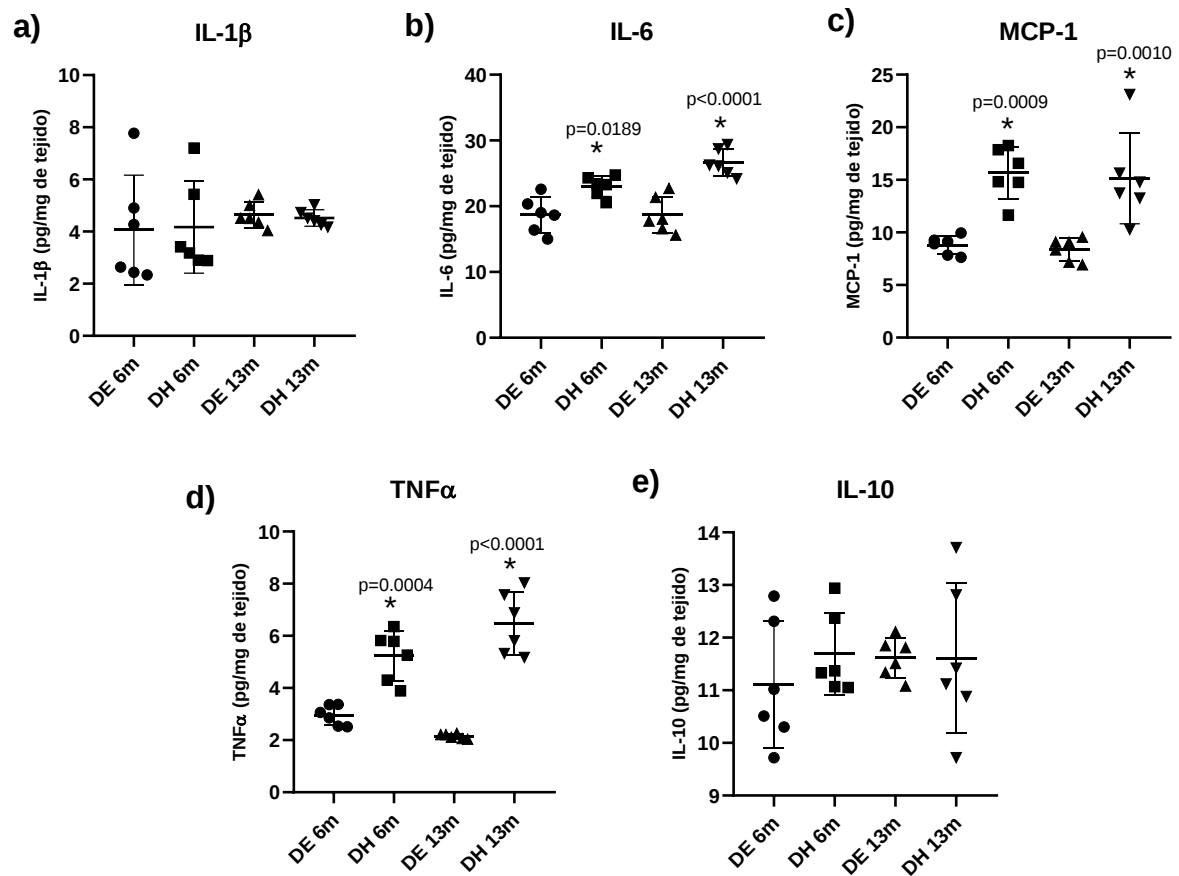


FIGURA 10. Perfil inflamatorio de la corteza cerebral. Los niveles de IL1 β (a), IL6 (b), MCP-1 (c), TNF α (d) e IL10 (e) se analizaron mediante ELISA. Los datos representan la media $\pm$ desviación estándar y se analizaron mediante ANOVA de dos vías, seguido de una prueba *post hoc* de Tukey. Las diferencias significativas entre grupos con respecto a la DE se marcan con * $p < 0,05$ ($n = 6$ DE y $n = 6$ DH).

Por otra parte los niveles de IL-1 β (Figura 10a) e IL-10 (Figura 10e) no mostraron diferencias significativas en las concentraciones en los grupos DE y DH a los 6 y 13 meses.

7.4.2.2 Perfil inflamatorio del hipocampo

Las concentraciones de citocinas en el hipocampo de las ratas a los 6 y 13 meses de edad se muestran en la Figura 11a. Se encontró una disminución significativa en las concentraciones de IL-1 β a los 13 meses de edad en ambos grupos DE y DH.

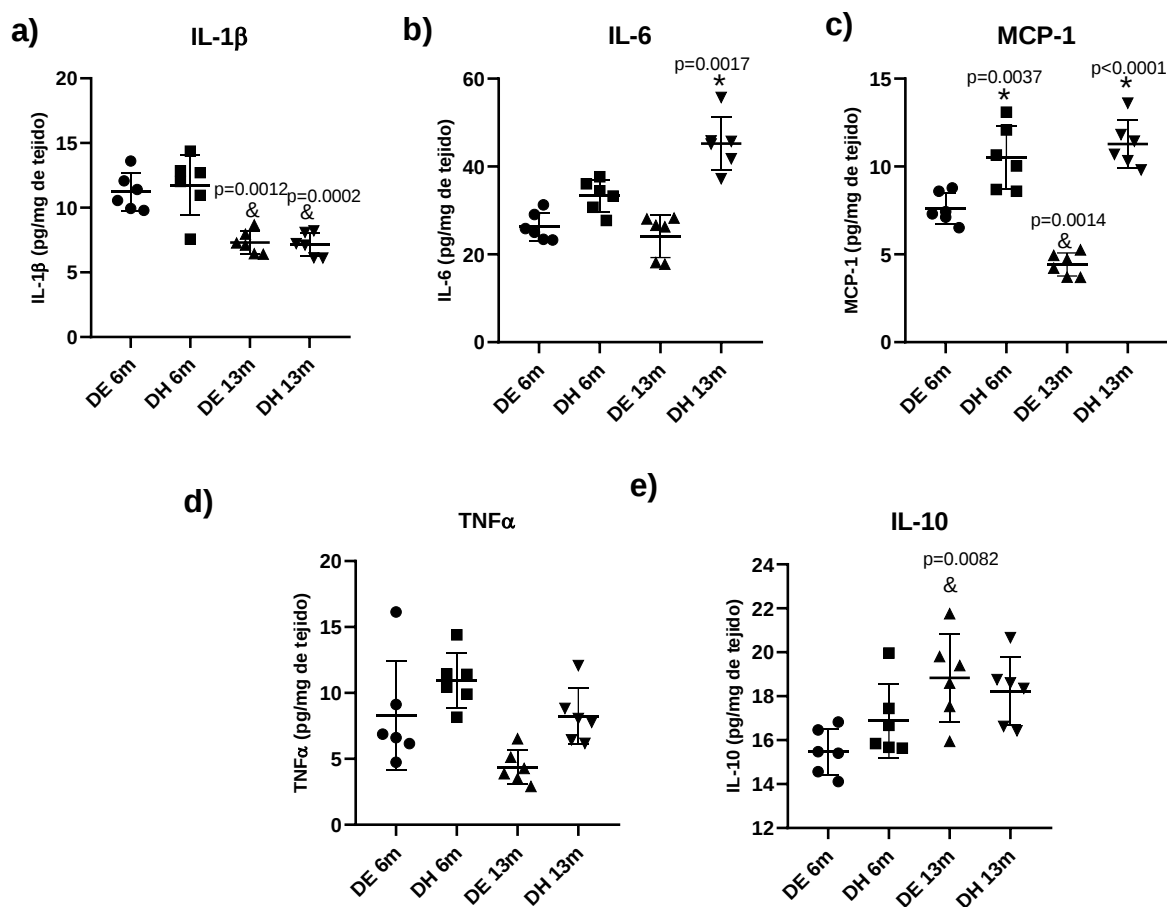


FIGURA 11. Perfil inflamatorio del hipocampo. Los niveles de IL1 β (a), IL6 (b), MCP-1 (c), TNF α (d) e IL10 (e) se analizaron mediante ELISA. Los datos representan la media $\pm$ desviación estándar y se analizaron mediante ANOVA de dos vías, seguido de una prueba *post hoc* de Tukey. Las diferencias significativas entre grupos con respecto a la DE se marcan con * y las diferencias a distintas edades se marcan con & p<0,05 (n = 6 DE y n =6 DH).

Al cuantificarse los niveles de IL-6 se hizo evidente un incremento en la concentración a los 13 meses de edad en el grupo de DH 1.86 veces mayor que el grupo DE a esa misma edad (Figura 11b).

Mientras que al evaluar las concentraciones de MCP-1, en la Figura 11c se puede observar que mostraron un incremento a los 6 y 13 meses de edad en el grupo de DH de 1.37 y 2.54 veces mayor al compararlos con el grupo DE en esas edades. Además, se encontró una disminución 1.72 veces en la concentración de esta MCP-1 a los 13 meses en el grupo DE al compararla con el mismo grupo pero a los 6 meses de edad.

La Figura 11d muestra que no hubo cambios significativos en las concentraciones de TNF- α a los 6 y 13 meses en ambos grupos.

Finalmente, la Figura 11e muestra las concentraciones de IL-10 como citocina antiinflamatoria, donde no se encontraron cambios estadísticamente significativos entre ambos grupos a los 6 meses. A los 13 meses se encontró un incremento de 1.27 veces al compararlo con lo cuantificado a los 6 meses de edad en el grupo DE.

7.5 Factor Neurotrófico Derivado de Cerebro (BDNF)

Se cuantificaron los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Esta neurotrofina se sintetiza en las neuronas, en las células inmunitarias, los adipocitos, las células endoteliales y los monocitos. En la Figura 12a se presenta la concentración de BDNF en circulación, se encontró una disminución de 2.61 veces en el grupo de DH a los 6 meses de edad al compararlo con el grupo DE. Así mismo, la concentración

de BDNF disminuyó 3.28 veces en el grupo DE a los 13 meses al ser comparado con los valores obtenidos a los 6 meses en este mismo grupo.

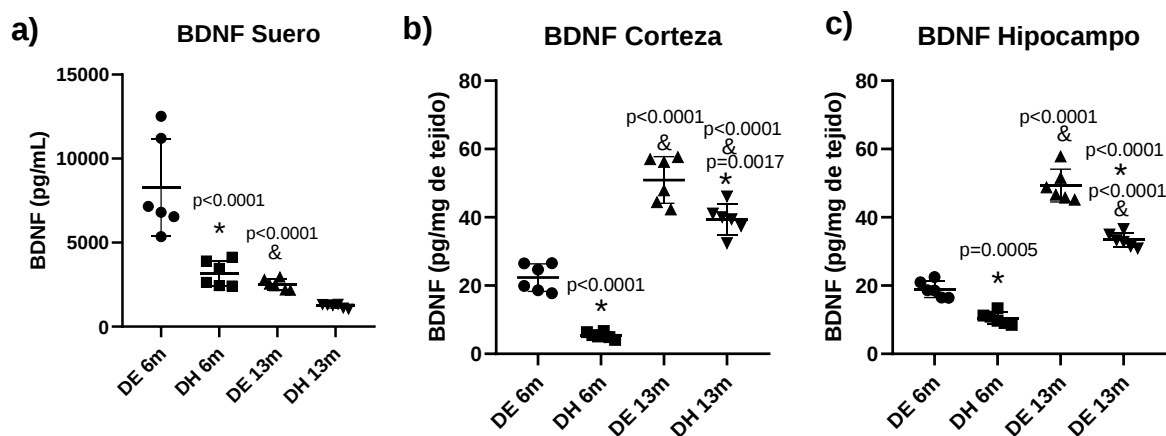


FIGURA 12. Niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro. Los niveles de BDNF en suero (a), corteza (b) e hipocampo se determinaron por ELISA. Los datos representan la media $\pm$ desviación estándar y se analizaron mediante ANOVA de dos vías, seguido de una prueba *post hoc* de Tukey. Las diferencias significativas entre grupos con respecto a la DE se marcan con * y las diferencias a distintas edades se marcan con & $p < 0,05$ ($n = 6$ DE y $n = 6$ DH).

Durante el envejecimiento y en condiciones neuroinflamatorias, los niveles de BDNF en el cerebro pueden verse afectados. En la Figura 12b se observa una disminución 4.1 veces en la concentración de BDNF en corteza cerebral a los 6 meses en el grupo DH al compararlo con el grupo DE. A los 13 meses de edad se encontró un incremento de 2.27 veces en su concentración en el grupo DE con respecto a los 6 meses de edad. En el grupo de DH se observa también un incremento de BDNF a los 13 meses al ser comparado con la concentración encontrada a los 6 meses. En el hipocampo, encontramos una disminución en las concentraciones de BDNF en el grupo de ratas con DH a los 6 meses de edad (Figura 12c). Al evaluar BDNF a los 13 meses de edad encontramos una disminución de esta neurotrofina en el grupo DH. Sin embargo, al

comparar los valores de ambos grupos a los 6 y 13 meses se encontró un incremento de BDNF en ambos grupos a los 13 meses.

7.6 Evaluación de la memoria

7.6.1 Prueba de Reconocimiento de Objetos Novedosos (RON)

Para evaluar los posibles efectos perjudiciales de la neuroinflamación sobre la cognición se realizó una prueba de reconocimiento de objetos novedosos a los 6 y 13 meses de edad. Como se muestra en la Figura 13a las ratas del grupo DE y DH a los 6 meses pasan mayor tiempo explorando el objeto novedoso. Sin embargo a los 13 meses de edad el grupo con DH presenta una disminución en el tiempo de exploración de dicho objeto, igualando el tiempo de exploración del objeto novedoso y el objeto conocido. Al evaluar el número de interacciones con cada uno de los objetos encontramos que el grupo con DH a los 6 y 13 meses interactuaron un número de veces similar ambos objetos (Figura 13b). Además las ratas con DH fueron incapaces de discriminar el objeto novedoso del objeto conocido desde los 6 meses como se puede observar en la Figura 13c por la disminución en el índice de reconocimiento, este fenómeno se hace más pronunciado para ambos grupos a los 13 meses siendo más reducido en el grupo DH, mostrando así un mayor déficit en el reconocimiento de objetos novedosos a los 13 meses en el grupo DH.

Para evaluar los posibles efectos perjudiciales de la neuroinflamación sobre la cognición se realizó una prueba de reconocimiento de objetos novedosos a los 6 y 13 meses de edad siguiendo el protocolo mostrado en la sección de materiales y métodos.

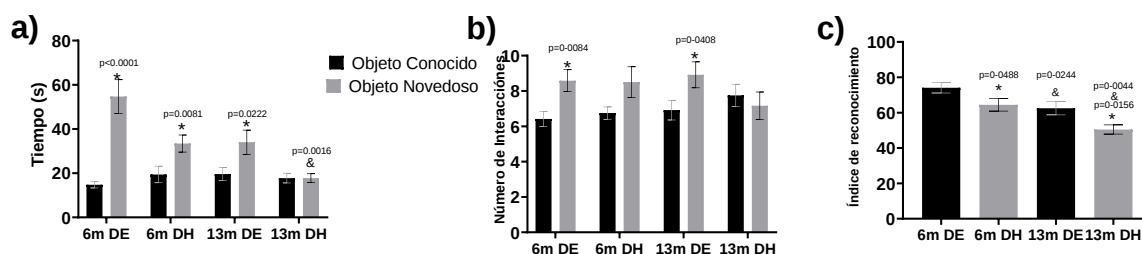


FIGURA 13. Prueba de reconocimiento de objetos novedosos. a) Representación esquemática del protocolo para la prueba de reconocimiento de objetos novedosos. Tiempo de interacción del objeto conocido y nuevos (b), número de interacciones (c) e índice de reconocimiento (d) determinados en ratas alimentadas con DE y DH a los 6 y 13 meses de edad. Cada barra representa la media $\pm$ desviación estándar y se analizaron mediante ANOVA de dos vías, seguido de una prueba *post hoc* de Tukey. Las diferencias significativas entre grupos con respecto a la DE se marcan con * y las diferencias a distintas edades se marcan con & $p < 0,05$ ($n = 12$ DE y $n = 12$ DH).

7.7 Evaluación de marcadores de senescencia

Finalmente, se evaluó la participación de la senescencia en el deterioro cognitivo por lo cual se cuantificaron los cambios en la expresión de proteínas relacionadas con el establecimiento de la senescencia en la corteza cerebral e hipocampo a los 6 y 13 meses de edad en ambos.

7.7.1 Enzima β -galactosidasa lisosómica (GLB)

En la Figura 14a se observa un incremento significativo en la expresión de la enzima beta galactosidasa (GLB) de 1.12 veces mayor en la corteza cerebral a los 13 meses de edad en las ratas del grupo con DH al ser comparadas con el grupo con DE. Al comparar los valores en la expresión de esta enzima del grupo DH a los 6 y 13 meses se encontró un incremento 2.12 veces mayor de la enzima los 13 meses. A los 6 meses no se observó diferencia en la expresión de GLB en esta región en ambos grupos.

En el hipocampo Figura 14b se encontró un aumento en la expresión de GLB a los 13 meses de edad en las ratas del grupo con DH 1.4 veces mayor al compararlas con el grupo con DE a la misma edad. A los 6 meses no se observaron diferencias en la expresión de GLB en hipocampo entre los grupos DE y DH.

7.7.2 p21

En la Figura 14c se muestra la expresión de p21 en la corteza la cual incrementó 1.93 veces a los 6 meses en el grupo DH al compararlo con el grupo DE a la misma edad. A los 13 meses de edad se observa un incremento de 1.82 veces mayor en los niveles de expresión de esta proteína en el grupo de DH.

En la Figura 14d se muestran los resultados de hipocampo, como puede apreciarse no se encontraron diferencias significativas en la expresión de p21 a los 6 meses entre ambos grupos. Al evaluar la expresión de p21 a los 13 meses se encontró un incremento de 1.38 veces en el grupo DH.

7.7.3 γ H2AX

En la Figura 14e se observa un incremento en la expresión de 1.70 veces de la histona γ H2AX en la corteza cerebral de ratas con DH a los 6 meses al compararlas con el grupo DE. También se encontró un incremento en la expresión de la histona a los 13 meses en el grupo de DH 1.95 veces mayor al compararla con el grupo DE a la misma edad.

En la Figura 14f al evaluar los niveles de expresión de la γ H2AX en hipocampo se encontró un incremento estadísticamente significativo 1.82 veces mayor en el grupo DH a los 13 meses de edad. No se encontraron cambios en la expresión de esta histona a los 6 meses entre ambos grupos.

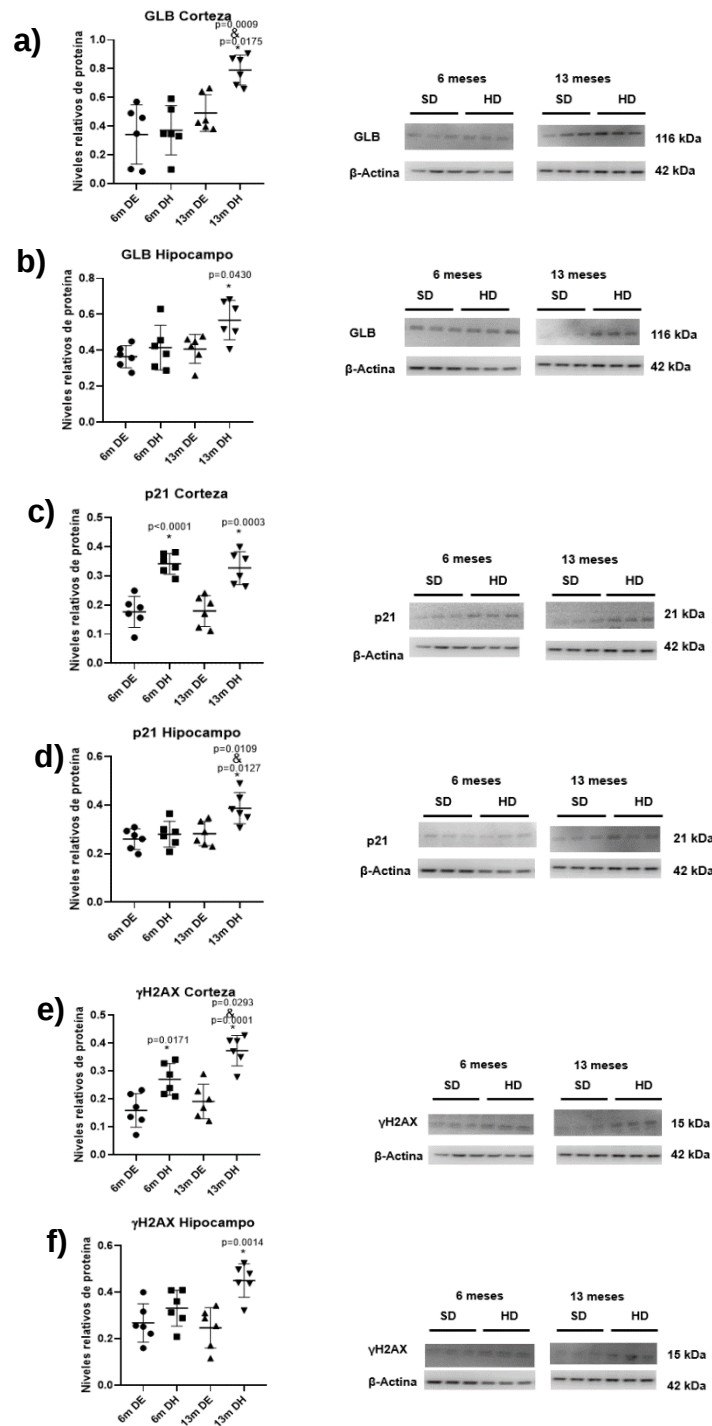


FIGURA 14. Expresión de marcadores moleculares de senescencia en cerebro. Análisis de transferencia Western que muestra la expresión de GLB en la corteza (a) y el hipocampo (b), p21 en la corteza (c) y el hipocampo (d), γ H2AX en la corteza (e) y el hipocampo (f). Los gráficos muestran el análisis densitométrico de la expresión de proteínas de seis animales por grupo de edad (cada punto representa un animal). Los datos representan la media $\pm$ desviación estándar, con diferencias significativas calculadas mediante ANOVA de dos vías y prueba *post hoc* de Tukey. Las diferencias significativas entre grupos con respecto a la DE se marcan con * y las diferencias a distintas edades se marcan con & $p<0,05$ ($n = 6$ DE y $n = 6$ HD).

7.8 Ensayo de la actividad de la enzima β galactosidasa lisosómica (SA- β -gal)

Se cuantificó la presencia de células senescentes en la corteza y el hipocampo en cerebros de ratas de 13 meses de edad debido a que a esa edad mostraron un incremento en la expresión generalizada de los marcadores de senescencia evaluados.

En la Figura 15a se muestra el diagrama anatómico de las regiones en las cuales se determinó la presencia de células senescentes particularmente la región CA2 del hipocampo y la región de la corteza somatosensorial. La Figura 15b muestra las células positivas al ensayo SA- β -gal en corteza e hipocampo.

En la Figura 15c y 15d se muestra la cuantificación de células positivas a SA- β -gal en la corteza y el hipocampo respectivamente. En la corteza cerebral encontramos un 30% más de células positivas en el grupo DH. En el hipocampo se encontró un 14% más de células senescentes en el grupo DH al compararlas con las del grupo DE.

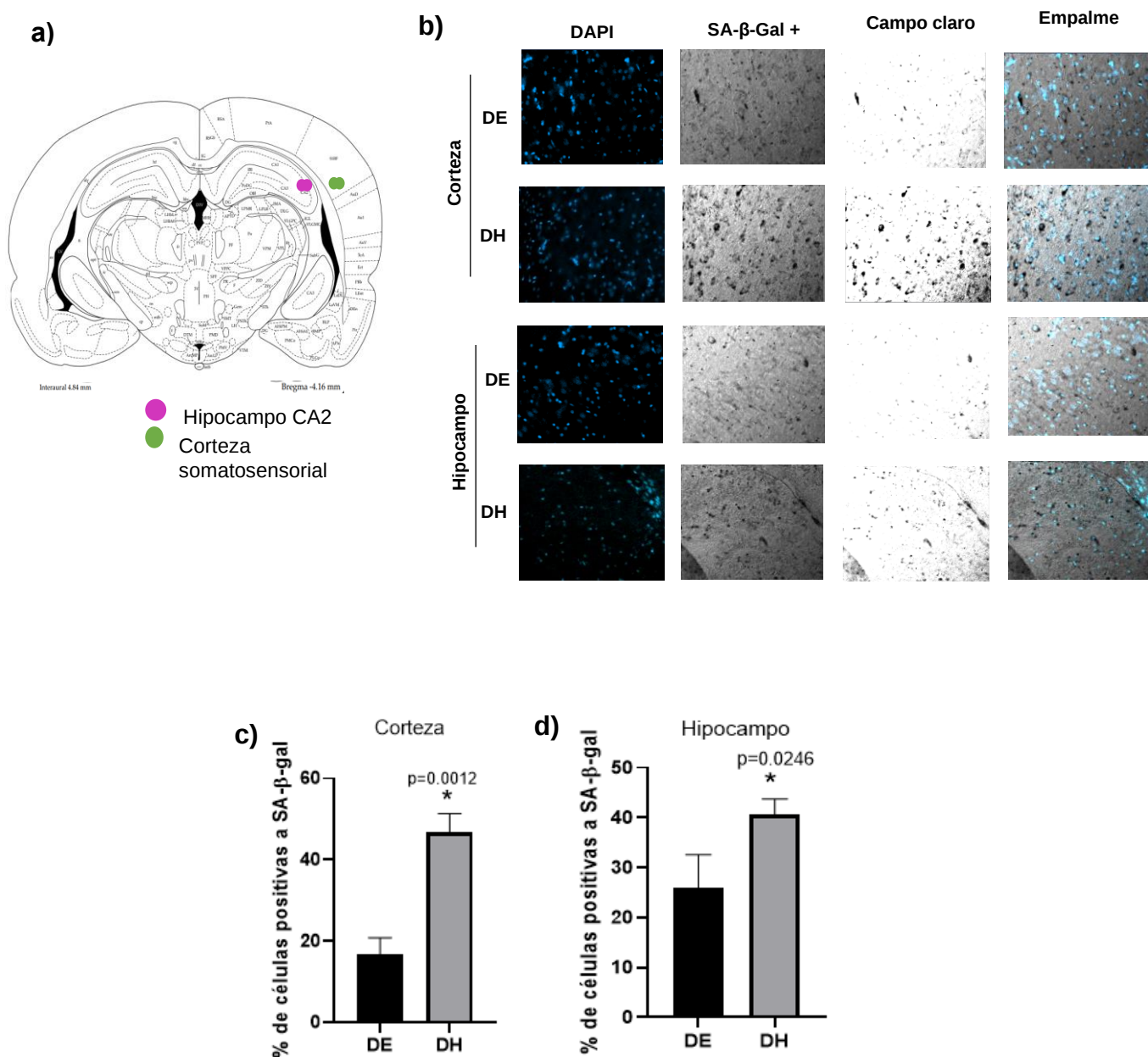


FIGURA 15. Evaluación de presencia de células senescentes en cerebro. a) Diagrama anatómico para ubicar las regiones analizadas b) Imágenes representativas de diferentes regiones con células con características de senescencia acumuladas en la corteza e hipocampo en animales con HD a los 13 meses. Porcentaje de células SA- β -gal positivas por área en cada sección del cerebro en la corteza c) y el hipocampo d). Se representa gráficamente el promedio de tres cerebros por grupo. Los datos representan la media $\pm$ desviación estándar y se analizaron mediante ANOVA de dos vías, seguido de una prueba *post hoc* de Tukey. Las diferencias significativas entre grupos con respecto a la DE se marcan con * y las diferencias a distintas edades se marcan con & $p<0,05$ ($n = 6$ DE y $n=6$ HD).

8. DISCUSIÓN

La obesidad es una condición compleja que afecta a las personas tanto física como mentalmente. A nivel fisiológico, aumenta el riesgo de enfermedades crónicas como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer. La investigación para comprender los mecanismos subyacentes de la obesidad y el deterioro cognitivo es necesaria para desarrollar intervenciones efectivas para reducir su impacto en la salud global.

El sesgo de género en la investigación de la obesidad es motivo de preocupación, ya que puede dar lugar a una comprensión incompleta de los efectos de la obesidad y propiciar un trato desigual. Las mujeres experimentan diferentes efectos fisiológicos y psicológicos de la obesidad que los hombres, lo que podría pasarse por alto si la investigación solo se centra en las poblaciones masculinas. Cabe destacar que existen estudios limitados sobre los efectos de la suplementación crónica con dietas hipercalóricas sobre la obesidad en animales.

Nuestro estudio se enfocó en el impacto de la obesidad causada por una dieta hipercalórica (DH) a largo plazo en la función cognitiva de las mujeres para comprender el vínculo entre la obesidad y el deterioro cognitivo, ya que existe una mayor tasa de obesidad en las mujeres y tienen una mayor propensión a presentar demencia durante la edad avanzada (Albanese et al., 2015).

Las ratas Wistar recibieron DH desde el destete hasta los 13 meses cuando las ratas se consideraban de mediana edad (Ghasemi et al., 2021), y las mediciones se tomaron desde los 6 meses después de que se estableció la obesidad hasta los 13 meses de edad. La ganancia de peso así como el índice de Lee en las ratas con DH fue consistente con estudios previos (Toledo-Perez et al., 2021; Suárez-Roman et al., 2013), demostrando que los animales fueron mantenidos adecuadamente para desarrollar el modelo de obesidad. Al comparar ambos grupos, se encontraron diferencias ya que el índice aterogénico, un marcador para predecir el riesgo de aterosclerosis y enfermedad coronaria (Niroumand et al., 2015), se incrementó en ratas de 6 y 13 meses alimentadas con la DH en comparación con el grupo DE. Si bien encontramos un aumento en el colesterol en el grupo DE, al mismo tiempo identificamos un aumento en los niveles de HDL, lo que podría deberse al efecto del transporte inverso del colesterol, como lo describe Marques et al., 2018, que es un mecanismo para eliminar el exceso de colesterol de los tejidos periféricos y redistribuirlo o eliminarlo del cuerpo a través de la vesícula biliar.

La obesidad tiene un componente inflamatorio crítico y se asocia a otras alteraciones. A los 13 meses de edad en ambos grupos se encontró aumento en parámetros como triglicéridos, glucosa y colesterol, lo que podría deberse al paso de la edad adulta joven a la mediana edad, generando acumulación de exceso de grasa visceral, pérdida de masa muscular y fuerza, y aumento en el tamaño de los adipocitos en la grasa subcutánea que conduce a una mayor liberación de ácidos grasos libres asociados con la resistencia a la insulina y otras anomalías metabólicas, según lo informado por

Palmer y Jensen, 2022. Es importante señalar que no se encontraron diferencias significativas al comparar los valores de este parámetro entre los dos grupos a los 6 y 13 meses considerando el manual de Harlan (Giknis y Clifford, 2008).

Se sabe que la obesidad se caracteriza por una inflamación crónica de bajo grado se activan e infiltran el tejido adiposo en expansión y hay una secreción de diversas moléculas que contribuyen a al establecimiento de un estado inflamatorio crónico de bajo grado (Sindhu et al., 2015; Khanna et al., 2022). Es así que nuestros resultados concuerdan con estos hallazgos ya que se encontró un aumento en IL-1 β en el grupo de la DH a los 6 y 13 meses. IL-1 β es una citocina proinflamatoria producida principalmente por los macrófagos y ha mostrado un papel fundamental en el vínculo entre la inflamación asociada a la obesidad y la resistencia a la insulina en roedores según lo descrito por Bing, 2015.

Con respecto a la IL-6, encontramos niveles elevados en el grupo de DH a los 6 y 13 meses de edad. Se ha informado que los niveles séricos de IL-6 aumentan en individuos obesos y aquellos con afecciones inflamatorias crónicas y concentraciones anormales de lípidos séricos (El -Mikkawy et al., 2020; Sindhu et al., 2015). Además, la IL-6 afecta negativamente el metabolismo de los lípidos al aumentar la liberación de triglicéridos y reducir la actividad de la lipoproteína lipasa (Werida et al., 2021) lo que concuerda con los cambios en el perfil bioquímico observado en nuestro estudio (como se muestra en la Tabla 2).

El aumento en los niveles de MCP-1 en el grupo de DH a los 6 y 13 meses de edad, respalda lo informado por estudios que mostraron que MCP-1 generalmente aumenta

en individuos obesos en comparación con controles delgados (Panee, 2012). Nosotros encontramos aumento de los niveles circulantes de TNF- α en el grupo de DH a los 6 y 13 meses de edad, con una posterior disminución a los 13 meses con respecto a los niveles de 6 meses en ambos grupos. Lo anterior podría deberse a que, el perfil de citocinas mantenido en una condición inflamatoria particular podría depender no solo del grado de estimulación (gravedad) y cuánto tiempo persiste (cronicidad), sino también de la capacidad de respuesta individual y la adaptabilidad del sistema inmunológico (Italiani et al., 2020).

Además observamos un aumento en los niveles séricos de IL-10 en ratas DH a los 6 meses de edad, pero una disminución en ambos grupos a los 13 meses de edad, estos resultados que es consistente con otros estudios han informado que en los seres humanos, la capacidad de producir IL-10 se reduce en individuos con obesidad cuando son alimentados con ricos en grasas, lo que provoca inflamación en varios órganos (Kondo, 2018). De manera particular, los niveles séricos bajos de IL-10 se asocian con el síndrome metabólico en mujeres obesas (Esposito et al., 2003).

La disminución encontrada en nuestro estudio sobre los niveles de TNF- α e IL-10 a lo largo del tiempo sugiere que el cuerpo podría adaptarse a la inflamación crónica y tratar de equilibrar la respuesta inmune. El TNF- α suele participar en la promoción de la inflamación, mientras que la IL-10 es antiinflamatoria. Una disminución en ambos niveles podría sugerir la regulación de la respuesta inmune en respuesta a la inflamación persistente.

Por otro lado, la obesidad se asocia con una inflamación sistémica de bajo grado, que también puede afectar al SNC, generando una neuroinflamación que puede afectar al hipocampo y la corteza cerebral, regiones esenciales para el aprendizaje y la memoria (Henn et al., 2022). Estas alteraciones impactan en la función cognitiva y contribuyen al desarrollo de trastornos neurológicos.

Encontramos un aumento en los niveles de citocinas en la corteza y el hipocampo del grupo DH en comparación con el grupo DE. En la corteza del grupo DH a los 6 y 13 meses de edad observamos un aumento de citocinas como IL-6, TNF- α y MCP-1 (Figura 3b, c y d). En el hipocampo encontramos un aumento de los niveles de IL-6 en el grupo DH a los 13 meses y de MCP-1 en el mismo grupo a los 6 y 13 meses. El aumento de los marcadores de citocinas de inflamación IL-6, TNF- α y MCP-1 indican una respuesta inflamatoria en curso en estas regiones del cerebro. Este aumento en los niveles de citocinas puede contribuir a la progresión de una inflamación crónica implicada en el desarrollo de trastornos neurológicos. La respuesta diferencial que encontramos en el estudio entre regiones del cerebro podría deberse a diferencias en la composición de los tipos de células en estas regiones. La corteza cerebral tiene una mayor cantidad de neuronas y menos astrocitos que el hipocampo, mientras que el hipocampo tiene menos neuronas pero una mayor cantidad de microglía (Dos Santos et al., 2020; Savchenko et al., 1997). Estas diferencias en la composición celular podrían contribuir a las diferencias observadas en respuesta inflamatoria a dietas ricas en grasas y obesidad (Schmitt & Gaspar, 2023).

La inflamación inducida por la obesidad se ha relacionado con cambios en la integridad de la BHE, lo que puede conducir a una mayor permeabilidad. Esta alteración puede dar lugar a que las citocinas proinflamatorias entren en el cerebro e interactúen con las células gliales, lo que lleva a la activación de estas células (Guillemot-Legris y Muccioli, 2017). Este proceso puede contribuir a los efectos nocivos de la obesidad en el cerebro. La microglía activada secreta más citocinas proinflamatorias, como TNF α , IL-1 β e IL-6, que pueden perpetuar la neuroinflamación y provocar daño neuronal. Además, los astrocitos reactivos activados por señales proinflamatorias se han relacionado con la degeneración sináptica y la desregulación del glutamato, lo que puede contribuir a la neurodegeneración (Kwon y Koh, 2020). Estos mecanismos resaltan la compleja interacción entre la inflamación inducida por la obesidad y la función cerebral.

El BDNF es una molécula central en el crecimiento, la diferenciación, la reparación y las conexiones sinápticas neuronales y sus niveles están estrechamente regulados en respuesta a diferentes estímulos (Sandrini et al., 2018). Aquí encontramos una disminución de los niveles circulantes de BDNF en el grupo de DH a los 6 meses de edad. Los hallazgos de niveles circulantes reducidos de BDNF en el grupo de DH son consistentes con otros estudios que han encontrado niveles más bajos de BDNF en organismos obesos (Katuri et al., 2021). Los niveles reducidos de BDNF pueden afectar el desarrollo neuronal y la función cognitiva al reducir la neuroplasticidad, que es esencial para el aprendizaje, la memoria y otras funciones cognitivas (Pandit et al., 2020).

En cuanto al patrón de expresión de BDNF en el cerebro, se han detectado niveles altos de BDNF en varias regiones, incluido el hipocampo, la amígdala, el cerebelo y la corteza, tanto en roedores como en humanos (Miranda et al., 2019). En la corteza, encontramos una disminución en los niveles de BDNF en el grupo de DH a los 6 y 13 meses de edad, lo que es consistente con la idea de que la obesidad puede afectar negativamente la función cerebral y dar como resultado niveles reducidos de BDNF en regiones específicas del cerebro. Estos hallazgos sugieren que la disminución de los niveles de BDNF en la corteza podría contribuir a los déficits de aprendizaje y memoria observados en las personas obesas. En el hipocampo, encontramos un nivel más bajo en el grupo de HD a los 6 meses de edad. Sin embargo, los niveles de BDNF fueron más altos a los 13 meses de edad en ambos grupos. Esto es consistente con la idea de que el patrón de expresión de BDNF puede verse afectado por cambios patológicos, pues se ha descrito que el BDNF aumenta en el hipocampo murino durante el envejecimiento normal pero no durante el envejecimiento de ratones que padecen alguna patología (Halbach, 2010). Lo anterior sugiere que la regulación de BDNF en el hipocampo puede ser compleja y que varios factores, como la edad y la dieta, pueden tener un papel importante. Nuestros resultados parecen alinearse con estudios previos que reportan una correlación negativa entre los niveles séricos de BDNF y los marcadores de obesidad e inflamación, la relación cintura-cadera y los niveles de citocinas inflamatorias en mujeres con obesidad (Raharjo et al., 2021).

Al evaluar el impacto de la obesidad en el establecimiento la respuesta inflamatoria en el SNC, la prueba RON demostró que las ratas del grupo DH no eran capaces de

discriminar el objeto nuevo del objeto conocido a los 6 meses, lo que se hizo más evidente a los 13 meses de edad. Algo interesante fue que las ratas del grupo DE también mostraron una disminución en la capacidad de discriminar el nuevo objeto.

Estos resultados sugieren que, tanto la obesidad inducida por la dieta como el envejecimiento normal, pueden afectar la capacidad de discriminar un nuevo objeto. La disminución del rendimiento podría deberse al impacto negativo de la obesidad en la integridad del hipocampo y otras regiones del cerebro, así como a los cambios en la plasticidad sináptica y la densidad de las espinas dendríticas asociadas con la neuroinflamación y la desregulación del BDNF. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar la obesidad y el envejecimiento como factores de riesgo para el deterioro cognitivo.

Se sabe que las células senescentes se acumulan durante la obesidad (Minamino et al., 2009, Ogrodnik et al., 2019, Schafer et al., 2016) y también están relacionadas con sitios de patogénesis en múltiples enfermedades y comorbilidades crónicas y relacionadas con la edad (Tchkonia et al., 2013). Lo anterior se confirma en nuestros resultados respecto a la expresión de los marcadores de senescencia, ya que todos los marcadores evaluados a los 13 meses de edad en el grupo de DH en la corteza y el hipocampo (GLB, p21 y γ H2AX) aumentaron. Algunos estudios muestran que la acumulación de células gliales y neuronas senescentes conduce a cambios estructurales y funcionales en el cerebro que resultan en deterioro cognitivo en el contexto del envejecimiento (Sikora et al., 2021). Nuestros resultados son consistentes con estudios previos que muestran que la senescencia celular relacionada con la

obesidad puede contribuir al envejecimiento cerebral y al desarrollo del deterioro cognitivo relacionado con la edad. El aumento de la expresión de marcadores de senescencia en el grupo DH indica una mayor carga de células senescentes en la corteza y el hipocampo de las ratas obesas, lo que puede contribuir a la disminución observada en la función cognitiva. La presencia de células senescentes puede alterar el microambiente tisular y contribuir a la inflamación, el estrés oxidativo y la disfunción tisular (Kirkland y Tchkonja, 2017, Xu et al., 2018).

Se necesita más investigación para comprender los mecanismos exactos por los cuales las células senescentes contribuyen al deterioro cognitivo en la obesidad.

Apuntar a la senescencia es una estrategia prometedora para prevenir los trastornos neuropsiquiátricos relacionados con la obesidad. Algunos hallazgos sugieren que la acumulación de células senescentes en el cerebro puede contribuir a las alteraciones cognitivas y psiquiátricas observadas en la obesidad.

9. CONCLUSIONES

El consumo prolongado de una dieta rica en calorías conduce al desarrollo de obesidad, lo que provoca un aumento de moléculas proinflamatorias en circulación, originando una inflamación persistente de bajo grado. Se detectaron alteraciones inflamatorias en SNC, en particular en áreas cruciales para la memoria y el aprendizaje como la corteza cerebral y el hipocampo. En estas áreas, observamos un aumento en la expresión de citocinas y quimiocinas en las ratas que consumían una dieta hipercalórica (DH). Estos cambios fueron más notorios en ratas de mayor edad.

Se identificó una reducción en la habilidad de diferenciar entre objetos familiares y nuevos, evidente desde los 6 meses en ratas obesas y a los 13 meses en ratas con dieta estándar (DE). Esta disfunción se intensificó a los 13 meses en ratas con DH y también en aquellas con DE, resaltando el impacto combinado de la edad y la obesidad en el deterioro cognitivo.

Finalmente, parece haber una relación entre la presencia de células senescentes en el SNC y la obesidad, respaldado por un aumento en los indicadores de senescencia en la corteza y el hipocampo, como puede observarse en la figura 10. Aún así, es crucial continuar investigando los mecanismos y las repercusiones de la obesidad en la degeneración cognitiva para identificar potenciales objetivos terapéuticos que ayuden a aliviar estas condiciones.

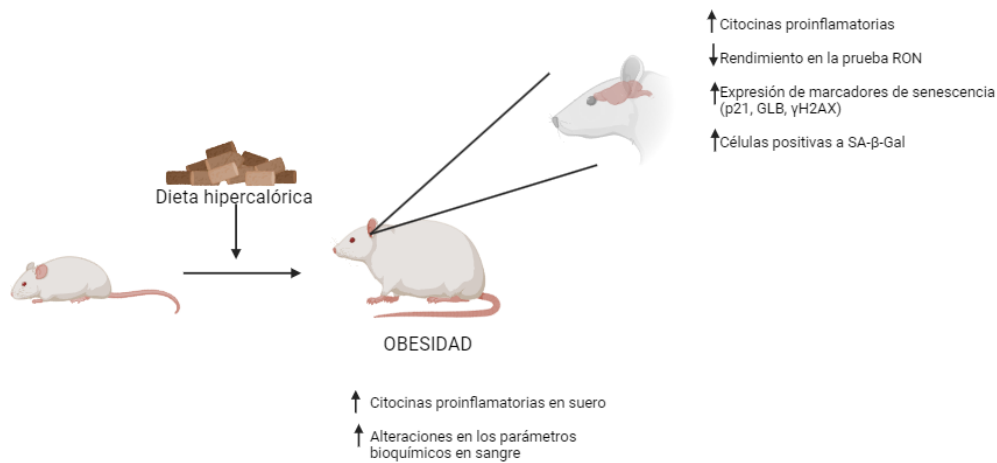


FIGURA 16. Resumen gráfico. Principales cambios observados después del consumo crónico de una dieta hipercalórica. Figura realizada con BioRender.

10. PERSPECTIVAS

Resultaría interesante que se pudiera dar continuidad a este trabajo de investigación, realizando inmunofluorescencias en cortes histológicos de cerebro para observar la proporción de células senescentes identificando mediante el uso de anticuerpos dirigidos a la identificación de los tres principales tipos celulares: neuronas, astrocitos y microglía en corteza e hipocampo

También sería importante la aplicación de senoterapéuticos que nos ayuden a la eliminación de células senescentes y/o modulación de los componentes del SASP y evaluar su impacto en la memoria y el aprendizaje.

11 REFERENCIAS

- Abbott, N. J., Rönnbäck, L. and Hansson, E. (2006). Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. *Nature reviews neuroscience*, 7(1), 41-53.
- Albanese, E., Davis, B., Jonsson, P. V., Chang, M., Aspelund, T., Garcia, M. and Launer, L. J. (2015). Overweight and obesity in midlife and brain structure and dementia 26 years later: the AGES-Reykjavik study. *American journal of epidemiology*, 181(9), 672-679.
- Alexaki, V. I. (2021). The impact of obesity on microglial function: Immune, metabolic and endocrine perspectives. *Cells*, 10(7), 1584.
- Andrade, M. M., Fernandes, C., Forny-Germano, L., Gonçalves, R. A., Gomes, M., Castro-Fonseca, E. and De Felice, F. G. (2023). Alteration in the number of neuronal and non-neuronal cells in mouse models of obesity. *Brain Communications*, 5(2), fcad059.
- Anstey, K. J., Cherbuin, N., Budge, M. and Young, J. (2011). Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obesity reviews*, 12(5), e426-e4
- Beck, J., Horikawa, I. and Harris, C. (2020). Cellular senescence: mechanisms, morphology, and mouse models. *Veterinary Pathology*, 57(6), 747-757.
- Becker, T. and Haferkamp, S. (2013). Molecular mechanisms of cellular senescence. *Senescence and Senescence-Related Disorders*, 6, 35.
- Bernadotte, A., Mikhelson, V. M. and Spivak, I. M. (2016). Markers of cellular senescence. Telomere shortening as a marker of cellular senescence. *Aging (Albany NY)*, 8(1), 3.
- Beutler, L. R., Corpuz, T. V., Ahn, J. S., Kosar, S., Song, W., Chen, Y. and Knight, Z. A. (2020). Obesity causes selective and long-lasting desensitization of AgRP neurons to dietary fat. *Elife*, 9, e55909.
- Bhat, R., Crowe, E. P., Bitto, A., Moh, M., Katsetos, C. D., Garcia, F. U. and Torres, C. (2012). Astrocyte senescence as a component of Alzheimer's disease.
- Bing, C. (2015). Is interleukin-1 β a culprit in macrophage-adipocyte crosstalk in obesity?. *Adipocyte*, 4(2), 149-152.
- Buie, J. J., Watson, L. S., Smith, C. J. and Sims-Robinson, C. (2019). Obesity-related cognitive impairment: The role of endothelial dysfunction. *Neurobiology of Disease*, 132, 104580.

Bussian, T. J., Aziz, A., Meyer, C. F., Swenson, B. L., van Deursen, J. M. and Baker, D. J. (2018). Clearance of senescent glial cells prevents tau-dependent pathology and cognitive decline. *Nature*, 562(7728), 578-582.

Bustami, M., Matalka, K. Z., Mallah, E., Abu-Qatouseh, L., Abu Dayyih, W., Hussein, N. and Arafat, T. (2021). The prevalence of overweight and obesity among women in Jordan: a risk factor for developing chronic diseases. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 1533-1541.

Butler, M. J., Cole, R. M., Deems, N. P., Belury, M. A. and Barrientos, R. M. (2020). Fatty food, fatty acids, and microglial priming in the adult and aged hippocampus and amygdala. *Brain, behavior, and immunity*, 89, 145-158.

Cai, X., Li, L., Krumholz, A., Guo, Z., Erpelding, T. N., Zhang, C. and Wang, L. V. (2012). Multi-scale molecular photoacoustic tomography of gene expression.

Campos-Nonato, I., Galván-Valencia, Ó., Hernández-Barrera, L., Oviedo-Solís, C. and Barquera, S. (2023). Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Pública de México*, 1-10.

Childs, B. G., Baker, D. J., Wijshake, T., Conover, C. A., Campisi, J. and Van Deursen, J. M. (2016). Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis. *Science*, 354(6311), 472-477.

Chinta, S. J., Woods, G., Demaria, M., Rane, A., Zou, Y., McQuade, A. and Andersen, J. K. (2018). Cellular senescence is induced by the environmental neurotoxin paraquat and contributes to neuropathology linked to Parkinson's disease. *Cell reports*, 22(4), 930-940.

Citrin, D. E., Shankavaram, U., Horton, J. A., Shield III, W., Zhao, S., Asano, H. and Chung, E. J. (2013). Role of type II pneumocyte senescence in radiation-induced lung fibrosis. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(19), 1474-1484.

Cooper, A. J., Gupta, S. R., Moustafa, A. F. and Chao, A. M. (2021). Sex/gender differences in obesity prevalence, comorbidities, and treatment. *Current obesity reports*, 1-9.

Cope, E. C., LaMarca, E. A., Monari, P. K., Olson, L. B., Martinez, S., Zych, A. D. and Gould, E. (2018). Microglia play an active role in obesity-associated cognitive decline. *Journal of Neuroscience*, 38(41), 8889-8904.

Coppé, J. P., Desprez, P. Y., Krtolica, A. and Campisi, J. (2010). The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annual review of pathology: mechanisms of disease*, 5, 99-118.

- Dimri, G. P., Lee, X., Basile, G., Acosta, M., Scott, G., Roskelley, C. and Pereira-Smith, O. (1995). A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(20), 9363-9367.
- Dos Santos, S. E., Medeiros, M., Porfirio, J., Tavares, W., Pessôa, L., Grinberg, L. and Herculano-Houzel, S. (2020). Similar microglial cell densities across brain structures and mammalian species: implications for brain tissue function. *Journal of Neuroscience*, 40(24), 4622-4643.
- Dotiwala, A. K., McCausland, C. and Samra, N. S. (2018). Anatomy, head and neck, blood brain barrier.
- El-Mikkawy, D. M., EL-Sadek, M. A., EL-Badawy, M. A. and Samaha, D. (2020). Circulating level of interleukin-6 in relation to body mass indices and lipid profile in Egyptian adults with overweight and obesity. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*, 47(1), 1-7.
- Esposito, K., Pontillo, A., Giugliano, F., Giugliano, G., Marfella, R., Nicoletti, G. and Giugliano, D. (2003). Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(3), 1055-1058.
- Fischer, B. M., Wong, J. K., Degan, S., Kummarapurugu, A. B., Zheng, S., Haridass, P. and Voynow, J. A. (2013). Increased expression of senescence markers in cystic fibrosis airways. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 304(6), L394-L400.
- Fournier, F., Diaz-Marin, R., Pilon, F., Neault, M., Juneau, R., Girouard, G. and Sapieha, P. (2023). Obesity triggers tumoral senescence and renders poorly immunogenic malignancies amenable to senolysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 120(1), e2209973120.
- Fricker, M., Tolkovsky, A. M., Borutaite, V., Coleman, M. and Brown, G. C. (2018). Neuronal cell death. *Physiological reviews*, 98(2), 813-880.
- Galloway, D. A., Phillips, A. E., Owen, D. R. and Moore, C. S. (2019). Phagocytosis in the brain: homeostasis and disease. *Frontiers in Immunology*, 10, 790.
- Ghasemi, A., Jeddi, S. and Kashfi, K. (2021). The laboratory rat: Age and body weight matter. *EXCLI journal*, 20, 1431.
- Ghazarian, M., Luck, H., Revelo, X. S., Winer, S. and Winer, D. A. (2015). Immunopathology of Adipose Tissue during Metabolic Syndrome. *Turkish Journal of Pathology*, 31.

- Giknis, M. L. A. and Clifford, C. (2008). "Clinical laboratory parameters for Crl: WI (Han)," Charles River Laboratories, vol. 14.
- Gómez-Apo, E., Mondragón-Maya, A., Ferrari-Díaz, M. and Silva-Pereyra, J. (2021). Structural brain changes associated with overweight and obesity. *Journal of obesity*, 2021.
- González-Gualda, E., Baker, A. G., Fruk, L. and Muñoz-Espín, D. (2021). A guide to assessing cellular senescence in vitro and in vivo. *The FEBS journal*, 288(1), 56-80.
- Grundy, S. M. (2004). Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2595-2600.
- Guillemot-Legrís, O. and Muccioli, G. G. (2017). Obesity-induced neuroinflammation: beyond the hypothalamus. *Trends in neurosciences*, 40(4), 237-253.
- Halbach, O. V. B. U. (2010). Involvement of BDNF in age-dependent alterations in the hippocampus. *Frontiers in aging neuroscience*, 2, 36.
- Harper, J. W., Adami, G. R., Wei, N., Keyomarsi, K. and Elledge, S. J. (1993). The p21 Cdk-interacting protein Cip1 is a potent inhibitor of G1 cyclin-dependent kinases. *Cell*, 75(4), 805-816.
- Haslam, D. W. and James, W. P. (2005). Obesidade. *Lancet*, 366, 1197-209.
- Henn, R. E., Elzinga, S. E., Glass, E., Parent, R., Guo, K., Allouch, A. A. and Feldman, E. L. (2022). Obesity-induced neuroinflammation and cognitive impairment in young adult versus middle-aged mice. *Immunity & Ageing*, 19(1), 67.
- Hildebrandt, X., Ibrahim, M. and Peltzer, N. (2023). Cell death and inflammation during obesity: "Know my methods, WAT (son)". *Cell Death & Differentiation*, 30(2), 279-292.
- Hsu, C. H., Altschuler, S. J. and Wu, L. F. (2019). Patterns of early p21 dynamics determine proliferation-senescence cell fate after chemotherapy. *Cell*, 178(2), 361-373.
- Italiani, P., Mosca, E., Della Camera, G., Melillo, D., Migliorini, P., Milanesi, L. and Boraschi, D. (2020). Profiling the course of resolving vs. persistent inflammation in human monocytes: the role of IL-1 family molecules. *Frontiers in Immunology*, 11, 1426.
- Jansson, D., Rustenhoven, J., Feng, S., Hurley, D., Oldfield, R. L., Bergin, P. S. and Dragunow, M. (2014). A role for human brain pericytes in neuroinflammation. *Journal of neuroinflammation*, 11(1), 1-20.
- Jeyapalan, J. C. and Sedivy, J. M. (2008). Cellular senescence and organismal aging. *Mechanisms of ageing and development*, 129(7-8), 467-474.

- Jo, J., Gavrilova, O., Pack, S., Jou, W., Mullen, S., Sumner, A. E. and Periwé, V. (2009). Hypertrophy and/or hyperplasia: dynamics of adipose tissue growth. *PLoS computational biology*, 5(3), e1000324.
- Karunathilaka, N. and Rathnayake, S. (2021). Screening for mild cognitive impairment in people with obesity: a systematic review. *BMC Endocrine Disorders*, 21(1), 230.
- Kawai, T., Autieri, M. V. and Scalia, R. (2021). Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 320(3), C375-C391.
- Khanna, D., Khanna, S., Khanna, P., Kahar, P. and Patel, B. M. (2022). Obesity: a chronic low-grade inflammation and its markers. *Cureus*, 14(2).
- Kim, C. H. (2016). Measurements of adiposity and body composition. *The Korean Journal of Obesity*, 25(3), 115-120.
- Kirkland, J. L. and Tchkonja, T. (2017). Cellular senescence: a translational perspective. *EBioMedicine*, 21, 21-28.
- Kondo, H., Abe, I., Gotoh, K., Fukui, A., Takanari, H., Ishii, Y. and Takahashi, N. (2018). Interleukin 10 treatment ameliorates high-fat diet-induced inflammatory atrial remodeling and fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 11(5), e006040.
- Kumari, R. and Jat, P. (2021). Mechanisms of cellular senescence: cell cycle arrest and senescence associated secretory phenotype. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 485.
- Kuno, R., Wang, J., Kawanokuchi, J., Takeuchi, H., Mizuno, T. and Suzumura, A. (2005). Autocrine activation of microglia by tumor necrosis factor- α . *Journal of neuroimmunology*, 162(1-2), 89-96.
- Kwon, H. S. and Koh, S. H. (2020). Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Translational neurodegeneration*, 9, 1-12.
- Loane, D. J. and Byrnes, K. R. (2010). Role of microglia in neurotrauma. *Neurotherapeutics*, 7(4), 366-377.
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M. and Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217.
- Ludwig, P. E., Reddy, V. and Varacallo, M. (2017). Neuroanatomy, central nervous system (CNS).
- Marques, L. R., Diniz, T. A., Antunes, B. M., Rossi, F. E., Caperuto, E. C., Lira, F. S. and Gonçalves, D. C. (2018). Reverse cholesterol transport: molecular mechanisms

and the non-medical approach to enhance HDL cholesterol. *Frontiers in Physiology*, 9, 526.

McArdle, M. A., Finucane, O. M., Connaughton, R. M., McMorrow, A. M. and Roche, H. M. (2013). Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. *Frontiers in endocrinology*, 4, 52.

Mera-Rodríguez, J. A., Álvarez-Hernán, G., Gañán, Y., Martín-Partido, G., Rodríguez-León, J. and Francisco-Morcillo, J. (2021). Is senescence-associated β -galactosidase a reliable in vivo marker of cellular senescence during embryonic development?. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 623175.

Mijit, M., Caracciolo, V., Melillo, A., Amicarelli, F. and Giordano, A. (2020). Role of p53 in the Regulation of Cellular Senescence. *Biomolecules*, 10(3), 420.

Miller, A. A. and Spencer, S. J. (2014). Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain, behavior, and immunity*, 42, 10-21.

Minamino, T., Orimo, M., Shimizu, I., Kunieda, T., Yokoyama, M., Ito, T. and Komuro, I. (2009). A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nature medicine*, 15(9), 1082-1087.

Miranda, M., Morici, J. F., Zanoni, M. B. and Bekinschtein, P. (2019). Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Frontiers in cellular neuroscience*, 363.

Muñoz-Espín, D. and Serrano, M. (2014). Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nature reviews Molecular cell biology*, 15(7), 482-496.

Musi, N., Valentine, J. M., Sickora, K. R., Baeuerle, E., Thompson, C. S., Shen, Q. and Orr, M. E. (2018). Tau protein aggregation is associated with cellular senescence in the brain. *Aging cell*, 17(6), e12840.

Narasimhan, A., Flores, R. R., Camell, C. D., Bernlohr, D. A., Robbins, P. D. and Niedernhofer, L. J. (2022). Cellular Senescence in Obesity and Associated Complications: a New Therapeutic Target. *Current diabetes reports*, 22(11), 537-548.

Nerurkar, P. V., Johns, L. M., Buesa, L. M., Kipyakwai, G., Volper, E., Sato, R. and Nerurkar, V. R. (2011). Momordica charantia (bitter melon) attenuates high-fat diet-associated oxidative stress and neuroinflammation. *Journal of neuroinflammation*, 8, 1-19.

Nguyen, J. C., Killcross, A. S. and Jenkins, T. A. (2014). Obesity and cognitive decline: role of inflammation and vascular changes. *Frontiers in neuroscience*, 8, 375.

NIDA. 2021, April 13. The Importance of Including Women in Research . Retrieved from <https://nida.nih.gov/publications/research-reports/substance-use-in-women/importance-including-women-in-research> on 2023, August 1.

Niroumand, S., Khajedaluee, M., Khadem-Rezaian, M., Abrishami, M., Juya, M., Khodaei, G. and Dadgarmoghaddam, M. (2015). Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 29, 240.

Obara-Michlewska, M. (2022). The contribution of astrocytes to obesity-associated metabolic disturbances. *Journal of Biomedical Research*, 36(5), 299.

Ogrodnik, M., Zhu, Y. I., Langhi, L. G., Tchkonja, T., Krüger, P., Fielder, E. and Jurk, D. (2019). Obesity-induced cellular senescence drives anxiety and impairs neurogenesis. *Cell metabolism*, 29(5), 1061-1077.

Ogrodnik, M., Evans, S. A., Fielder, E., Victorelli, S., Kruger, P., Salmonowicz, H. and Jurk, D. (2021). Whole-body senescent cell clearance alleviates age-related brain inflammation and cognitive impairment in mice. *Aging cell*, 20(2), e13296.

Osborn, O. and Olefsky, J. M. (2012). The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nature medicine*, 18(3), 363-374.

Ouyang, S., Hsueh, H., Kastin, A. J., Wang, Y., Yu, C. and Pan, W. (2014). Diet-induced obesity suppresses expression of many proteins at the blood–brain barrier. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 34(1), 43-51.

Palmer, A. K. and Jensen, M. D. (2022). Metabolic changes in aging humans: current evidence and therapeutic strategies. *Journal of Clinical Investigation*, 132(16), e158451.

Pandit, M., Behl, T., Sachdeva, M. and Arora, S. (2020). Role of brain derived neurotrophic factor in obesity. *Obesity Medicine*, 17, 100189.

Panee, J. (2012). Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine*, 60(1), 1-12.

Pepping, J. K., Freeman, L. R., Gupta, S., Keller, J. N. and Bruce-Keller, A. J. (2013). NOX2 deficiency attenuates markers of adiposopathy and brain injury induced by high-fat diet. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 304(4), E392-E404.

Perry, V. H. and Holmes, C. (2014). Microglial priming in neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*, 10(4), 217-224.

Pieper, C., Pieloch, P. and Galla, H. J. (2013). Pericytes support neutrophil transmigration via interleukin-8 across a porcine co-culture model of the blood–brain barrier. *Brain research*, 1524, 1-11.

Pi-Sunyer, X. (2009). The medical risks of obesity. *Postgraduate medicine*, 121(6), 21-33.

Pospelova, T. V., Demidenko, Z. N., Bukreeva, E. I., Pospelov, V. A., Gudkov, A. V. and Blagosklonny, M. V. (2009). Pseudo-DNA damage response in senescent cells. *Cell cycle*, 8(24), 4112-4118.

Prinz, M., Jung, S. and Priller, J. (2019). Microglia biology: one century of evolving concepts. *Cell*, 179(2), 292-311.

Rachmian, N. and Krizhanovsky, V. (2023). Senescent cells in the brain and where to find them. *The FEBS journal*, 290(5), 1256-1266.

Raharjo, S., Pranoto, A., Rejeki, P. S., Harisman, A. S. M., Pamungkas, Y. P. and Andiana, O. (2021). Negative correlation between serum brain-derived neurotrophic factor levels and obesity predictor markers and inflammation levels in females with obesity. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 9(B), 1021-1026.

Ramírez-Carreto, R. J., Rodríguez-Cortés, Y. M., Torres-Guerrero, H. and Chavarría, A. (2023). Possible Implications of Obesity-Primed Microglia that Could Contribute to Stroke-Associated Damage. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 1-18.

Rhea, E. M., Salameh, T. S., Logsdon, A. F., Hanson, A. J., Erickson, M. A. and Banks, W. A. (2017). Blood-brain barriers in obesity. *The AAPS journal*, 19, 921-930.

Russo, S., Kwiatkowski, M., Govorukhina, N., Bischoff, R. and Melgert, B. N. (2021). Meta-inflammation and metabolic reprogramming of macrophages in diabetes and obesity: the importance of metabolites. *Frontiers in immunology*, 12, 746151.

Sa, M., Park, M. G. and Lee, C. J. (2022). Role of hypothalamic reactive astrocytes in diet-induced obesity. *Molecules and cells*, 45(2), 65.

Safwan-Zaiter, H., Wagner, N. and Wagner, K. D. (2022). P16INK4A—More Than a Senescence Marker. *Life*, 12(9), 1332.

Sandrini, L., Di Minno, A., Amadio, P., Ieraci, A., Tremoli, E. and Barbieri, S. S. (2018). Association between obesity and circulating brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels: Systematic review of literature and meta-analysis. *International journal of molecular sciences*, 19(8), 2281.

Savage, J. C., Carrier, M. and Tremblay, M. È. (2019). Morphology of microglia across contexts of health and disease. *Microglia: methods and protocols*, 13-26.

Savchenko, V. L., Nikonenko, I. R., Skibo, G. G. and McKanna, J. A. (1997). Distribution of microglia and astrocytes in different regions of the normal adult rat brain. *Neurophysiology*, 29, 343-351.

Schafer, M. J., White, T. A., Evans, G., Tonne, J. M., Verzosa, G. C., Stout, M. B. and LeBrasseur, N. K. (2016). Exercise prevents diet-induced cellular senescence in adipose tissue. *Diabetes*, 65(6), 1606-1615.

Schmitt, L. O. and Gaspar, J. M. (2023). Obesity-induced brain neuroinflammatory and mitochondrial changes. *Metabolites*, 13(1), 86.

Sikora, E., Bielak-Zmijewska, A., Dudkowska, M., Krzystyniak, A., Mosieniak, G., Wesierska, M. and Wlodarczyk, J. (2021). Cellular senescence in brain aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 646924.

Sindhu, S., Thomas, R., Shihab, P., Sriraman, D., Behbehani, K. and Ahmad, R. (2015). Obesity is a positive modulator of IL-6R and IL-6 expression in the subcutaneous adipose tissue: significance for metabolic inflammation. *PloS one*, 10(7), e0133494.

Streit, W. J. (2006). Microglial senescence: does the brain's immune system have an expiration date?. *Trends in neurosciences*, 29(9), 506-510.

Suárez Román, G., Perera Calderín, A., Clapés Hernández, S., Fernández Romero, T. and Egaña Morales, E. (2013). Estandarización de un modelo para inducir obesidad en ratas. *Medisur*, 11(5), 569-573.

Tchkonina, T., Zhu, Y., Van Deursen, J., Campisi, J. and Kirkland, J. L. (2013). Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *The Journal of clinical investigation*, 123(3), 966-972.

Toledo-Pérez, R., López-Cervantes, S. P., Hernández-Álvarez, D., Mena-Montes, B., Pedraza-Vázquez, G., Sánchez-Garibay, C. and Luna-López, A. (2021). Metformin and tBHQ treatment combined with an exercise regime prevents osteosarcopenic obesity in middle-aged Wistar female rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021.

Tucsek, Z., Toth, P., Sosnowska, D., Gautam, T., Mitschelen, M., Koller, A. and Csiszar, A. (2014). Obesity in aging exacerbates blood–brain barrier disruption, neuroinflammation, and oxidative stress in the mouse hippocampus: effects on expression of genes involved in beta-amyloid generation and Alzheimer's disease. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 69(10), 1212-1226.

Vinuesa, A., Bentivegna, M., Calfa, G., Filipello, F., Pomilio, C., Bonaventura, M. M. and Saravia, F. (2019). Early exposure to a high-fat diet impacts on hippocampal

plasticity: implication of microglia-derived exosome-like extracellular vesicles. *Molecular neurobiology*, 56, 5075-5094.

Wagner, K. D. and Wagner, N. (2022). The senescence markers p16INK4A, p14ARF/p19ARF, and p21 in organ development and homeostasis. *Cells*, 11(12), 1966.

Wang, A. S. and Dreesen, O. (2018). Biomarkers of cellular senescence and skin aging. *Frontiers in Genetics*, 9, 247.

Werida, R. H., El-Gharbawy, N. M. and Mostafa, T. M. (2021). Circulating IL-6, clusterin and irisin in obese subjects with different grades of obesity: association with insulin resistance and sexual dimorphism. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 65, 126-136.

World Health Organization (2023). Obesity. Available at: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1 (Accessed January 28, 2023).

Xiao, N. and Le, Q. T. (2016). Neurotrophic factors and their potential applications in tissue regeneration. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 64, 89-99.

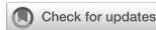
Xing, Z., Long, C., Hu, X. and Chai, X. (2022). Obesity is associated with greater cognitive function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 953826.

Xu, M., Pirtskhalava, T., Farr, J. N., Weigand, B. M., Palmer, A. K., Weivoda, M. M. and Kirkland, J. L. (2018). Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nature medicine*, 24(8), 1246-1256.

Yu, G., Cao, F., Hou, T., Cheng, Y., Jia, B., Yu, L. and Wang, Y. (2022). Astrocyte reactivation in medial prefrontal cortex contributes to obesity-promoted depressive-like behaviors. *Journal of Neuroinflammation*, 19(1), 1-18.

FIGURAS CREADAS EN:

Created with BioRender.com



OPEN ACCESS

EDITED BY

Allison B. Reiss,
Long Island School of Medicine,
New York University,
United States

REVIEWED BY

Manuel Collado,
Servicio Gallego de Salud,
Spain
Steven H. Rauchman,
University Neurosciences Institute,
United States

*CORRESPONDENCE

Norma Edith López-Díazguerrero
✉ neldiazgro@hotmail.com

SPECIALTY SECTION

This article was submitted to
Alzheimer's Disease and Related Dementias,
a section of the journal
Frontiers in Aging Neuroscience

RECEIVED 09 February 2023

ACCEPTED 20 March 2023

PUBLISHED 17 April 2023

CITATION

Salas-Venegas V, Santin-Márquez R,
Ramírez-Carreto RJ, Rodríguez-Cortés YM,
Cano-Martínez A, Luna-López A, Chavarria A,
Konigsberg M and
López-Díazguerrero NE (2023) Chronic
consumption of a hypercaloric diet increases
neuroinflammation and brain senescence,
promoting cognitive decline in middle-aged
female Wistar rats.
Front. Aging Neurosci. 15:1162747.
doi: 10.3389/fnagi.2023.1162747

COPYRIGHT

© 2023 Salas-Venegas, Santin-Márquez,
Ramírez-Carreto, Rodríguez-Cortés, Cano-
Martínez, Luna-López, Chavarria, Konigsberg
and López-Díazguerrero. This is an open-
access article distributed under the terms of
the [Creative Commons Attribution License](#)
(CC BY). The use, distribution or reproduction
in other forums is permitted, provided the
original author(s) and the copyright owner(s)
are credited and that the original publication in
this journal is cited, in accordance with
accepted academic practice. No use,
distribution or reproduction is permitted which
does not comply with these terms.

Chronic consumption of a hypercaloric diet increases neuroinflammation and brain senescence, promoting cognitive decline in middle-aged female Wistar rats

Verónica Salas-Venegas^{1,2}, Roberto Santin-Márquez^{1,2},
Ricardo Jair Ramírez-Carreto^{3,4},
Yesica María Rodríguez-Cortés^{3,4}, Agustina Cano-Martínez⁵,
Armando Luna-López⁶, Anahí Chavarria⁴, Mina Konigsberg² and
Norma Edith López-Díazguerrero^{2*}

¹Posgrado en Biología Experimental, Universidad Autónoma Metropolitana-Unidad Iztapalapa, Mexico City, Mexico, ²Departamento de Ciencias de la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud (DCBS), Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, CDMX, Mexico City, Mexico, ³Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX, Mexico City, Mexico, ⁴Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX, Mexico City, Mexico, ⁵Departamento de Fisiología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", CDMX, Mexico City, Mexico, ⁶Departamento de Investigación Básica, Instituto Nacional de Geriátria, CDMX, Mexico City, Mexico

Being overweight and obesity are world health problems, with a higher prevalence in women, defined as abnormal or excessive fat accumulation that increases the risk of chronic diseases. Excess energy leads to adipose expansion, generating hypertrophic adipocytes that produce various pro-inflammatory molecules. These molecules cause chronic low-intensity inflammation, affecting the organism's functioning and the central nervous system (CNS), inducing neuroinflammation. The neuroinflammatory response during obesity occurs in different structures of the CNS involved in memory and learning, such as the cortex and the hippocampus. Here we analyzed how obesity-related peripheral inflammation can affect CNS physiology, generating neuroinflammation and promoting cellular senescence establishment. Since some studies have shown an increase in senescent cells during aging, obesity, and neurodegenerative diseases, we proposed that cellular senescence participation may contribute to the cognitive decline in an obesity model of middle-aged female Wistar rats. The inflammatory state of 6 and 13 months-old female Wistar rats fed with a hypercaloric diet was measured in serum and CNS (cortex and hippocampus). Memory was evaluated using the novel object recognition (NOR) test; the presence of senescent markers was also determined. Our data suggest that the systemic inflammation generated by obesity induces a neuroinflammatory state in regions involved in learning and memory, with an increase in senescent markers, thus proposing senescence as a potential participant in the negative consequences of obesity in cognition.

KEYWORDS

obesity, female, neuroinflammation, senescence, cognitive deterioration

Introduction

Overweight and obesity are defined as abnormal or excessive fat accumulation that can harm health (World Health Organization, 2023), increasing the risk of developing different metabolic disorders and diseases (Awada et al., 2013), such as type 2 diabetes, cardiovascular diseases (Haslam and James, 2005), musculoskeletal disorders, and deterioration in cognitive function (Miller and Spencer, 2014). Interestingly, obesity is more common in women than men, independent of age, geographic region, or socioeconomic status (Kroll et al., 2020).

During obesity, the energy excess leads to adipose expansion generating hypertrophic adipocytes that produce a wide variety of proinflammatory molecules, such as monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), TNF- α , IL-1 β , and IL-6 that activate and attract the immune system cells (McArdle et al., 2013). The production of these molecules by adipocytes generates a chronic, low-intensity inflammation, affecting the organism's functioning; the central nervous system (CNS) may also be affected. Studies performed in rodent models show that obesity causes neuroinflammation (Miller and Spencer, 2014; Li et al., 2018; Zhou et al., 2020; Salas-Venegas et al., 2022). A hypercaloric diet induces the blood-brain barrier (BBB) loss of integrity, allowing proinflammatory cytokines to enter the CNS and promoting peripheral macrophage infiltration to the brain, which subsequently contributes, among other factors such as increased peripheral free fatty acid circulation, contributing to obesity-associated neuroinflammation (Samara et al., 2020). The inflammation in specific brain regions is related to memory impairment with significant cognitive decline (Palavra et al., 2016; Castro et al., 2017; Noble et al., 2017). Intriguingly, hippocampal neuroinflammation causes deficits in memory tasks in rodent models of obesity (Samara et al., 2020).

Inflammatory responses can be beneficial as acute, transient reactions to harmful conditions, promoting the defense, repair, and adaptation of host tissues. However, chronic and low-grade inflammation is detrimental to many tissues and likely to hamper normal functions (Calder et al., 2017). Chronic inflammation has become a hallmark of neurodegeneration in the brain, with persistent microglial activation, increased proinflammatory cytokines, and elevated levels of oxidative stress (Azam et al., 2021).

Additionally, some results indicate that the production of pro-inflammatory cytokines significantly reduces the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), the most expressed neurotrophin in the brain that plays a crucial role in learning and memory. The decreased BDNF expression has been associated with cognitive dysfunction and dementia (Budni et al., 2015). BDNF favors cognitive function by increasing neurogenesis, neuronal survival, axonal growth, dendritic growth, synaptic plasticity, neuronal development, and maintenance in the central nervous system neurons (Sandrini et al., 2018).

Moreover, clinical studies have shown that obesity increases the risk of developing mild cognitive impairment in short-term memory and executive function (Nguyen et al., 2014); however, the precise mechanisms are still unknown.

In addition, it has been reported that organisms fed with high-fat diets present an accumulation of senescent cells in tissues such as the prostate, heart, and adipose tissue with implications for the inflammatory state (Wang et al., 2009; Tikoo et al., 2017). Recently, Bussian et al. (2018) reported that the accumulation of senescent

astrocytes and microglia increased neurodegeneration and cognitive decline. They observed that eliminating senescent cells prevented reactive gliosis and neurodegeneration in the cortex and hippocampus, thus preserving cognitive function.

Cellular senescence (CS) is a phenomenon in which cells stop proliferating in response to different stress stimuli, including oxidative stress, proteasome inhibition, autophagy malfunction, etc. Senescent cells are characterized by flattened and enlarged morphology and exhibit several molecular markers, including telomere-dysfunction-induced foci, senescence-associated heterochromatin foci (SAHF), lipofuscin granules, DNA scars, altered gene expression, absence of proliferative Ki-67 protein, the activity of senescence-associated β -galactosidase (SA- β -GAL), and the expression of tumor suppressors and cell cycle inhibitors (Watanabe et al., 2017; Yanagi et al., 2017; Dodig et al., 2019). They also show changes in gene expression, the absence of response to apoptotic and mitogenic stimuli, and metabolic reprogramming evidenced by the production of a secretome called "Senescence-Associated Secretory Phenotype" (SASP; Kuilman et al., 2010; Kong et al., 2011; Campisi, 2013; Salama et al., 2014). The SASP includes a variety of factors, such as interleukins, growth factors, chemokines, and metalloproteases. These factors can affect the surrounding cells by activating various cell surface receptors and signal transduction pathways (Coppé et al., 2010), creating a local tissue microenvironment that induces inflammation (Bianchi-Frisi et al., 2010).

During obesity, the inflammation and oxidative stress generated in the brain increase the amount and accumulation of senescent cells, thus contributing to neuroinflammation due to the SASP secretion. The neuroinflammation induced by the senescent cells creates a vicious cycle that escalates inflammation and oxidative stress (Salas-Venegas et al., 2022). The components of SASP (proinflammatory and immunomodulatory cytokines) can interact with specific receptors, non-protein molecule factors, and exosomes (Gorgoulis et al., 2019). Thus, both soluble and insoluble interaction molecules are employed by senescent cells to influence the local microenvironment. However, with the accumulation of senescent cells during inflammation, its proinflammatory and potentially detrimental characteristics dominate and result in persistent inflammation and tissue damage (Nelke et al., 2022).

Two tumor suppressor pathways establish the CS, p53/p21, and p16INK4a/pRB, which can be used as proteins to validate the senescent state (McHugh and Gil, 2018). Animal models, mainly rodents, have been advantageous in studying obesity. Dietary manipulations through high-calorie intake are the most used for maintaining a more remarkable similarity with the establishment of obesity in humans (Von Diemen et al., 2006).

Notably, sexual differences have been reported concerning neurodegeneration and cognitive decline during aging (Santín-Márquez et al., 2021). Moreover, several neurological conditions are associated with sex differences in prevalence or outcome. For example, depression, multiple sclerosis, and Alzheimer's are common in women (Hanamsagar and Bilbo, 2016). So, it is crucial to study pathogenetic mechanisms, their progression, the age of onset, and possible treatment response in female models to develop the correct interventions for women. Ignoring these differences could alter the meaning of the obtained results (Piscopo et al., 2021).

The objective of this study was to determine the effect of systemic inflammation produced by the chronic consumption of a hypercaloric

diet on the establishment of senescence in the brain and its impact on cognitive deterioration in the obesity model of female Wistar rats.

Materials and methods

Chemicals

All chemicals and reagents were purchased from Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO). The reagents obtained from other sources are detailed throughout the text.

Animals

Sixty-four female Wistar rats (*Rattus norvegicus*) we used in this study. The animal was provided by the closed breeding colony at the Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa (UAM-I). They were housed four-per-cage in polycarbonate cages in a 12 h light–dark cycle and had free access to water and food. The animals' health status was constantly evaluated. A good state of health was considered when the animals did not have tumors, skin, or ear infections and when they ate and drank properly. Rats with tumors and those that went blind were discarded from the study. All animal procedures were strictly carried out according to Mexican Official Ethics Standard NOM-062-ZOO-1999 and the Standard for the disposal of biological waste (NOM-087-ECOL-1995).

Experimental groups

At 21 days of age, the 64 rats were randomly distributed into two groups: the Standard Diet (SD) group ($n=32$) and the hypercaloric diet (HD) group ($n=32$). The animals were euthanized at 13 months of age.

Animal diets

HD diet was prepared following the protocols previously reported (Bautista et al., 2017; Toledo-Pérez et al., 2021). The HD is based on an obesogenic diet with 23.5% protein, 20% animal lard (40% saturated fats), 5% corn oil, (60.7% polyunsaturated fats, 24.3% monounsaturated fats, 15% saturated fats, 0% cholesterol), 20.2% polysaccharides, 20.2% of simple sugars, 5% of fiber, 5% of the mineral mix, and 1% of vitamins (caloric intake, 4.9 kcal/g). The rats started consuming HD after weaning (at 21 days old) until they were euthanized at 13 months of age.

The SD groups were fed an Abene BDL-7100 diet containing 23% protein, 4.5% fat, and 46.5% carbohydrates (caloric intake, 3.2 kcal/g). The weekly food consumption was measured, and the average was plotted monthly. The results represent the consumption per box divided by the number of animals per box.

Morphometric and biochemical determinations

Animals were weighed and measured monthly to obtain the morphometric dimensions. The weight and naso-rectal length were

used to obtain the Lee index to diagnose obesity in small animals, and those with an index greater than 0.30 were considered obese animals (Suárez Román et al., 2013). Rats were weighed with a digital scale OX40-SMART (Torrey, Mexico).

For the biochemical determinations, the blood (200 μ l) was collected from the rats' tail veins after a fast of 8 h at 6 and 13 months of age. Serum was obtained by centrifugation at 3500 rpm for 10 min. Subsequently, glucose, creatinine, triglycerides, cholesterol, GOT, GPT, GGT, and HDL were determined using a biochemical blood analyzer (Spotchem EZ SP-4430; Arkay Inc., Kyoto, Japan) and reactive strips: Spotchem II Kenshin-2, glu, and cre2 (Arkay Inc., Kyoto, Japan). The atherogenic index was calculated as $AI = (\text{Total Cholesterol} - \text{High-Density Lipoprotein HDL})/\text{HDL}$ (Othman et al., 2019).

Sample preparation for the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA assay)

Treated and control animals were euthanized at 6 and 13 months of age. The blood samples were collected and centrifuged (Eppendorf, Hamburg, Germany) to obtain the serum (3,500 rpm at 4°C for 15 min). The whole brain was carefully extracted and washed with saline solution. Brain cortex (Cx) and hippocampus (Hc) were dissected and homogenized in 500 μ l of lysis buffer (20 mM Tris, 0.25 M sucrose, 2 mM EDTA, 10 mM EGTA, 1% Triton X-100) containing protease inhibitor (11,836,153,001, Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, United States). The samples were centrifuged at 13,500 rpm at 4°C for 15 min to collect the supernatant for the ELISA and the Western blots assays (Ugalde-Muñiz et al., 2020). At maximum speed, the tissue was homogenized using a polytron PTMR2100 7,549 (Omni International).

Cytokine and BDNF levels evaluation

TNF α , IL6, IL10, IL1 β , MCP-1, and BDNF were measured in serum and brain tissue by sandwich ELISA assay following the provider's instructions. TNF- α DuoSet ELISA (DY510), IL-6 DuoSet ELISA (DY506), IL-10 DuoSet ELISA (DY522), IL-1 β DuoSet ELISA (DY501), MCP-1 DuoSet ELISA (DY3144), BDNF DuoSet ELISA (DY248), and DuoSet ELISA Ancillary Reagent Kit (DY008), all purchased from R&D Systems (Minneapolis, MN, United States). All required solutions were prepared with deionized water from a Milli-RQ system (Millipore, MA). Serum and brain protein were incubated for 18 h at 4°C with PBS-Tween20 (0.05%)/0.5% BSA, washed three times, and incubated with the corresponding detection antibody for 2 h at room temperature. Bound detection antibodies were detected using system a-HRP (avidin-HRP/Streptavidin-HRP) using TMB/H₂O₂ as the substrate. Optical density readings were at 450 nm (Epoch BioTek, Winooski, VT, United States). All assays were performed by duplicate (Ugalde-Muñiz et al., 2020).

Novel object recognition test (NOR)

As reported previously, the NOR test was used to evaluate short-term and working memory in SD and HD groups at 6 and 13 months of age (Antunes and Biala, 2012; Santín-Márquez et al., 2021). The NOR test was performed using a 45 $\times$ 45 $\times$ 45 cm acrylic box. Each rat

was introduced into the box for 5 min daily over three consecutive days as a training period. On the fourth day, a pre-test was performed. Two random objects with different geometric shapes were placed in the box, and the animals explored them for 5 min. The exploration time for each object was recorded. The objects were changed and cleaned with 70% vol/vol ethanol before and between use. On the fifth day, the test was performed by placing one of the objects previously presented along with a novel one. The animals were then allowed to explore for 5 min, and the interaction time and the number of interactions with the old and new objects were recorded. The Novel preference index was calculated by dividing the time spent exploring the novel object by the total exploration time multiplied by 100 to obtain a percentage value.

Western blot analysis

Proteins (30 µg) from each fraction protein were separated on 12% SDS-PAGE, transferred to polyvinylidene difluoride membranes (Immobilon-P, Millipore Billerica, MA), and incubated with specific primary antibodies against anti-β-actin (sc-47,778), anti-γH2AX (sc-2,357), anti-p21 (sc-6,246), and anti-GLB (sc-65,670) dilution 1:1000. Membranes were washed three times with TBS-Tween and incubated with a horseradish peroxidase-conjugated secondary antibody dilution (1:1000; Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, United States) for 2 h. After three consecutive washes, the blots were developed using a commercial chemiluminescence reagent. The proportion of these proteins was quantified by densitometric analysis using Kodak Molecular Imaging Software (v.4.5.1).

Brain section

Rats were perfused transcardially with 4% paraformaldehyde in PBS and drop-fixed in 4% paraformaldehyde for 24 h. The brains were rapidly dissected and immersed in PBS/30% sucrose for 24 h. The brains were washed with PBS and embedded in tissue-tek (4,583 Sakura finetek, Torrance, CA, United States). Brain coronal sections (24 µm) from the frontal cortex were mounted serially.

SA-β-gal activity assay

The β-galactosidase activity was analyzed following the protocol described previously [26]. Brain sections were fixed with 4% paraformaldehyde, washed with PBS 1×, and stained with a solution containing 20 mg/ml of X-gal (V394A, Promega, Madison, WI, United States) in dimethylformamide, 0.2 M citric acid/sodium phosphate buffer pH = 6, 100 mM potassium ferrocyanide, 5 M sodium chloride, and 1 M magnesium chloride. Sections were incubated for 12 h at 37° C.

Statistical analysis

All data were analyzed and graphed with Prism 8 (GraphPad Software). Specific tests were performed according to each experimental design and are indicated in each figure.

Results

Morphometric parameters

Figure 1 shows the obesity establishment in HD-fed rats. From month 6 of age, a 15% increase in body weight was observed in the HD group compared to the SD group ($p < 0.034$). The increment continued until the last evaluation at 13 months, when the HD group presented a 51% higher body weight than the SD group ($p < 0.0001$). Table 1 illustrates the naso-rectal length in both animal groups at 6 and 13 months. As expected, the length increased in both groups over time, with 6% growth in the SD group and 9% in the HD group. However, no significant differences were found between them, indicating that the physical development of the animals was similar regardless of the diet.

The Lee index was determined using the data of body weight and naso-rectal length. Table 1 shows that the Lee index in the HD group increased by 8% at 6 months of age and by 13% at 13 months of age compared to the SD group, confirming that HD animals were obese from 6 months of age.

Food and water consumption

Food consumption was evaluated monthly (Supplementary Figure 1). In the third month, the SD group consumed 35% more food (measured in g) compared to the HD group, and from month 5 to month 10, there was an increase and then a decrease in food intake (32, 42, 36, 37, 35, and 25% respectively). However, as seen in Supplementary Figure 1B, the monthly kcal intake in the HD group was higher than in the SD group over time. The increase in calorie consumption in the HD group was 24% at month 4, and as time progressed, an increase of 22, 25, 29, and 26% was found at months 9, 10, 11, 12, and 13, respectively. Water consumption was also evaluated, but no differences were found between the groups (data not shown).

Biochemical parameters

The biochemical parameters, including the GOT/GPT ratio, triglycerides, creatinine, glucose, cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), atherogenic index, and low-density lipoprotein (LDL), are shown in Table 2. Some parameters significantly increased in the HD group compared to the SD group. In particular, an 11-fold increase in triglyceride levels was observed in the HD group at 13 months of age (86 mg/dl) compared to levels in the same group at 6 months (7.8 mg/dl). Augmented glucose levels were observed in both groups at 13 months of age compared to the values obtained at 6 months. A 1.30-fold increase in glucose levels was observed in the SD group and a 1.68-fold increase in the HD group. Regarding cholesterol levels, the SD group showed increased levels compared to the HD group at 6 months; however, at 13 months, the HD group increased their cholesterol levels by 1.40 times compared to the values obtained at 6 months.

When evaluating the atherogenic index, a 2.4-fold increase was observed in the HD group compared to the SD group at 6 months. HDL concentrations were higher in the SD group compared to the HD group at 6 months of age. However, this parameter did not significantly change at 13 months of age.

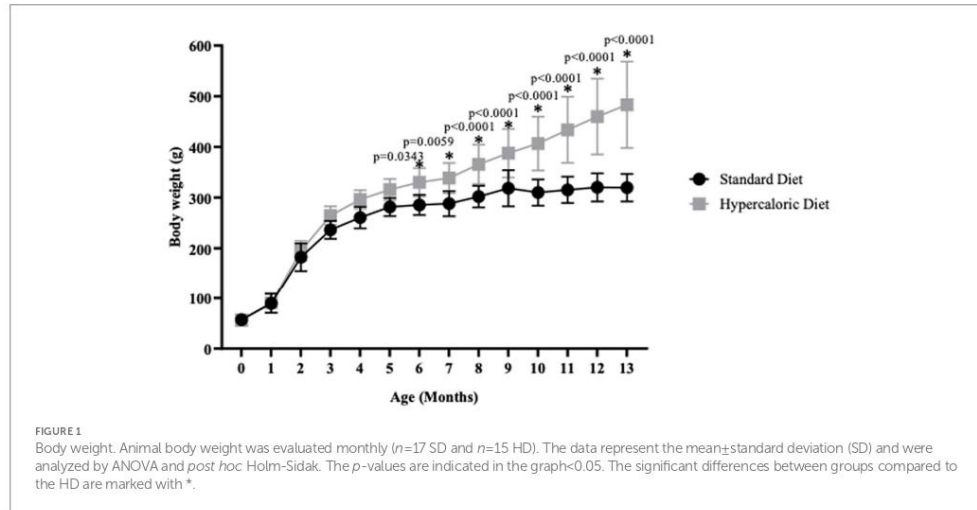


TABLE 1 Lee's index.

Age	Group	Weight (g)	Length N-R (cm)	Lee's index
6 months	SD	280.5 $\pm$ 16.96	22.65 $\pm$ 0.4408	0.2889 $\pm$ 0.0080
	HD	361 $\pm$ 16.39	22.7375 $\pm$ 0.4897	0.3132 $\pm$ 0.010*
13 months	SD	329 $\pm$ 27.23	23.95 $\pm$ 0.04870	0.2878 $\pm$ 0.0050
	HD	532.25 $\pm$ 81.65	24.8 $\pm$ 1.150	0.3262 $\pm$ 0.0189*

The data were evaluated in rats fed with SD and HD at 6 and 13 months of age ($n=10$ SD $n=10$ HD). The Lee index was obtained as described in the materials and methods section. The data represent mean $\pm$ SD and were analyzed by two-way ANOVA, followed by a Tukey's *post hoc* test. The significant differences between groups compared to the SD are marked with * $p < 0.05$. The values in bold indicate the Lee's index.

It is essential to highlight that, despite finding differences in some evaluated parameters, none of these values were outside the clinical parameter limits established for Wistar laboratory rats.

Inflammatory profile

Serum inflammatory profile

Once the obesity model was validated, the impact on the systemic inflammatory response was evaluated by quantifying the concentrations of the cytokines in the serum in both animal groups at 6 and 13 months of age. Figures 2A,B show that IL-1 β and IL-6 levels in the HD group were significantly higher than in the SD group at 6 and 13 months of age; IL-1 β levels were 2.07 times greater at 6 months and 3.23 times greater at 13 months in HD rats than in SD. While in the HD group, IL-6 levels increased 2.18 times at 6 months and 1.36 times at 13 months compared to the SD. Interestingly, in the SD group, an augment in this cytokine was also associated with age since it increased 1.58-fold at 13 months compared to 6 months.

The serum concentration of monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) shown in Figure 2C presented the same behavior as IL-1 β , both HD groups increased MCP-1 concentration compared to the SD groups (1.33 times at 6 months and 1.63 times at 13 months of age).

Figure 2D shows that TNF- α concentration in the HD group significantly increased by 2.36% at 6 months and 2.55% at 13 months of age compared to the SD group. However, both 13 moth-old groups decreased TNF- α concentration at month 13 of age. SD group significantly decreased by 2.06-fold and the HD group by 1.91-fold; the HF rats showed a higher TNF- α concentration.

IL-10 concentration was quantified to assess the anti-inflammatory response. Figure 2E shows that the HD group significantly increased by 1.33-fold at 6 months; however, at 13 months, IL-10 levels decreased in both groups, being more remarkable in the HD group (2.20 decrease fold) compared to the SD group (1.68-fold).

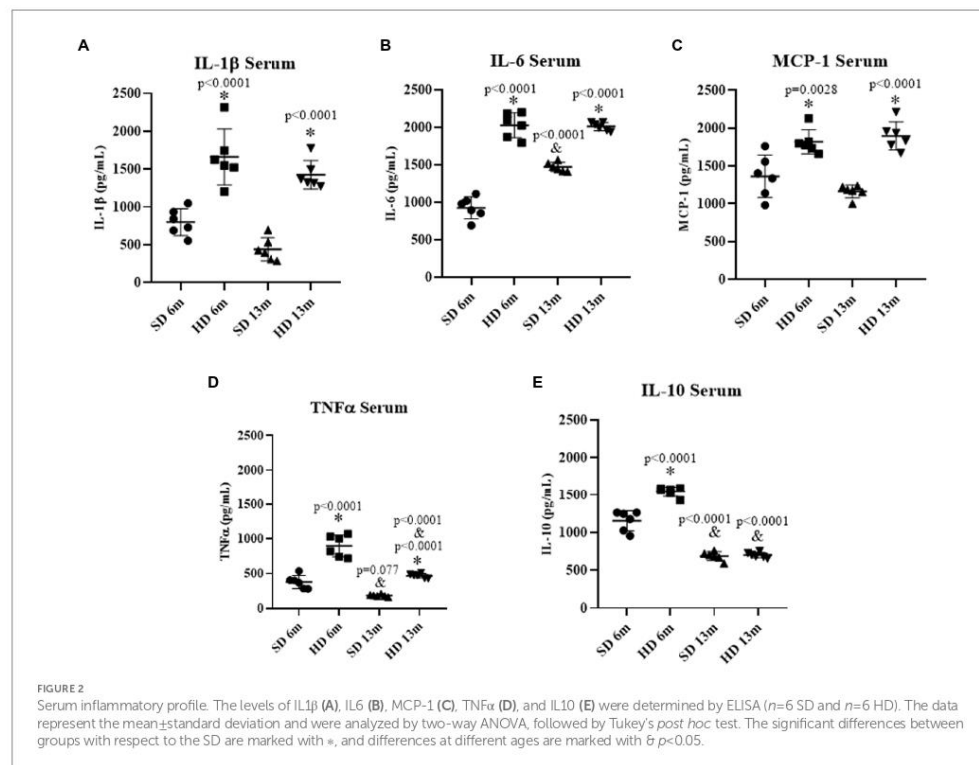
Cerebral cortex inflammatory profile

Figure 3 shows cytokine concentrations in the rat cerebral cortex. No differences were found in IL-1 β and IL-10 concentrations (Figures 3A,E), but a significant increase in IL-6 was found at the two-time points measured in the HD group compared to the SD group (Figure 3B). At 6 months of age, IL-6 concentration in the HD group was 1.23 times higher than in the SD group, and at 13 months, it was 1.42 times higher than in the SD group. MCP-1 levels showed the same behavior. The HD groups had significantly higher levels compared to the SD group (1.78-fold increase at 6 months of age and 1.81-fold at 13 months), suggesting that the HD group had higher Cx

TABLE 2 Biochemical parameters.

Parameter	6 months of age		13 months of age	
	SD	HD	SD	HD
GOT/GPT (IU/L)	2.669 ± 0.9436	7.651 ± 5.097	4.760 ± 0.9010	6.451 ± 1.515
TRIGLYCERIDES (mg/dl)	3.8 ± 5.495	7.8 ± 5.675	48.00 ± 17.65	86.00 ± 25.07 & <i>p</i> = 0.0229
CREATININE (mg/dl)	0.44 ± 0.2966	0.2 ± 0.07071	0.3400 ± 0.05477	0.3400 ± 0.05477
GLUCOSE (mg/dl)	88.2 ± 14.74	78.6 ± 10.69	115.4 ± 5.459 & <i>p</i> = 0.0080	132.8 ± 12.52 & <i>p</i> < 0.0001
CHOLESTEROL (mg/dl)	76.40 ± 9.317* <i>p</i> = 0.0298	56.60 ± 6.348	85.80 ± 12.50	79.60 ± 10.85 & <i>p</i> = 0.0108
HDL (mg/dl)	22.60 ± 6.107* <i>p</i> = 0.0029	8.800 ± 3.962	19.00 ± 6.519	14.40 ± 2.966
LDL (mg/dl)	53.04 ± 4.651	46.24 ± 3.648	57.20 ± 7.580	48.00 ± 7.331
ATHEROGENIC INDEX	2.569 ± 0.8980	6.270 ± 2.420* <i>p</i> = 0.0321	3.721 ± 0.7594	4.634 ± 0.8367

The table shows the values obtained of GOT/GPT, triglycerides, creatinine, glucose, cholesterol, HDL, LDL, and atherogenic index determined in rats fed with a standard diet (SD) and hypercaloric diet (HD) at 6 and 13 months of age (*n* = 5 SD and *n* = 5 HD). The data represent the mean ± SD and were analyzed by ANOVA. The significant differences between groups concerning the SD are marked with *, and differences at different ages are marked with & *p* < 0.05.

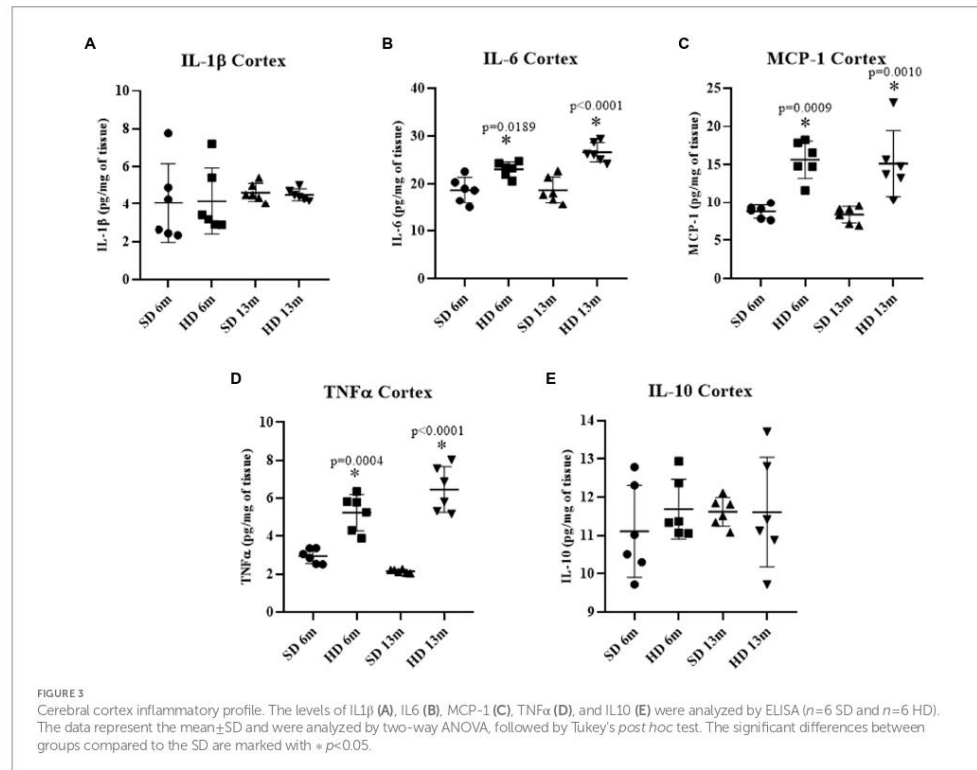


inflammation (Figure 3C). TNF-α levels in the HD group were significantly higher compared to the SD group at 6 months of age (1.77-fold increase) and 13 months of age (3.02-fold increase).

Hippocampus inflammatory profile

Figure 4A shows a significant decrease in hippocampal IL-1β concentrations in both study groups (SD and HD) at 13 months

of age, but no differences were observed regarding HD diet consumption. IL-6 concentration did not change at 6 months either (Figure 4B), but an increase was found at 13 months of age in the HD group (1.86-fold more than the same age SD group and the young groups). While MCP-1 concentrations in the HD group (Figure 4C) significantly increased at 6 months of age (1.37-fold) and 13 months of age (2.54-fold) compared to the SD



group. A decrease in the concentration of MCP-1 was observed in the SD group at 13 months of age compared to the younger group (1.72-fold). No significant differences were found in TNF- α and IL-10 concentrations (Figures 4D,E) between the two groups at 6 and 13 months. However, a 1.27-fold increase in IL-10 concentrations was observed in the SD group at 13 months compared to the 6 months group.

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

Figure 5A shows that serum BDNF concentration decreased by 2.61 times in the HD group at 6 months of age compared to the SD group at the same age. A 3.28-fold decrease in BDNF concentration was also observed in the SD group at 13 months compared to the values obtained at 6 months in this same group. Concerning BDNF levels in the Cx (Figure 5B), a 4.1-fold decrease was observed in the HD group compared to the SD group at 6 months. However, at 13 months, BDNF increased in both groups (SD and HD) compared to the levels found at 6 months. In the Hc (Figure 5C), BDNF concentrations diminished in the HD group compared to the SD group at 6 and 13 months. In summary, BDNF increased in both groups (SD and HD) at 13 months, as opposed to 6 months.

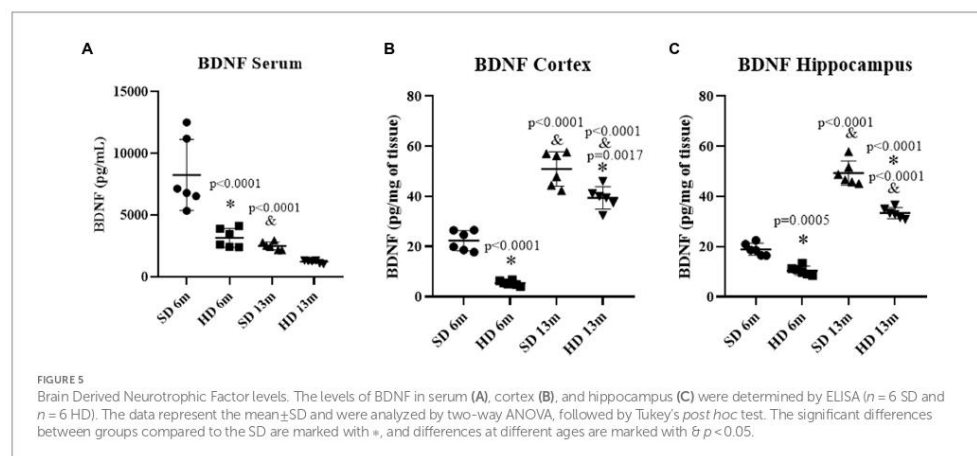
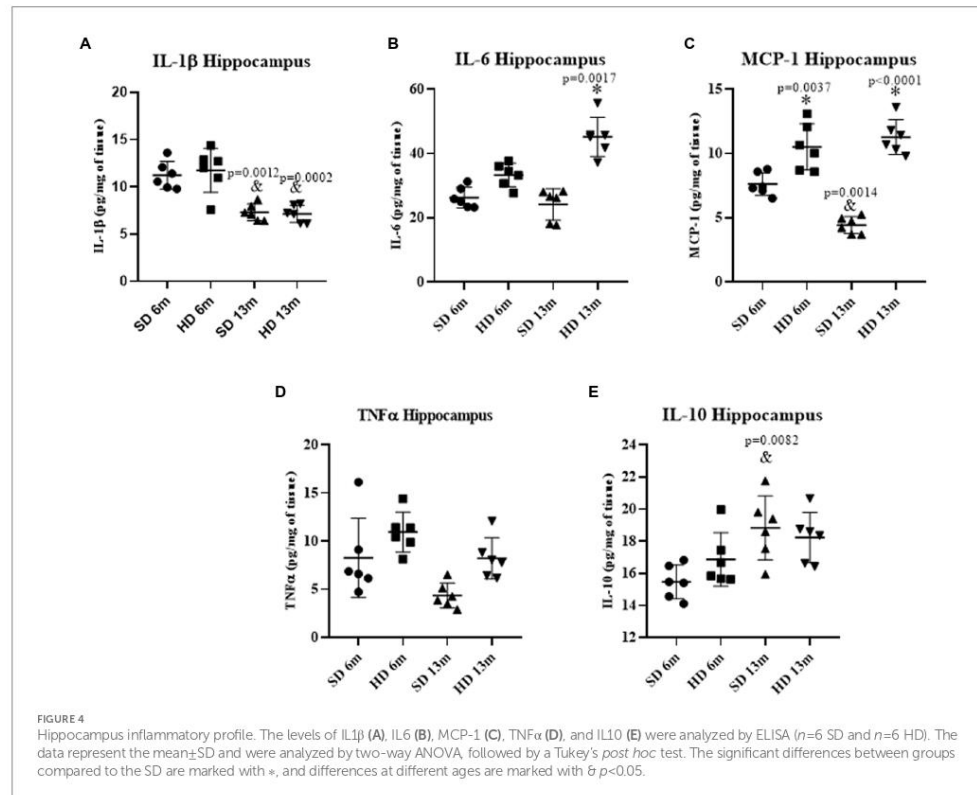
Novel object recognition test (NOR)

The NOR test was performed to determine the possible detrimental effects of neuroinflammation on cognition; the NOR test was performed at 6 and 13 months of age following the scheme shown in Figure 6A. The interaction time with the novel object is shown in Figure 6B; the rats in the SD and HD groups spent more time exploring the novel object at 6 months than at 13. However, at 13 months, the SD group did not differentiate between the familiar and the novel object, equaling the exploration time between the objects.

When evaluating the number of interactions with each object, the SD group at 6 and 13 months interacted similarly with both objects (Figure 6C). With an evident decrease in the recognition index, the HD rats did not discriminate the novel object from the familiar object at 6 months, as seen in Figure 6D, being more pronounced in both groups at 13 months of age, especially in the HD group, which presented a more significant deficit in recognizing novel objects.

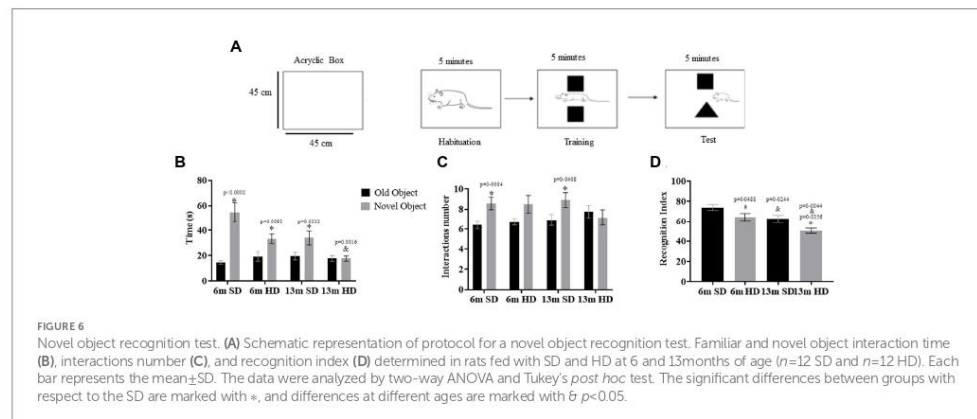
Senescence markers

To evaluate the participation of senescence in cognitive deterioration, GLB, p21, and γ H2AX were determined in the Cx and



Hc at 6 and 13 months of age. Figure 7A shows a significant increase of 1.12 times in GLB expression in the Cx of the 13-month-old HD group compared to the SD group at the same age. Unlike the SD

group, where no changes in the expression of this enzyme were observed throughout life, changes were observed in the HD group at 13 months of age, with an increment of 2.12 times compared to



6 months. No differences were observed in GLB expression in this region at 6 months old, regardless of the diet.

As observed in Figure 7B, GLB expression increased in the Hc at 13 months of age in rats in the HD group compared to the SD group. At 6 months, no differences in GLB expression were observed in this brain region between the SD and HD groups. Figure 7C indicates that the HD group had significantly higher levels of p21 in the Cx compared to the SD group at 6 months and 13 months, with an increase of 1.93 and 1.82-fold, respectively. The p21 levels in the SD group were low and stable, while in the HD group, they were high and constant. No differences were obtained in p21 expression in the Hc at 6 months of age (Figure 7D) between the SD and HD groups. However, at 13 months of age, a significant increase in p21 levels in the Hc was observed in the HD group compared to the SD group (1.38-fold). In addition, the same increase in p21 levels was found in the HD group at 13 months compared to the 6 months in the same group. Figure 7E shows that the expression of histone γ H2AX in the Cx of HD rats increased 1.70 and 1.95 times compared to the SD group at 6 and 13 months, respectively; the levels of this histone increased in the HD group at 13 months compared to the 6 months old rats. When evaluating the expression levels of γ H2AX in the Hc (Figure 7F), a significant increase of 1.82 times was found in the HD group at 13 months of age compared to the SD group. No changes in the expression of this histone were found at 6 months between both groups.

SA- β -gal assay

Senescent cells in the Cx and Hc were only evaluated at 13 months in SD and HD groups because we only found changes in all the senescence markers at this age.

Figure 8A is an anatomical diagram illustrating the specific regions of the brain in which the presence of senescent cells was studied. The CA2 region of the hypothalamus and the region of the somatosensory cortex are specifically mentioned. These regions are essential for memory and sensory perception, respectively. The lysosomal β -galactosidase assay was used to detect the presence of senescence in these brain areas. Figure 8B shows SA- β -gal positive

cells in Hc (CA2 specifically) and Cx (somatosensory cortex) in rats with SD and HD at 13 months of age. The presence of senescent cells is more evident in the HD group in both areas analyzed in concordance with the increase of senescent markers previously shown.

Figures 8C,D show the quantification of the SA- β -gal positive cells in the Cx and Hc. In the HD group, there was an increase of 30% in SA- β -gal positive cells in the Cx and 14% in the Hc compared to the SD group. These results suggest a higher number of senescent cells in subjects in the HD group compared to those in the SD group.

Discussion

Obesity is a complex condition that affects individuals both physically and mentally. Physically, it increases the risk of chronic diseases such as diabetes, cardiovascular disease, cognitive decline, and certain cancers. At a psychological level, it can lead to low self-esteem, depression, and decreased quality of life. Our study focused on understanding the link between obesity and cognitive decline during long-term HD in middle-aged female rats since there is a higher rate of obesity in women, and they have a greater propensity to present dementia during advanced age (Albanese et al., 2015; Ghasemi Yngykn et al., 2021).

The weight gain and the Lee index of the HD rats concord with previous studies (Malafaia et al., 2013; Suárez Román et al., 2013; Toledo-Pérez et al., 2021, p. 23), thus validating the obesity model. Moreover, we also found an increase in the atherogenic index, a risk marker for atherosclerosis and coronary heart disease (Niroumand et al., 2015), in the HD groups at 6 and 13 months of age. Interestingly, the SD group showed an increase in cholesterol and HDL levels, which could be due to the effect of reverse cholesterol transport, as described by Marques et al., 2018, as a mechanism for removing excess cholesterol from peripheral tissues and redistributing it or removing it from the body by the gallbladder.

At 13 months of age, both groups presented an increase in triglycerides, glucose, and cholesterol, which could be due to the transition from young adulthood to middle age, generating an accumulation of excess visceral fat, muscle mass, and strength loss, and an increase in adipocyte size in subcutaneous fat leading to

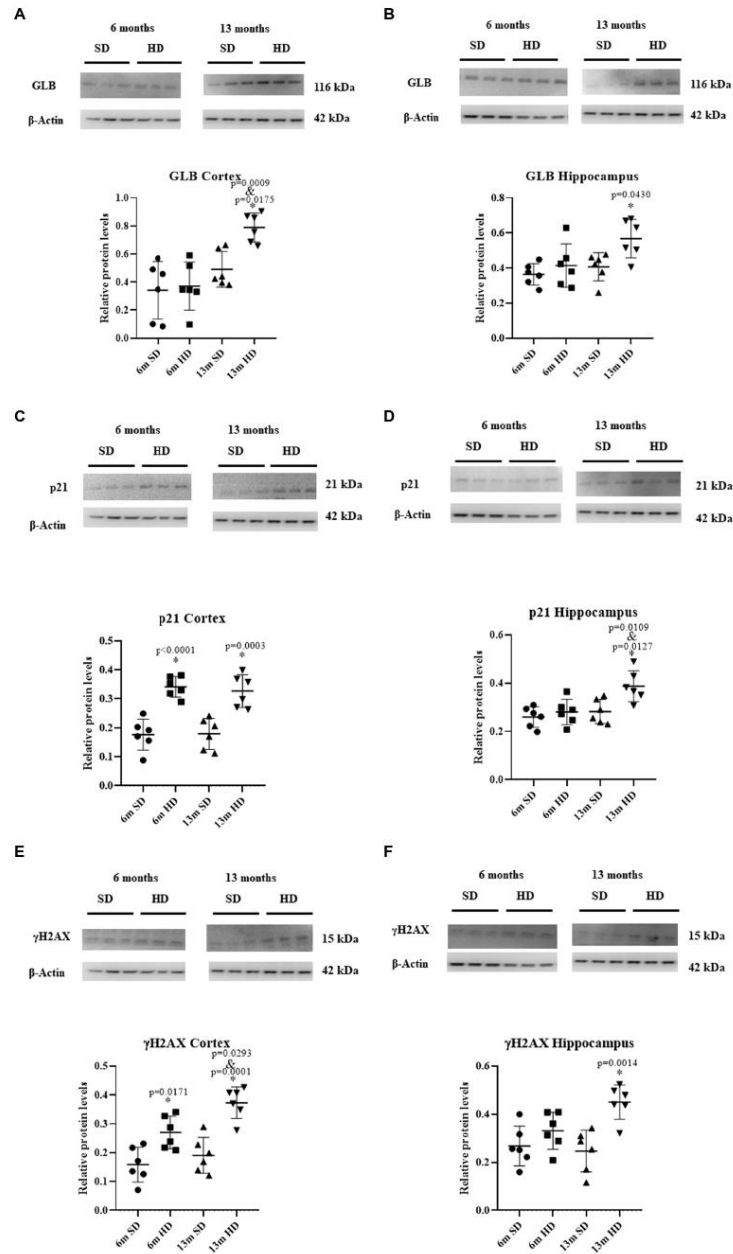
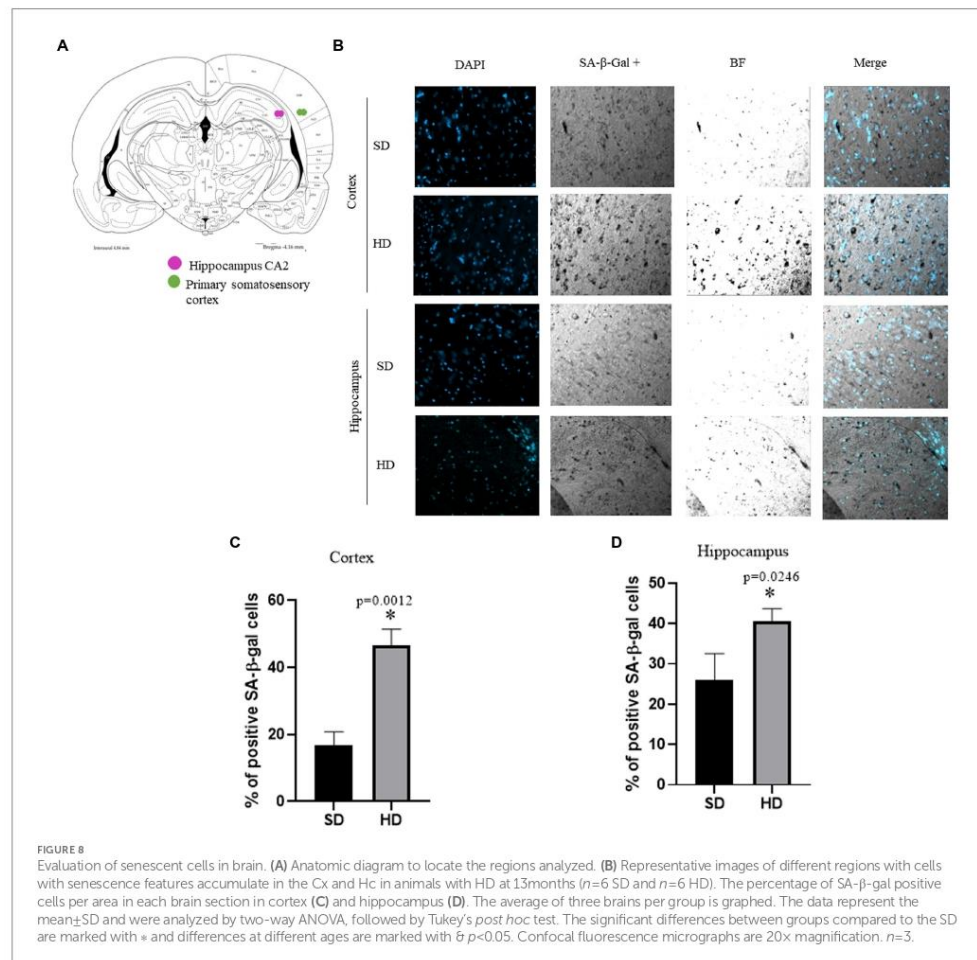


FIGURE 7

Expression of molecular markers of senescence in brain. Representative Western blot analysis of GLB in the Cx (A) and Hc (B); p21 in the Cx (C) and Hc (D); and γ H2AX in the Cx (E) and Hc (F). The graphs show the densitometric protein expression analysis from six animals per age group (each dot represents an animal; $n=6$ SD and $n=6$ HD). The data represent the mean $\pm$ SD, the data were compared using the two-way ANOVA and Tukey's *post hoc* test. The significant differences between groups compared to the SD are marked with *, and differences at different ages are marked with # $p < 0.05$.



increased release of free fatty acids (FFAs) associated with insulin resistance and other metabolic abnormalities, as reported by [Palmer and Jensen, 2022](#). It is important to note that no significant differences were found when comparing the values of these parameters between the two groups at 6 and 13 months considering the Harlan manual ([Giknis and Clifford, 2008](#)).

Our results agree with previous findings, where obesity-induced chronic low-grade inflammation ([Bing, 2015](#); [Sindhu et al., 2015](#); [Khanna et al., 2022](#)) generates an increase in MCP-1, IL-1 β , and IL-6 as observed in the HD group at 6 and 13 months. Serum levels of these cytokines are raised in obese individuals and those with chronic inflammatory conditions and abnormal serum lipid concentrations ([Pannee, 2012](#); [Sindhu et al., 2015](#); [El-Mikkawy et al., 2020](#)), which aligns with the changes in the biochemical profile observed in our study (shown in [Table 2](#)). Additionally, IL-6 adversely impacts lipid metabolism by increasing triglyceride release and reducing lipoprotein

lipase activity ([Werida et al., 2021](#)). Interestingly, we found an increase in the circulating levels of TNF- α in the HD groups at 6 and 13 months of age; however, those levels decreased at 13 months of age. This observation could be explained due to the individual immune system responsiveness and adaptability to a particular inflammatory condition regarding the degree of stimulation (severity) and persistence (chronicity; [Italiani et al., 2020](#)). The same behavior was observed for the anti-inflammatory cytokine IL-10, which increased in HD rats at 6 months and decreased in both groups at 13 months. This phenomenon is consistent with other studies that have reported that IL-10 decreases with age and obesity in animal and human models ([Dagdeviren et al., 2017](#); [Kondo et al., 2018](#)), especially in obese women ([Esposito et al., 2003](#)).

Low-grade systemic inflammation induced by obesity also affects the central nervous system (CNS), generating neuroinflammation mainly in the Hc and Cx, impairing learning and memory ([Henn](#)

et al., 2022). Accordingly, we found elevated cytokine levels in those brain regions in the HD groups. IL-6, TNF- α , and MCP-1 levels increased in the Cx of HD-rats at 6 and 13 months of age (Figures 3B–D), while in the Hc, we found a rise in IL-6 in the HD group only at 13 months, and MCP-1 at 6 and 13 months. The cytokine increment indicates an ongoing inflammatory response in these brain regions, which may contribute to developing neurological disorders and learning deficits (Schmitt and Gaspar, 2023). Since the Cx has a higher number of neurons and fewer astrocytes and microglia than the Hc, these differences in cell composition could contribute to the observed differences in response to HD and obesity.

Moreover, obesity-induced inflammation changes the blood–brain barrier integrity, leading to increased permeability and the entrance of proinflammatory cytokines to the brain, which activates glial cells, such as microglia and astrocytes, leading to the activation of these cells (Salas-Venegas et al., 2022). This process can contribute to the harmful effects of obesity on the brain. Activated microglia secrete more proinflammatory cytokines, such as TNF α , IL-1 β , and IL-6, which can perpetuate neuroinflammation and result in neuronal damage. Additionally, reactive astrocytes activated by proinflammatory signals have been linked to synaptic degeneration and glutamate dysregulation, contributing to neurodegeneration (Kwon and Koh, 2020). These mechanisms highlight the complex interplay between obesity-induced inflammation and brain function.

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a central molecule in neuronal outgrowth, differentiation, repair, and synaptic connections. Its levels are tightly regulated in response to different stimuli (Sandrini et al., 2018). Here a decrease in BDNF circulating levels in the HD group at 6 months of age was found, which further decreased with age. This observation is consistent with other studies that have found lower levels of BDNF in obese organisms. Reduced levels of BDNF can impact neural development and cognitive function by diminishing neuroplasticity, which is essential for learning, memory, and other cognitive functions. In rodents and humans, high levels of BDNF have been detected in various regions of a normal brain, including the hippocampus, amygdala, cerebellum, and cortex (Miranda et al., 2019).

Moreover, BDNF increases in the murine Hc during normal aging but not in pathological aging (Halbach, 2010). Here, lower BDNF levels in the Cx and Hc were determined in the HD group at 6 months. According to the literature, higher BDNF levels were determined at 13 months of age in the Cx and Hc of both animals groups when compared to the 6 months old rats; however, the levels observed in the HD group were significantly lower than the SD group in both brain regions, suggesting that BDNF decreased levels could contribute to the learning and memory deficits observed in obese individuals. Our results seem to align with previous studies that have reported a negative correlation between serum BDNF levels, obesity markers, and inflammation (Raharjo et al., 2021).

Research on animal models of obesity has suggested a link between obesity-induced inflammation and the development of cognitive alterations (Schmitt and Gaspar, 2023). Our results using the NOR test showed that rats in the HD group significantly decreased their ability to discriminate between the new and the familiar object at 6 months. That was more evident at 13 months of age. Interestingly, rats in the SD group also diminished their ability to discriminate the objects with age.

These results suggest that both diet-induced obesity and normal aging can impair the ability to discriminate a new object, which is an

indicator of hippocampal-dependent learning and memory. The decline in performance could be due to the negative impact of obesity on the integrity of the Hc and other brain regions, such as the Cx, as well as the changes in synaptic plasticity and dendritic spine density associated with neuroinflammation and BDNF dysregulation. These findings highlight the importance of considering obesity and aging as risk factors for cognitive decline.

The onset of obesity is related to increased senescent cells within adipose tissue and other organs in response to various stressful stimuli (Chaib et al., 2021). Thus, the SASP is increasingly recognized as a critical driver of age-related pathologies, such as chronic inflammation. Of note, SASP components are effective proinflammatory cytokines capable of attracting and activating immune cells, thereby promoting an inflammatory tissue environment. Thus cells with a senescent phenotype resistant to apoptosis might provide a proinflammatory microenvironment sustaining the progression of neuroinflammatory diseases (Nelke et al., 2022).

Cellular senescence is a process in which cells change their characteristic phenotype in response to stress and enter a state of prolonged cell cycle arrest accompanied by a distinctive secretory phenotype which can alter the tissue microenvironment and contribute to inflammation, oxidative stress, and tissue dysfunction (Tchkonina et al., 2013; Rachmian and Krizhanovsky, 2022). It is known that senescent cells accumulate during obesity (Minamino et al., 2009; Ogrodnik et al., 2017; Schafer et al., 2017).

Senescent cells in the tissues contribute to chronic inflammation in two ways. First, additive or synergistic effects of paracrine senescence amplify the SASP and exacerbate inflammation. Mediators of paracrine senescence include reactive oxygen species (ROS) signaling through gap junctions, growth factors and chemokines, and small extracellular vesicles. Second, the impaired immune function and a reduced rate of senescent cell clearance. The resulting accumulation of senescent cells further reinforces the inflammation (Guerrero et al., 2021).

In a study realized by Ogrodnik and collaborators, they found that obesity results in the accumulation of senescent glial cells in proximity to the lateral ventricle, a region in which adult neurogenesis occurs, their elimination restored neurogenesis and alleviated anxiety-related behavior (Ogrodnik et al., 2017). We decided to evaluate the expression of senescence markers (GLB, p21, and γ H2AX) in middle age rats (13 months old) during obesity. We found a significant rise in the three senescence markers at 13 months in the HD group in the Cx and Hc. In recent years, evidence emerged supporting the accumulation of senescent cells in the brain during several neurological disorders. This data correlated with an increase in the number of cells SA- β -gal positive cells in these brain regions. Some studies showed that the accumulation of senescent glial cells and neurons leads to structural and functional changes in the brain that result in cognitive impairment in the context of aging (Sikora et al., 2021). Hence, our study's contribution is that we indeed demonstrate that obesity-related cellular senescence can contribute to the development of age-related cognitive decline. The increased expression of senescence markers in the HD group reveals a higher burden of senescent cells in the Cx and Hc of obese rats, which may contribute to the observed decline in cognitive function. Their clearance has been shown to delay and alleviate those neurodegenerative symptoms (Kirkland and Tchkonina, 2017). Further research is needed to understand the exact mechanisms by which

senescent cells contribute to cognitive decline in obesity. Targeting senescence is a promising strategy to prevent obesity-related neuropsychiatric diseases.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The animal study was reviewed and approved by COMISIÓN ACADÉMICA DE ÉTICA DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD. Dictamen: CECBS21-02.

Author contributions

VS-V was involved in the design of the study, generation, collection, and interpretation of the data, as well as in the manuscript writing. RS-M, RR-C, YR-C, and AC-M assisted in the generation, collection, and interpretation of the data. AL-L and AC were involved in the analysis and interpretation of the data. VS-V, MK, and NL-D were involved in the design of the study, analysis of the data, and revision of the manuscript. MK and NL-D also supervised the investigation. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Funding

This work was supported by the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) grant FORDECYT-PRONACES/263957/

References

- Albanese, E., Davis, B., Jonsson, P. V., Chang, M., Aspelund, T., Garcia, M., et al. (2015). Overweight and obesity in midlife and brain structure and dementia 26 years later: the AGES-Reykjavik study. *Am. J. Epidemiol.* 181, 672–679. doi: 10.1093/aje/kwv331
- Antunes, M., and Biala, G. (2012). The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cogn. Process.* 13, 93–110. doi: 10.1007/s10339-011-0430-z
- Awada, R., Parimisetty, A., and Lefebvre d'Hellencourt, C. (2013). *Influence of obesity on neurodegenerative diseases in neurodegenerative diseases*. ed. U. Kishore (Intech), 381–401.
- Azam, S., Haque, M. E., Balakrishnan, R., Kim, I. S., and Choi, D. K. (2021). The ageing brain: molecular and cellular basis of neurodegeneration. *Front. Cell Dev. Biol.* 9:683459. doi: 10.3389/fcell.2021.683459
- Bautista, C. J., Rodríguez-González, G. L., Morales, A., Lomas-Soria, C., Cruz-Pérez, F., Reyes-Castro, L. A., et al. (2017). Maternal obesity in the rat impairs male offspring aging of the testicular antioxidant defence system. *Reprod. Fertil. Dev.* 29, 1950–1957. doi: 10.1071/RD16277
- Bianchi-Frias, D., Vakar-Lopez, F., Coleman, I. M., Plymate, S. R., Reed, M. J., and Nelson, P. S. (2010). The effects of aging on the molecular and cellular composition of the prostate microenvironment. *PLoS One* 5:e12501. doi: 10.1371/journal.pone.0012501
- Bing, C. (2015). Is interleukin-1 β a culprit in macrophage-adipocyte crosstalk in obesity? *Adipocytes* 4, 149–152. doi: 10.4161/21623945.2014.979661
- Budni, J., Belletini-Santos, T., Mina, F., Garcez, M. L., and Zugno, A. I. (2015). The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging Dis.* 6, 331–341. doi: 10.14336/AD.2015.0825
- Russian, T. J., Aziz, A., Meyer, C. F., Swenson, B. L., van Deursen, J. M., and Baker, D. J. (2018). Clearance of senescent glial cells prevents tau-dependent pathology and cognitive decline. *Nature* 562, 578–582. doi: 10.1038/s41586-018-0543-y
- Calder, P. C., Bosco, N., Bourdet-Sicard, R., Capuron, L., Delzenne, N., Doré, J., et al. (2017). Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. *Ageing Res. Rev.* 40, 95–119. doi: 10.1016/j.arr.2017.09.001
- Campisi, J. (2013). Aging, cellular senescence, and cancer. *Annu. Rev. Physiol.* 75, 685–705. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183653
- Castro, A. M., Macedo-de la Concha, L. E., and Pantoja-Meléndez, C. A. (2017). Low-grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative diseases. *Rev. Médica del Hosp. Gen. de Mex.* 80, 101–105. doi: 10.1016/j.jhgm.2016.06.011
- Chaib, S., Tchikonia, T., and Kirkland, J. L. (2021). "Obesity, senescence, and senolytics" in *From obesity to diabetes*. eds. J. Eckel and K. Clément (Cham: Springer International Publishing), 165–180.
- Coppé, J. P., Desprez, P. Y., Krtolica, A., and Campisi, J. (2010). The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 5, 99–118. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144
- Dagdeviren, S., Jung, D. Y., Friedline, R. H., Noh, H. L., Kim, J. H., Patel, P. R., et al. (2017). IL-10 prevents aging-associated inflammation and insulin resistance in skeletal muscle. *FASEB J.* 31, 701–710. doi: 10.1096/fj.201600832R
- Dodig, S., Čepelak, I., and Pavić, I. (2019). Hallmarks of senescence and aging. *Biochem. Med.* 29, 483–497. doi: 10.11613/BM.2019.030501
- El-Mikkawy, D. M., EL-Sadek, M. A., EL-Badawy, M. A., and Samaha, D. (2020). Circulating level of interleukin-6 in relation to body mass indices and lipid profile in Egyptian adults with overweight and obesity. *Egypt. Rheumatol. Rehabil.* 47, 1–7. doi: 10.1186/s43166-020-00003-8
- 2020, PRODEP UAM-PTC-695, and CONACYT Ciencia de Frontera 2019 (1783), as well as Dirección General de Asuntos del Personal Académico, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), PAPIIT (IN214821). VS-V, RS-M, RR-C, and YR-C are CONACYT scholarship holders.

Acknowledgments

The authors would like to thank Ángeles Guerrero-Aguilera from UAM-I for animal supply.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2023.1162747/full#supplementary-material>

- Esposito, K., Pontillo, A., Giugliano, F., Giugliano, G., Marfella, R., Nicoletti, G., et al. (2003). Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 1055–1058. doi: 10.1210/jc.2002-021437
- Ghasemi Yngknd, S., Asghari Jafarabadi, M., Ghanbari-Homayi, S., Laghousi, D., and Mirghafourvand, M. (2021). A systematic review of social determinants of healthy lifestyle among Iranian women. *Nurs. Open* 8, 2007–2017. doi: 10.1002/nop.2657
- Giknis, M. L. A., and Clifford, C. (2008). "Clinical laboratory parameters for Crl: WI (Han)," Charles River Laboratories, vol. 14.
- Gorgoulis, V., Adams, P. D., Alimonti, A., Bennett, D. C., Bischof, O., Bishop, C., et al. (2019). Cellular senescence: defining a path forward. *Cells* 179, 813–827. doi: 10.1016/j.cell.2019.10.005
- Guerrero, A., De Strooper, B., and Arancibia-Cárcamo, I. L. (2021). Cellular senescence at the crossroads of inflammation and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci.* 44, 714–727. doi: 10.1016/j.tins.2021.06.007
- Halbach, O. V. B. U. (2010). Involvement of BDNF in age-dependent alterations in the hippocampus. *Front. Aging Neurosci.* 2, 36. doi: 10.3389/fnagi.2010.00036
- Hanamsagar, R., and Bilbo, S. D. (2016). Sex differences in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders: focus on microglial function and neuroinflammation during development. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 160, 127–133. doi: 10.1016/j.jsmb.2015.09.039
- Haslam, D. W., and James, W. P. (2005). Obesity. *Lancet* 366, 1197–1209. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67483-1
- Henn, R. E., Elzinga, S. E., Glass, E., Parent, R., Guo, K., Allouch, A. A., et al. (2022). Obesity-induced neuroinflammation and cognitive impairment in young adult versus middle-aged mice. *Immun. Ageing* 19, 67. doi: 10.1186/s12979-022-00323-7
- Italiani, P., Mosca, E., Della Camera, G., Melillo, D., Migliorini, P., Milanesi, L., et al. (2020). Profiling the course of resolving vs. persistent inflammation in human monocytes: the role of IL-1 family molecules. *Frontiers in Immunology* 11, 1426. doi: 10.3389/fimmu.2020.01426
- Khanna, D., Khanna, S., Khanna, P., Kahar, P., and Patel, B. M. (2022). Obesity: a chronic low-grade inflammation and its markers. *Cureus* 14, e22711. doi: 10.7759/cureus.22711
- Kirkland, J. L., and Tchonia, T. (2017). Cellular senescence: a translational perspective. *EBioMedicine* 21, 21–28. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.04.013
- Kondo, H., Abe, I., Gotoh, K., Fukui, A., Takanari, H., Ishii, Y., et al. (2018). Interleukin 10 treatment ameliorates high-fat diet-induced inflammatory atrial remodeling and fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 11, e006040. doi: 10.1161/CIRCEP.117.006040
- Kong, Y., Cui, H., Ramkumar, C., and Zhang, H. (2011). Regulation of senescence in cancer and aging. *J. Aging Res.* 2011, 1–15. doi: 10.4061/2011/963172
- Kroll, D. S., Feldman, D. E., Biesecker, C. L., McPherson, K. L., Manza, P., Joseph, P. V., et al. (2020). Neuroimaging of sex/gender differences in obesity: a review of structure, function, and neurotransmission. *Nutrients* 12, 1942. doi: 10.3390/nu12071942
- Kuilman, T., Michaloglou, C., Mooi, W. J., and Peeper, D. S. (2010). The essence of senescence. *Genes Dev.* 24, 2463–2479. doi: 10.1101/gad.1971610
- Kwon, H. S., and Koh, S. H. (2020). Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Transl. Neurodegener.* 9, 42–12. doi: 10.1186/s40035-020-00221-2
- Li, J. W., Zong, Y., Cao, X. P., Tan, L., and Tan, L. (2018). Microglial priming in Alzheimer's disease. *Ann. Transl. Med.* 6, 176. doi: 10.21037/atm.2018.04.22
- Malafaia, A. B., Nassif, P. A. N., Ribas, C. A. P. M., Ariede, B. L., Sue, K. N., and Cruz, M. A. (2013). Obesity induction with high fat sucrose in rats. *ABCD: Arq. Bras. Cir. Dig.* 26, 17–21. doi: 10.1590/s0102-67202013000600005
- Marques, L. R., Diniz, T. A., Antunes, B. M., Rossi, F. E., Caperuto, E. C., Lira, F. S., et al. (2018). Reverse cholesterol transport: molecular mechanisms and the non-medical approach to enhance HDL cholesterol. *Front. Physiol.* 9, 526. doi: 10.3389/fphys.2018.00526
- McArdle, M. A., Finucane, O. M., Connaughton, R. M., McMorrow, A. M., and Roche, H. M. (2013). Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. *Front. Endocrinol.* 4, 52. doi: 10.3389/fendo.2013.00052
- McHugh, D., and Gil, J. (2018). Senescence and aging: causes, consequences, and therapeutic avenues. *J. Cell Biol.* 217, 65–77. doi: 10.1083/jcb.201708092
- Miller, A. A., and Spencer, S. J. (2014). Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain Behav. Immun.* 42, 10–21. doi: 10.1016/j.bbi.2014.04.001
- Minamino, T., Orimo, M., Shimizu, I., Kunieda, T., Yokoyama, M., Ito, T., et al. (2009). A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nat. Med.* 15, 1082–1087. doi: 10.1038/nm.2014
- Miranda, M., Morici, J. F., Zanon, M. B., and Bekinshtein, P. (2019). Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Front. Cell. Neurosci.* 13, 363. doi: 10.3389/fncel.2019.00363
- Nelke, C., Schroeter, C. B., Pawlitzki, M., Meuth, S. G., and Ruck, T. (2022). Cellular senescence in neuroinflammatory disease: new therapies for old cells? *Trends Mol. Med.* 28, 850–863. doi: 10.1016/j.molmed.2022.07.003
- Nguyen, J. C., Killcross, A. S., and Jenkins, T. A. (2014). Obesity and cognitive decline: role of inflammation and vascular changes. *Front. Neurosci.* 8, 375. doi: 10.3389/fnins.2014.00375
- Niroumand, S., Khajedaluee, M., Khadem-Rezaian, M., Abrishami, M., Juya, M., Khodae, G., et al. (2015). Atherogenic index of plasma (AIP): a marker of cardiovascular disease. *Med. J. Islam Repub. Iran* 29, 240.
- Noble, E. E., Hsu, T. M., and Kanoski, S. E. (2017). Gut to brain dysbiosis: mechanisms linking western diet consumption, the microbiome, and cognitive impairment. *Front. Behav. Neurosci.* 11, 9. doi: 10.3389/fnbeh.2017.00009
- Ogrodnik, M., Miwa, S., Tchonia, T., Tiniakos, D., Wilson, C. L., Lahat, A., et al. (2017). Cellular senescence drives age-dependent hepatic steatosis. *Nat. Commun.* 8, 15691. doi: 10.1038/ncomms15691
- Othman, Z. A., Wan Ghazali, W. S., Noordin, L., Mohd Yusof, N. A., and Mohamed, M. (2019). Phenolic compounds and the anti-atherogenic effect of bee bread in high-fat diet-induced obese rats. *Antioxidants* 9, 33. doi: 10.3390/antiox9010033
- Palavra, F., Almeida, L., Ambrósio, A. F., and Reis, F. (2016). Obesity and brain inflammation: a focus on multiple sclerosis. *Obes. Rev.* 17, 211–224. doi: 10.1111/obr.12363
- Palmer, A. K., and Jensen, M. D. (2022). Metabolic changes in aging humans: current evidence and therapeutic strategies. *J. Clin. Invest.* 132, e158451. doi: 10.1172/JCI158451
- Panee, J. (2012). Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine* 60, 1–12. doi: 10.1016/j.cyto.2012.06.018
- Piscopo, P., Bellenghi, M., Manzini, V., Crestini, A., Pontecorvi, G., Corbo, M., et al. (2021). A sex perspective in neurodegenerative diseases: microRNAs as possible peripheral biomarkers. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 4423. doi: 10.3390/ijms22094423
- Rachmian, N., and Krizhanovsky, V. (2022). Senescent cells in the brain and where to find them. *FEBS J.* 290, 1256–1266. doi: 10.1111/febs.16649
- Raharjo, S., Pranoto, A., Rejeki, P. S., Harisman, A. S. M., Pamungkas, Y. P., and Andiana, O. (2021). Negative correlation between serum brain-derived neurotrophic factor levels and obesity predictor markers and inflammation levels in females with obesity. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 9, 1021–1026. doi: 10.3889/oamjms.2021.6840
- Salama, R., Sadaie, M., Hoare, M., and Narita, M. (2014). Cellular senescence and its effector programs. *Genes Dev.* 28, 99–114. doi: 10.1101/gad.235184.113
- Salas-Venegas, V., Flores-Torres, R. P., Rodríguez-Cortés, Y. M., Rodríguez-Retana, D., Ramírez-Carreto, R. J., Concepción-Carrillo, L. E., et al. (2022). The obese brain: mechanisms of systemic and local inflammation, and interventions to reverse the cognitive deficit. *Front. Integr. Neurosci.* 16, 798995. doi: 10.3389/fnint.2022.798995
- Samara, A., Murphy, T., Strain, J., Rutlin, J., Sun, P., and Neyman, O. (2020). Neuroinflammation and white matter alterations in obesity assessed by diffusion basis spectrum imaging. *Front. Hum. Neurosci.* 13, 464. doi: 10.3389/fnhum.2019.00464
- Sandrini, L., Di Minno, A., Amadio, P., Ieraci, A., Tremoli, E., and Barbieri, S. S. (2018). Association between obesity and circulating brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels: systematic review of literature and meta-analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 2281. doi: 10.3390/ijms19082281
- Santín-Márquez, R., Ramírez-Cordero, B., Toledo-Pérez, R., Luna-López, A., López-Díazguerrero, N. E., Hernández-Arciga, U., et al. (2021). Sensory and memory processing in old female and male Wistar rat brain, and its relationship with the cortical and hippocampal redox state. *Geroscience* 43, 1899–1920. doi: 10.1007/s11357-021-00353-x
- Schafer, M. J., White, T. A., Iijima, K., Haak, A. J., Ligresti, G., Atkinson, E. J., et al. (2017). Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease. *Nat. Commun.* 8, 14532. doi: 10.1038/ncomms14532
- Schmitt, L. O., and Gaspar, J. M. (2023). Obesity-induced brain neuroinflammatory and mitochondrial changes. *Meta* 13, 86. doi: 10.3390/metabol13010086
- Sikora, E., Bielak-Zmijewska, A., Dudkowska, M., Krzysztyniak, A., Mosieniak, G., Wesierska, M., et al. (2021). Cellular senescence in brain aging. *Front. Aging Neurosci.* 13, 646924. doi: 10.3389/fnagi.2021.646924
- Sindhu, S., Thomas, R., Shihab, P., Sriraman, D., Behbehani, K., and Ahmad, R. (2015). Obesity is a positive modulator of IL-6R and IL-6 expression in the subcutaneous adipose tissue: significance for metabolic inflammation. *PLoS One* 10, e0133494. doi: 10.1371/journal.pone.0133494
- Suárez Román, G., Perera Calderin, A., Clapés Hernández, S., Fernández Romero, T., and Egaña Morales, E. (2013). Estandarización de un modelo para inducir obesidad en ratas. *Medisur* 11, 569–573.
- Tchonia, T., Zhu, Y., Van Deursen, J., Campisi, J., and Kirkland, J. L. (2013). Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J. Clin. Invest.* 123, 966–972. doi: 10.1172/JCI64098
- Tikoo, K., Vikram, A., Shrivastava, S., Jena, G., Shah, H., and Chhabra, R. (2017). Parental high-fat diet promotes inflammatory and senescence-related changes in prostate. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2017, 1–13. doi: 10.1155/2017/4962950
- Toledo-Pérez, R., López-Cervantes, S. P., Hernández-Álvarez, D., Mena-Montes, B., Pedraza-Vázquez, G., Sánchez-Garibay, C., et al. (2021). Metformin and BtHQ treatment combined with an exercise regime prevents osteosarcomatous obesity in middle-aged Wistar female rats. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2021, 1–18. doi: 10.1155/2021/5294266
- Ugalde-Muñiz, P., Fetter-Pruneda, I., Navarro, L., García, E., and Chavarría, A. (2020). Chronic systemic inflammation exacerbates neurotoxicity in a Parkinson's disease model. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2020, 1–19. doi: 10.1155/2020/4807179

- Von Diemen, V., Trindade, E. N., and Trindade, M. R. M. (2006). Experimental model to induce obesity in rats. *Acta Cir. Bras.* 21, 425–429. doi: 10.1590/s0102-86502006000600013
- Wang, C., Jurk, D., Maddick, M., Nelson, G., Martin-Ruiz, C., and Von Zglinicki, T. (2009). DNA damage response and cellular senescence in tissues of aging mice. *Aging Cell* 8, 311–323. doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00481.x
- Watanabe, S., Kawamoto, S., Ohtani, N., and Hara, E. (2017). Impact of senescence-associated secretory phenotype and its potential as a therapeutic target for senescence-associated diseases. *Cancer Sci.* 108, 563–569. doi: 10.1111/cas.13184
- Werida, R. H., El-Gharbawy, N. M., and Mostafa, T. M. (2021). Circulating IL-6, clusterin and irisin in obese subjects with different grades of obesity: association with insulin resistance and sexual dimorphism. *Arch. Endocrinol. Metab.* 65, 126–136. doi: 10.20945/2359-3997000000336
- World Health Organization (2023). Obesity. Available at: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1 (Accessed January 28, 2023).
- Yanagi, S., Tsubouchi, H., Miura, A., Matsuo, A., Matsumoto, N., and Nakazato, M. (2017). The impacts of cellular senescence in elderly pneumonia and in age-related lung diseases that increase the risk of respiratory infections. *Int. J. Mol. Sci.* 18:503. doi: 10.3390/ijms18030503
- Zhou, Q., Mareljic, N., Michaelsen, M., Parhizkar, S., Heindl, S., Nuscher, B., et al. (2020). Active poly-GA vaccination prevents microglia activation and motor deficits in a C9orf72 mouse model. *EMBO Mol. Med.* 12:e10919. doi: 10.15252/emmm.201910919



The Obese Brain: Mechanisms of Systemic and Local Inflammation, and Interventions to Reverse the Cognitive Deficit

Verónica Salas-Venegas^{1,2}, Rosa Pamela Flores-Torres^{1,3},
Yesica María Rodríguez-Cortés^{4,5}, Diego Rodríguez-Retana⁵,
Ricardo Jair Ramírez-Carreto⁵, Luis Edgar Concepción-Carrillo⁵,
Laura Josefina Pérez-Flores², Adriana Alarcón-Aguilar²,
Norma Edith López-Díazguerrero², Beatriz Gómez-González³, Anahí Chavarría⁵ and
Mina Königsberg^{2*}

¹ Posgrado en Biología Experimental, Universidad Autónoma Metropolitana - Unidad Iztapalapa, Mexico City, Mexico, ² Departamento de Ciencias de la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud (DCBS), Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, CDMX, Mexico City, Mexico, ³ Departamento de Biología de la Reproducción, DCBS, Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, Ciudad de México (CDMX), Mexico City, Mexico, ⁴ Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX, Mexico City, Mexico, ⁵ Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX, Mexico City, Mexico

OPEN ACCESS

Edited by:

Amir Shmuel,
McGill University, Canada

Reviewed by:

Kimberly Michele Alonge,
University of Washington,
United States
Marta Llansola,
Príncipe Felipe Research Center
(CIPF), Spain

*Correspondence:

Mina Königsberg
mkl@xanum.uam.mx

Received: 20 October 2021

Accepted: 21 February 2022

Published: 29 March 2022

Citation:

Salas-Venegas V, Flores-Torres RP, Rodríguez-Cortés YM, Rodríguez-Retana D, Ramírez-Carreto RJ, Concepción-Carrillo LE, Pérez-Flores LJ, Alarcón-Aguilar A, López-Díazguerrero NE, Gómez-González B, Chavarría A and Königsberg M (2022) The Obese Brain: Mechanisms of Systemic and Local Inflammation, and Interventions to Reverse the Cognitive Deficit. *Front. Integr. Neurosci.* 16:798995. doi: 10.3389/fnint.2022.798995

Overweight and obesity are now considered a worldwide pandemic and a growing public health problem with severe economic and social consequences. Adipose tissue is an organ with neuroimmune-endocrine functions, which participates in homeostasis. So, adipocyte hypertrophy and hyperplasia induce a state of chronic inflammation that causes changes in the brain and induce neuroinflammation. Studies with obese animal models and obese patients have shown a relationship between diet and cognitive decline, especially working memory and learning deficiencies. Here we analyze how obesity-related peripheral inflammation can affect central nervous system physiology, generating neuroinflammation. Given that the blood-brain barrier is an interface between the periphery and the central nervous system, its altered physiology in obesity may mediate the consequences on various cognitive processes. Finally, several interventions, and the use of natural compounds and exercise to prevent the adverse effects of obesity in the brain are also discussed.

Keywords: obesity, cognitive decline, inflammation, oxidative stress, natural products, exercise, blood-brain barrier

INTRODUCTION

Obesity is a chronic and stigmatized disease that affects children, adolescents, adults, and elderly people (The Lancet Diabetes Endocrinology, 2017; Goisser et al., 2020; Smith et al., 2020; Bray and Ryan, 2021). Some authors do not consider obesity a disease but a state; the problem with this definition is that it has led to neglecting the importance of this sickness and serious measures have not been taken to counteract it. This has led to obesity becoming a growing public health problem with severe economic consequences (Hruby and Hu, 2015; Berthoud et al., 2020).

According to the World Health Organization (WHO), more than 1.9 trillion adults in the world are overweight, and 650 million are obese; besides, this prevalence has also dramatically increased in children and adolescents. Around 2.8 million people die each year because of this pandemic (World Health Organization [WHO], 2021).

Obesity arises due to an energy imbalance between calories consumed and calories expended, creating an excessive energy balance state that increases body weight. The WHO has defined obesity as an excessive accumulation of body fat mass that can affect health and is diagnosed in adults with a body mass index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (Whitlock et al., 2009). However, the pathogenesis of obesity is much more complex than a simple imbalance between energy intake and expenditure that leads to the passive accumulation of excessive weight. The etiologies associated with obesity include diverse aspects, such as genetic and epigenetic factors, and psychological, social, and cultural features that make obesity and overweight a multifactorial disease (Heindel and Blumberg, 2019; Genario et al., 2020).

It is well known that obesity substantially increases the risk of metabolic and chronic diseases such as type 2 diabetes mellitus (DM2), some types of cancer, cardiovascular and musculoskeletal diseases (Castro et al., 2017; Blüher, 2019), along with other disorders such as depression and neurodegenerative diseases (Gainey et al., 2016; Buie et al., 2019). Interestingly, obesity has been accepted as an important risk factor for cognitive impairment (Castanon et al., 2015; Dye et al., 2017). During obesity, adipose tissue produces cytokines such as IL1 β , IL6, IFN γ , TNF α , MCP1, promoting chronic inflammation (Guillemot-Legris and Muccioli, 2017). Chronic low-grade inflammation disrupts the blood-brain barrier (BBB) due to endothelial dysfunction, generating neuroinflammation and increasing oxidative stress, leading to cognitive decline (Tucsek et al., 2014; Castanon et al., 2015). It is essential to mention that, although there are few studies, obesity has been shown to impact men and women differently, so the outcomes related to cognitive decline, dementia, and other diseases might be different (Censin et al., 2019).

For all these reasons, in this review, we will focus on analyzing how obesity-related peripheral inflammation can affect the central nervous system (CNS), generating neuroinflammation. Since the BBB is the interface between the periphery and the central nervous system, it may be the link between peripheral inflammation and the consequences that obesity may have on various cognitive processes. Furthermore, since the WHO has outlined different measures to prevent the adverse effects of obesity, several of those interventions will be discussed.

OBESITY AND INFLAMMATION

Changes in Adipose Tissue During Obesity

The adipose tissue is a specialized connective tissue classified into brown (BAT) and white adipose tissue (WAT) (Saely et al., 2012). BAT predominates in the newborn's in the interscapular, perirenal, and inguinal regions. In adults, BAT is present in the

neck, interscapular, and supraclavicular regions but is absent in the elderly and obese (Mittal, 2019). Sympathetic endings innervate BAT to mediate lipolysis since it specializes in heat generation by oxidating fatty acids through the dissipation of the proton gradient in the inner mitochondrial membrane. The generation of heat aims to thermoregulate body temperature (Wang et al., 2021).

Nowadays, WAT is considered an organ with relevant neuroimmune-endocrine functions, which participates in the organism's homeostasis. One of the main functions of the WAT is the storage of fatty acids to provide these substrates to other tissues such as muscle during fasting or in periods of high energy demand. WAT also has a relevant role in appetite regulation, insulin resistance, cytokine secretion, mechanical protection, among others (Morigny et al., 2021). WAT is the most abundant adipose tissue distributed subcutaneously, perivascularly, and visceraally, the latter participating in metabolic dysregulations during obesity (Morigny et al., 2021; Porro et al., 2021). This adipose tissue is primarily composed of adipocytes, cells specialized in accumulating lipids. The WAT is also formed by the stromal cells, including pre-adipocytes, stem cells, endothelial cells, and immune cells such as macrophages, lymphocytes, and neutrophils (Ráfols, 2014). Macrophages and T lymphocytes have generated significant interest for their participation in the chronic low-grade inflammatory process present in obesity (Maurizi et al., 2018).

Macrophages can be classically (M1) or alternatively (M2) activated. Polarization into the M1 profile happens after pro-inflammatory tumor necrosis factor α (TNF α) and interferon γ (IFN γ) or toll-like receptor 4 (TLR4) signaling. In consequence, M1 macrophages express TNF α , interleukin (IL) 1 α , IL1 β , IL6, monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1, also known as CCL2), chemokine (C-X-C motif) ligand 9 (CXCL9), and CXCL10, among other molecules. In turn, these factors attract unpolarized macrophages and induce the differentiation into the M1 state (Murray, 2017). Cytokines such as IL4 and IL13 induce M2 polarization. In turn, M2 macrophages secrete IL10, transforming growth factor β (TGF β), chemokine (C-C motif) ligand 1 (CCL1), CCL17, CCL18, CCL22, and CCL24, favoring the differentiation of unpolarized macrophages into the M2 profile (Murray, 2017).

Under physiological conditions, the sensitivity toward insulin is maintained by releasing anti-inflammatory cytokines such as TGF β and IL10 by the resident or M2 macrophages, favoring insulin-mediated glucose uptake (Li et al., 2020). Adipocytes release IL4 and IL13 (Table 1), promoting the polarization of macrophages to an M2 profile, thus favoring lipid metabolism and the secretion of TGF β and IL10, ensuring a reduction in inflammation and resistance to insulin (Tsao et al., 2014; Akash et al., 2018).

During obesity, excessive energy coming from the diet and the lack of physical activity promotes lipid storage in adipocytes (Trayhurn, 2013; Maurizi et al., 2018). If that persists, adipocytes broaden in a phenomenon called hypertrophy. The pre-adipocyte differentiation into adipocytes complements this process to compensate for the growth of existing ones to maintain a balance

TABLE 1 | Main cytokines and their effects in obesity.

Cytokines	Cytokine source	Levels in obesity	Cytokine mechanisms in obesity	References
IL1 β	- Subcutaneous adipose tissue - Visceral adipose tissue	↑ adipose tissue ↑ serum	- Induces Pre-adipocyte differentiation. - Reduction of insulin-induced glucose transport. - Inhibition of glucose uptake by adipocytes via ERK signaling. - Acts synergistically with TNFα and IL6, altering the lipase activity, leading to lipid accumulation in the liver and muscle. - Contribution to hepatic lipogenesis, triglyceride accumulation, and development of hepatic steatosis. - IL6 production. - T cell and macrophage activation.	Jager et al., 2007; Um et al., 2011; McArdle et al., 2013; Negrin et al., 2014; Wang et al., 2021
IL2	- Visceral adipose tissue - CD4 + and CD8 + T cells - Dendritic cells - Macrophages	↑ adipose tissue ↑ serum	- T cell activation. - Induction of inflammatory molecules like IL8, IL12A, CCL5, CCL19, CCR2, and CCR5. - Contribution to increased insulin resistance secondary to TLR2, TLR4, and TLR10 interaction.	Liu and Nikolajczyk, 2019; Kochumon et al., 2020
IL4	- TH2 cells - Visceral adipose tissue - M2 macrophages	↓ adipose tissue ↓ serum	- Inhibits lipid deposits. - Inhibits adipogenesis through the expression of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ). - Promotes lipolysis due to binding to hormone-sensitive lipase (HSL).	Tsao et al., 2014; Lu et al., 2015; Shiao et al., 2019
IL6	- Subcutaneous adipose tissue - Visceral adipose tissue - Monocytes - M1 macrophages	↑ adipose tissue ↓ hypothalamus	- Promotes energy consumption by stimulating the hypothalamus. - Correlation with high TNFα levels and insulin resistance. - Chemotaxis and monocyte infiltration in adipose tissue by the expression of CD11b and CD163.	Sindhu et al., 2015; Kern et al., 2019; El-Mikkawy et al., 2020; Wang et al., 2021
IL10	- TH2 cells - Regulatory T cells - B cells - M2 macrophages	↓ adipose tissue ↓ serum	- Inhibition of pro-inflammatory cytokine synthesis by suppressing NF-κB in macrophages. - Association with hypertriglyceridemia by the affection of the JAK-STAT 3 signaling pathway.	Azzian et al., 2016; Kondo et al., 2018; Liu et al., 2018
IL13	TH2 cells	↑ serum	- Polarization of macrophages into an M2 profile through the IL-13Rα1/IL-4R receptor. - Decrease insulin resistance. - Involved in increasing inflammation via the NLRP3 inflammasome. - Increases fatty acid oxidation in muscle.	Duffen et al., 2018; Martínez-Reyes et al., 2018; Knudsen et al., 2020
IL17	- Th17 cells in visceral adipose tissue - M1 macrophages - Neutrophils	↑ adipose tissue	- Inhibition of adipocyte differentiation. - Increase of inflammatory molecules like COX$_2$ and PEG$_2$. - Induction of IL6 synthesis by adipocytes. - CDK5-dependent phosphorylation of PPARγ in adipocytes, favoring gene expression related to diabetes.	Ahmed and Gaffen, 2010; Liu and Nikolajczyk, 2019; Teixeira et al., 2021
IFN γ	TH1 cells	↑ adipose tissue ↑ serum	- Macrophage regulation switching to the M1 profile. - Increase of insulin resistance. - Increase of adipocyte cell size.	Wada et al., 2011; O'Rourke et al., 2012; Wang et al., 2014; Surendar et al., 2019
MCP1 (CCL2)	M1 macrophages	↑ adipose tissue ↑ serum	- Participation in adipogenesis promoting adipocyte growth. - Facilitation of insulin resistance and glucose intolerance. - Recruitment of immune cells.	Rocha et al., 2008; Cranford et al., 2016
TGF β	- Regulatory T cells - M2 macrophages - Platelets	↑ serum	- Increase insulin resistance through TGFβ/Smad3 signaling via the repression of the insulin promoter and suppression of insulin level and secretion. - Inhibition of adipocyte differentiation. - Correlation with high levels of serum glucose.	Yadav et al., 2011; Zamani and Brown, 2011; Hong et al., 2016; Lee, 2018
TNF α	- TH1 cells - Subcutaneous adipose tissue - Visceral adipose tissue - M1 macrophages	↑ adipose tissue ↑ serum	- Inhibition of GLUT4 membrane translocation. - Induction of the serine phosphorylation of insulin substrate-1, leading to insulin resistance. - Suppression of the lipoprotein lipase activity. - Inhibitor of adipocyte differentiation. - Suppression of genes involved in uptake and storage of non-esterified fatty acids and glucose.	Bennet et al., 2006; Tzanavari et al., 2010; Kern et al., 2019; Liu and Nikolajczyk, 2019; Alzamil, 2020; Wang et al., 2021

in the storage capacity, in a phenomenon called hyperplasia (Choe et al., 2016).

Because of cytokine release, especially TNF α , a high number of classically activated M1 macrophages infiltrate the adipose tissue, which is associated with insulin resistance (Akash et al., 2018). Those changes alter the WAT microenvironment, favoring the expression of pro-inflammatory adipokines and the activation of adipose tissue macrophages (ATMs) to a pro-inflammatory or M1 profile, promoting the secretion of more pro-inflammatory molecules, such as TNF α , IL1 β , IL6, and MCP1 (Table 1), generating an increased accumulation of ATMs, which in turn secrete a higher amount of pro-inflammatory cytokines (Sam and Mazzone, 2014). A marker of damage caused by ATMs infiltration is the formation of crown-like structures characterized by M1 ATMs expressing CD11c around dead adipocytes. These structures are increased in obesity and are related to inflammation and insulin resistance (Lumeng et al., 2007; Sam and Mazzone, 2014).

In normal conditions, WAT is highly irrigated, ensuring adequate transport of nutrients and oxygen from the diet; nevertheless, in obesity, adipocyte hypertrophy hinders the diffusion of oxygen and nutrients, causing a hypoxic state (Sam and Mazzone, 2014). The cellular environment with low oxygen tension elicits hypoxia-sensitive genes that activate major hypoxia-inducible molecules (HIF) and inflammatory transcription factors such as NF- κ B (Trayhurn, 2014), triggering a change in the adipokine secretion profile to enter into cellular stress, both at the mitochondria and the endoplasmic reticulum (Deng and Scherer, 2010). This first change alters the local microenvironment, as pro-inflammatory cytokines increase and the ATMs change to an M1 phenotype producing TNF α , IL1 β , IL6, and MCP1, culminating in a local inflammatory process and a significant number of infiltrating macrophages (Tsao et al., 2014). In obese mice, the lack of oxygen in WAT generates changes related to the dysfunction of adipocytes, where it is worth highlighting the increase in adipokines related to inflammation (IL6, leptin, Angptl4, and VEGF), in addition to an increase in lactate production and the induction of fibrosis and insulin resistance (de Oliveira and Mafra, 2013; Trayhurn, 2014). Also, elevated adipose HIF1A protein and RNA levels are present in patients with obesity class 3, confirming hypoxia in WAT (Todorčević et al., 2021).

Among the various bioactive molecules produced by adipocytes are adipokines such as TNF α , leptin, resistin, and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) (Deng and Scherer, 2010). The loss of their regulation during obesity is related to the pathophysiology of metabolic diseases; for example, decreased adiponectin levels are associated with DM2 (Frankenberg et al., 2017). Its main functions include glucose and lipid metabolism, and the prevention of inflammation. The mechanism through which it exerts these functions has not been explicitly explained.

Inflammatory Mediators in Obesity

As mentioned before, the alteration of adipocytes causes ATMs to polarize to an M1 profile, synthesizing and secreting pro-inflammatory cytokines, which are considered obesity

inflammatory mediators and have diverse effects (Sam and Mazzone, 2014). Ym1, arginase 1, and IL10 gene expression is observed in lean mice, stimulating an M2 activation on ATMs as an anti-inflammatory mechanism. While in obese mice, the transcription of TNF α and iNOS genes increase, contributing to TNF α -induced insulin resistance (Lumeng et al., 2007; Sam and Mazzone, 2014).

Among the mentioned cytokines, IL6 regulates multiple aspects of metabolism like the regulation of adipose tissue, lipolysis, oxidative metabolism, and energy expenditure (Wuest and Konrad, 2020). Adipose tissue, endothelial cells (vascular stroma), fibroblasts, macrophages, monocytes, and lymphocytes secrete IL6 contributing to acute phase reactions, chronic inflammatory processes, and homeostatic energy regulation, influencing obesity and insulin resistance (Stępień et al., 2014; Han et al., 2020). During obesity, adipose tissue increases leptin secretion and suppresses satiety, promoting gluconeogenesis and hepatic insulin resistance (Han et al., 2020). Furthermore, one-third of total IL6 circulating levels is produced in adipose tissue (Makki et al., 2013).

Tumor Necrosis Factor α is a peptide secreted by different cells types like monocytes, macrophages, and microglia. In adipose tissue, pre-adipocytes, stromal vascular cells, and infiltrating macrophages also secrete TNF α , where it suppresses the genes involved with the internalization and storage of non-esterified fatty acids, glucose, and transcription factors involved in adipogenesis and lipogenesis (Tzanavari et al., 2010). MCP1 is a chemokine produced by adipocytes and M1 macrophages; it recruits monocytes/macrophages for their infiltration into adipose tissue, and its concentration increases in response to IL1, TNF α , and TLR4 signaling (Surmi and Hasty, 2008; Rajasekaran et al., 2019). MCP1 increases lipolysis and leptin secretion while lowering insulin-stimulated glucose uptake, increasing plasma levels during obesity, contributing to impaired insulin sensitivity (Makki et al., 2013).

Interleukin 1 is a family of cytokines in which IL1 α and IL1 β stand out. These cytokines are crucial in innate inflammatory responses, being responsible for fever; however, in recent decades, they have been recognized for their participation in the progression of insulin resistance induced by obesity due to their elevated plasma levels and increased inflammasome NLRP3 activity (Di Renzo et al., 2007; Ballak et al., 2015).

Leptin, the product of the *LEP* gene, is a 16 kDa peptide hormone secreted mainly by adipose tissue (Pérez-Pérez et al., 2020). Its main function is the homeostatic regulation of appetite and body weight through the induction of anorectic factors and the expression of orexigenic neuropeptides in the hypothalamus (Vera et al., 2018). Circulating leptin levels correlate with body weight. Therefore, obese people tend to produce more leptin than slimmer people. Mice and humans with leptin deficiency attain intense hyperphagia and develop severe obesity and various metabolic and endocrine disorders (Paz-Filho et al., 2012). Leptin may participate in the activation and maintenance of the inflammatory response due to its ability to regulate innate and adaptive immune responses (Bernotiene et al., 2006). In innate immunity, leptin increases the cytotoxicity of natural killer (NK) cells, and induces the activation of a wide range of

cells such as granulocytes, dendritic cells and macrophages. In the adaptive immune response, leptin increases the proliferation of naive T lymphocytes and B lymphocytes and decreases regulatory T lymphocytes (Treg). Leptin can polarize T helper cells (Th) toward a pro-inflammatory (Th1) rather than an anti-inflammatory (Th2) phenotype (Abella et al., 2017). In addition, pro-inflammatory cytokines increase leptin synthesis and release, which perpetuates the chronic inflammatory state characteristic of obesity.

Another mediator of inflammation during obesity is the oxidative stress (OS) generated in fat tissue. OS is defined as the imbalance between the oxidant molecules generated by the cells and the antioxidant systems that neutralize them (Thannickal and Fanburg, 2000). It is well recognized that OS and inflammation are damaging events that enhance each other. During obesity, the pro-inflammatory adipokines activate signaling cascades that can stimulate enzymes that generate reactive oxygen species (ROS), such as NADPH oxidase (NOX), which mainly produce superoxide radicals and hydrogen peroxide (Hsu et al., 2019). ROS, especially the hydroxyl radical, can oxidize proteins, damage membrane lipids and DNA, increasing the risk of degenerative diseases. In the CNS, the nitric oxide synthase (NOS) is also activated, generating nitric oxide, which produces the peroxynitrite anion that nitrates proteins, damaging them. Increased NOS activity is associated with increased calcium and excitotoxicity (Brown, 2010; Yuste et al., 2015). Inflammation has been related to mitochondrial dysfunction that causes a decrease in ATP levels and an increased ROS generation, thus enhancing OS. The changes toward a more oxidized state activate the NLRP3 inflammasome and transcription factors such as NF- κ B, which in turn induce the synthesis of more pro-inflammatory cytokines that activate immune cells, thus perpetuating the damage of the OS and inflammation (Morgan and Liu, 2011; Sandhir et al., 2017). The chronic low-grade inflammation produced by adipocytes generates OS and creating a vicious cycle that alters the functions of the immune, endocrine, and nervous systems and has been associated with the establishment of metabolic, cardiovascular, and degenerative diseases.

Moreover, inflammation and OS can induce cellular senescence (Burton and Faragher, 2018). Senescence is a stress response state in which cells lose their ability to proliferate and secrete a set of pro-inflammatory and growth factors, proteases, among other proteins, known as the senescence-associated secretory phenotype (SASP). The SASP attracts immune cells aiming to remove damaged cells, hence promoting the restoration of cell homeostasis (Burton and Faragher, 2018). Senescent cells can be beneficial when they contribute to tumor suppression, but, in the long term, they promote tissue deterioration during aging. During obesity, the inflammation and OS generated in the brain increases the amount and accumulation of senescent cells, thus contributing to the neuroinflammation due to the SASP secretion. The neuroinflammation induced by the senescent cells creates a vicious cycle that escalates inflammation and OS, and has been linked to age-related diseases (Maciel-Barón et al., 2017; Ogrodnik et al., 2019; **Figure 1**).

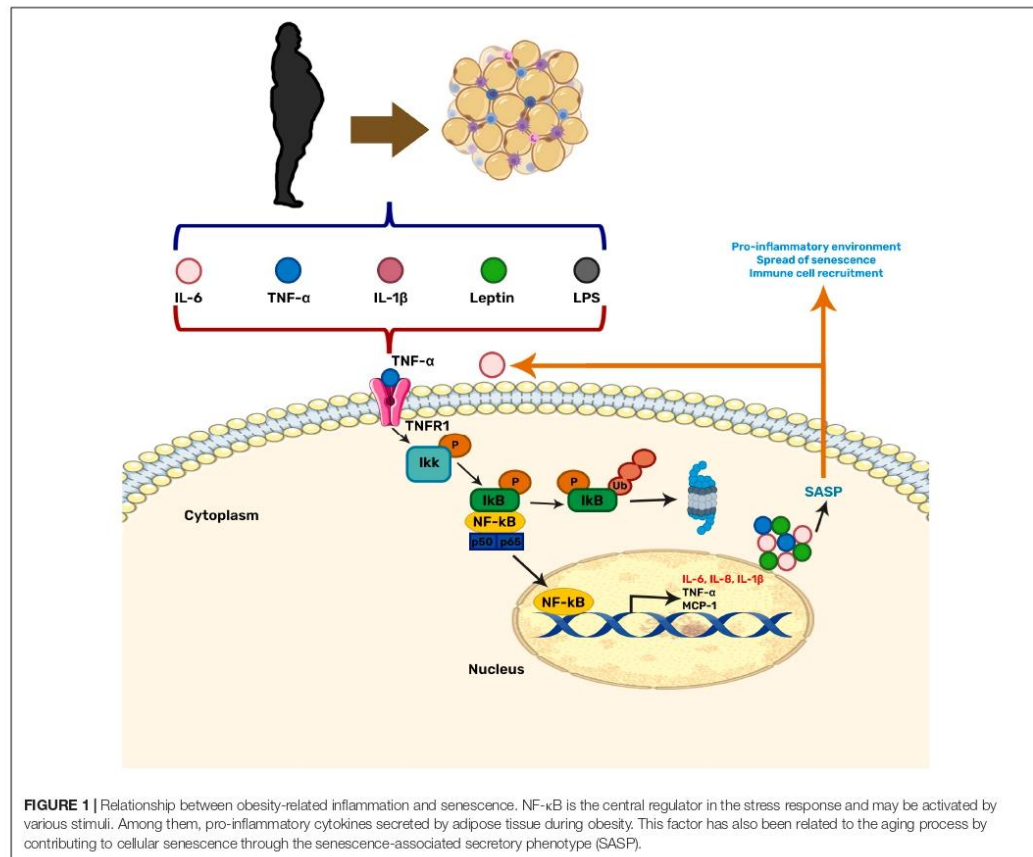
High-fat diets (HFD) in experimental rodent models cause OS, increased circulating pro-inflammatory cytokines, and the appearance of senescent markers (Minamino et al., 2009; Cavaliere et al., 2018). The KK-A^y mouse model with ectopic expression of the Agouti-related protein (AgRP) is hyperphagic and develops severe obesity. These animals increased ROS generation though they were fed with a standard diet. The KK-A^y mice adipose tissue exhibited a senescent phenotype, characterized by enhanced β -galactosidase activity, high p53 protein, and elevated expression of CDK1 mRNA compared to wild-type mice. Increased expression of the pro-inflammatory cytokines TNF α and MCP1, and macrophage markers in the adipose tissue of KK-A^y mice were also observed, suggesting that excessive calorie intake may induce senescence-like changes in adipose tissue (Minamino et al., 2009).

CHRONIC OBESITY AND NEUROINFLAMMATION

Systemic inflammation, particularly low grade chronic inflammation, such as the one generated during obesity, has been reported to cause changes in the brain and induce neuroinflammation (Ellulu et al., 2017; Ugalde-Muñiz et al., 2020). The neuroinflammatory response during obesity occurs in different structures of the CNS, such as the cerebellum, amygdala, cerebral cortex, and hypothalamus (Guillemot-Legris and Muccioli, 2017; Jais and Brüning, 2017; Van Dyken and Lacoste, 2018). Of particular interest in the context of obesity-induced cognitive decline is the neuroinflammation generated in the hippocampus, since experimental animal models subjected to diets rich in fat and carbohydrates have shown learning and memory deficits. This neuroinflammation has also been associated with changes in the integrity of the blood-brain barrier (BBB), so these structures will be discussed next (Bruce-Keller et al., 2009).

Blood-Brain Barrier as an Interface Between the Periphery and the Central Nervous System

The communication between the peripheral tissues capable of acquiring, detecting, and storing nutrients with the specialized nuclei in the CNS is essential to regulate nutrition and metabolism. The BBB is the interface for these communications because several signals are transferred through the blood (Rhea et al., 2017). The BBB is located at 99% of brain capillaries (Pachter et al., 2003) and is formed by brain endothelial cells, which acquire its barrier phenotype by their cellular interactions with mural cells, such as pericytes, and by the soluble factors released by the astroglia (Daneman and Prat, 2015). The BBB ensures that the composition of the interstitial fluid is adequate for the physiological properties of each brain region (Fletcher and Callanan, 2012). It protects the brain from toxic substances present in the circulation, conferring a chemical and physical barrier to the CNS (Fletcher and Callanan, 2012) as it restricts the unregulated diffusion of macromolecules between

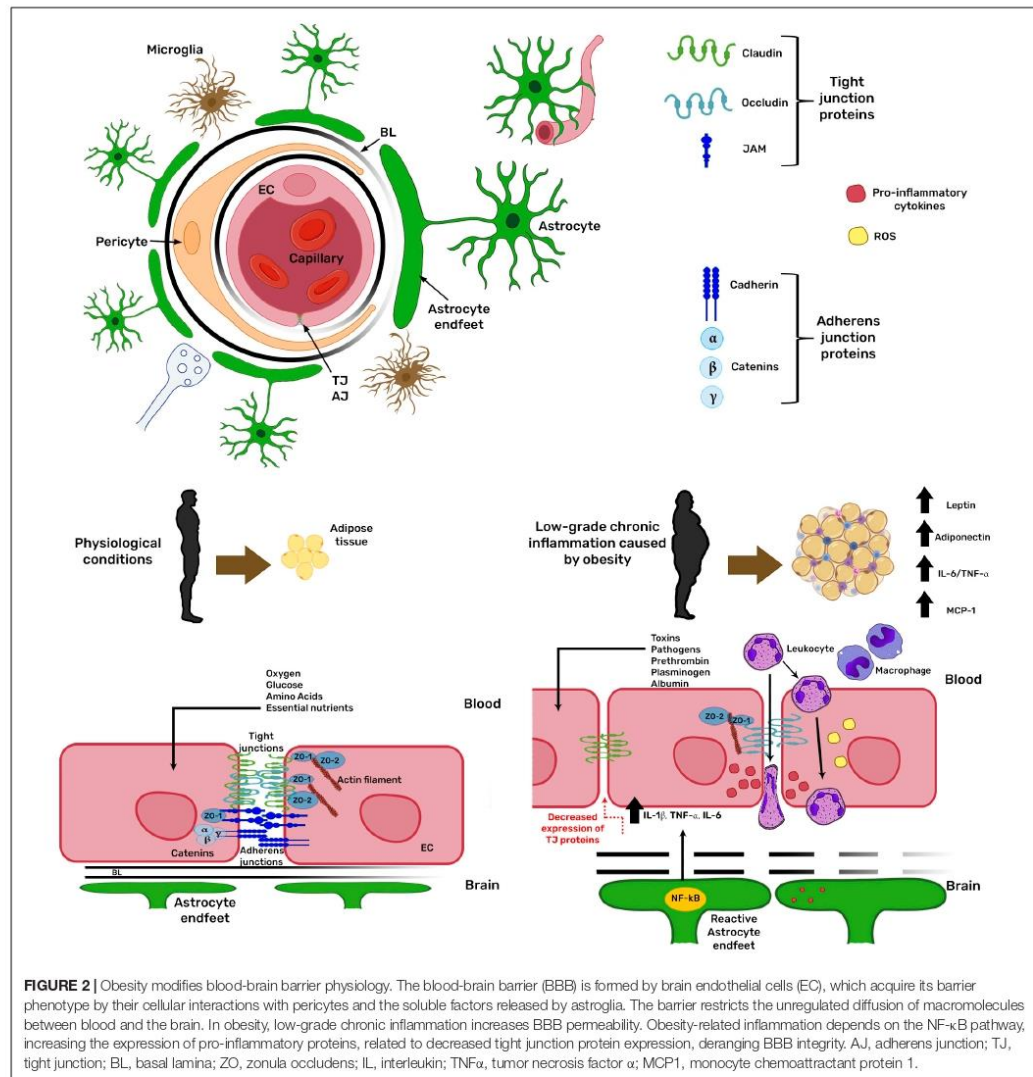


the blood and the CNS and selectively regulates the transport of circulating nutrients and hormonal signals from the blood to the brain and *vice versa* (Rhea et al., 2017). The BBB structure involves the establishment of inter-endothelial tight junctions and the expression of specialized carrier systems. Inter-endothelial tight junctions are formed by the transmembrane proteins claudin, occludin, and junctional adhesion molecule (JAM), which are anchored to the cytoskeleton through their interaction with adaptor proteins of the MAGUK family, such as zonula occludens-1 (ZO-1) and ZO-2 (Daneman and Prat, 2015; **Figure 2**). Another junction type at the BBB is the adherens junction, formed mainly by the transmembrane protein cadherin docked to the cytoskeleton through catenins (α , β , and γ). Adherens junctions are a prerequisite for tight junction assembly and maintenance (Kadry et al., 2020). When the BBB function is lost, potentially neurotoxic molecules within the bloodstream, such as prothrombin, plasminogen, and albumin, can freely enter the brain (Fletcher and Callanan, 2012). The inflammation caused by obesity has been related to changes in

BBB permeability (reviewed in Hurtado-Alvarado et al., 2016), inducing leukocyte extravasation along with the potential entry of pathogens and toxins into the CNS, which in turn stimulate more inflammatory responses, causing a vicious cycle (Van Dyken and Lacoste, 2018). All these mechanisms are regulated by the NF-κB pathway increasing the expression of pro-inflammatory proteins such as IL1 β , TNF α , and IL6. The increase in pro-inflammatory cytokines is related to the decrease in tight junction protein expression and disturbed BBB integrity (Van Dyken and Lacoste, 2018; **Figure 2**).

The Role of Diet and Aging in the Blood-Brain Barrier Function

As mentioned above, changes in the BBB structure and function during obesity may cause further pathologies in the CNS, increasing neuroinflammation and cognitive decline (Rhea et al., 2017). Astrocytes and microglia are essential in maintaining the BBB integrity supporting neuronal metabolism,



and preventing/responding to local tissue injury, and both cell types are activated in the brain of rodents and humans with HFD consumption (Rhea et al., 2017).

A high fat and glucose diet administrated for 90 days to juvenile male Sprague Dawley rats increased BBB permeability to sodium-fluorescein, a low molecular weight exogenous tracer, in the hippocampus. This effect was related to a lower expression in the mRNA of the tight junction proteins claudin-5, claudin-12, and occludin, and deficits in hippocampal-related learning

and memory (Kanoski et al., 2010). Likely, a Mediterranean diet, rich in saturated fat and dextrose, administrated to male Sprague Dawley rats for 10, 40, and 90 days increased the BBB permeability to sodium-fluorescein at day 90 in restricted regions of the hippocampus and the dorsal striatum; indicating that the loss of barrier function is gradual. This study also associated the increase in the BBB permeability with the deficits in the hippocampus-dependent learning and memory (Hargrave et al., 2016).

Another diet rich in cholesterol administered to male C57 BL/6 mice during ten weeks potentiated the effect of ischemia on BBB permeability by increasing the extravasation of immunoglobulin (IgG) in the frontal cortex as compared to ischemic mice fed with a standard diet (ElAli et al., 2011). Another study showed that obesity at old age increases cognitive decline, particularly in the hippocampus. Young (7 months) and old (24 months) male C57 BL/6 mice received either a standard diet or a HFD. Cognitive impairment in obese and aged mice was associated with decreased microvascular density and pericyte coverage in the hippocampus and cerebral cortex; in addition, reduced blood flow in the cerebral cortex was related to memory problems (Tucsek et al., 2014).

Under pathological conditions, such as DM2, increased BBB permeability has also been reported. A rodent model of streptozotocin-induced DM2 increased BBB permeability to low-molecular-weight tracers earlier in the midbrain (at 28 days post-induction) and later in the hippocampus, basal nuclei, and cerebral cortex (at 56- and 90-days post-induction). However, for large molecules (e.g., Evans blue), increased BBB permeability in diabetic animals was observed until later times (more than 56 days post-induction) and only in the midbrain and basal nuclei (Huber et al., 2006).

Glial Activation in Obesity

This loss of BBB permeability during the chronic low-grade inflammatory state associated with obesity facilitates that pro-inflammatory molecules access to the brain parenchyma, thus allowing them to interact with the microglia (Ouyang et al., 2014; Gianfrancesco et al., 2019; González-Olmo et al., 2021). Furthermore, it has been reported that there is increased activation and proliferation of microglia and astrocytes in both obese humans and rodent models of obesity (Castanon et al., 2015).

Microglia, the brain-resident macrophage, responds to peripheral inflammatory signals by its activation and thus the secretion of more inflammatory cytokines, perpetuating the neuroinflammatory condition and leading to neuronal damage (Thaler et al., 2012; Figure 3).

After stimulation, the microglial cells are activated to a state of “priming or pre-activation” (Perry and Holmes, 2014). This state makes the microglia more sensitive to pro-inflammatory stimuli. Microglial priming occurs during aging, neurodegenerative diseases, and traumatic brain injury (Perry and Holmes, 2014; Li J. W. et al., 2018). However, evidence has begun to emerge that systemic inflammation, either induced with peripheral LPS or the administration of one or more of the pro-inflammatory cytokines such as TNF α , IL1 β , IL6, IL33, is involved in microglial priming (Perry and Holmes, 2014; Li J. W. et al., 2018). Due to the heterogeneity of microglial density depending on the brain region, brain structures are differentially affected; the main affected brain regions are the hypothalamus, hippocampus, cerebral cortex, and striatum (Milanova et al., 2021). Another example is the NLRP3 protein of the inflammasome in visceral adipose tissue, which directly affects IL1 β levels in the brain, activating microglia through the IL1RI receptor and thus affecting memory in obese animals (Guo et al., 2020).

Microglial cells rapidly react to HFD, inducing morphological changes in the hypothalamus (Thaler et al., 2012). HFD increases Iba-1 expression in the arcuate nucleus (ARC), paraventricular nucleus (PVN), and hippocampus. No specific microglial changes are observed in the cerebral cortex and striatum (Thaler et al., 2012; Milanova et al., 2021). In the medio-basal hypothalamus (MBH), microgliosis is mediated by activating pathways such as NF- κ B, favoring cell infiltration, increased food intake, and local inflammation (Valdearcos et al., 2017). As mentioned above, the activation of these inflammatory pathways is crucial because the activation of IKK β /NF- κ B influences leptin and insulin metabolism, affecting even the processes of glucose intolerance in obesity (Zhang et al., 2005).

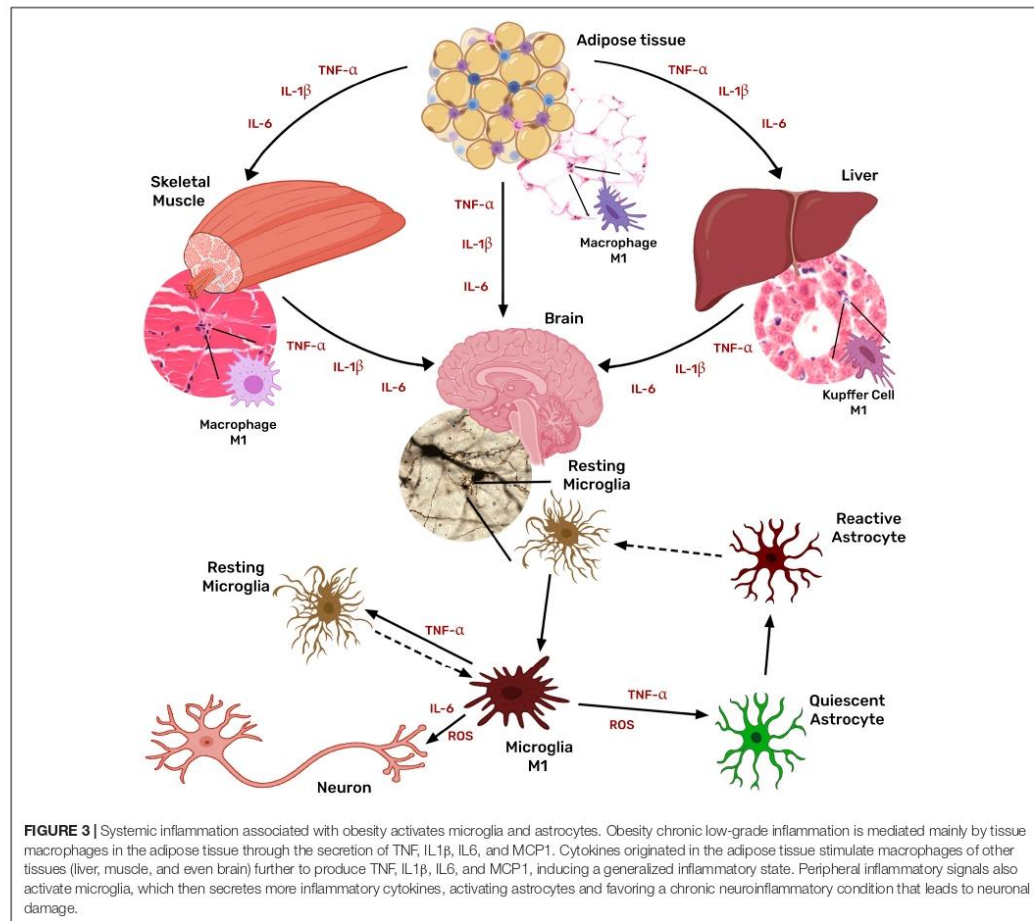
The hypothalamic microglia has been one of the most studied for its importance in metabolic regulation; this microglia acts as a sensor that regulates the function of the hypothalamus and is very sensitive to changes; for example, males are more susceptible to neuroinflammation in this brain area (Dorfman et al., 2017; Rosin and Kurrasch, 2019). CX3CL1-CX3CR1 signaling seems to be relevant in microglial regulation, metabolic homeostasis, and obesity susceptibility. Male mice fed with HFD presented lower expression of CX3CL1-CX3CR1 in the hypothalamus, while HFD-female preserved both ligand and receptor normal expression (Dorfman et al., 2017).

In the hypothalamus, microglial activation is related to alterations in the organelles responsible for energy metabolism, i.e., the mitochondria. HFD increases the mitochondrial number and the mRNA expression of the uncoupling protein 2 (UCP2); the selective deletion of UCP2 in microglia prevents diet-induced obesity (Kim et al., 2019).

However, microglia cells are not the only component in neuroinflammation secondary to obesity; other glia, specifically astrocytes, have been extensively studied in an inflammatory setting. The glial-vascular mechanism in which astrocytes and endothelial cells are involved modulates microglial activation and, therefore, inflammation. In *in vitro* experiments, the activation of the endothelium favored microglia differentiation into the amoeboid forms and increased the release of TNF α , IL1 β , and IL10, while IGF1 levels decreased. In contrast, microglia exposed to conditioned medium from activated astrocytes showed a M2 phenotype and higher levels of IGF1 secretion; a promotion of phagocytosis was also observed (Xing et al., 2018).

Multiple studies show astrocyte importance in obesity. Hypothalamic astrocytes accumulate lipid droplets in an obese environment, favoring astrogliosis and inflammatory markers such as TNF α , IL1 β , IL6, MCP1, stimulating microglia, and other astrocytes, enhancing the inflammatory response (Kwon et al., 2017).

The selective isolation of microglia and astrocytes has made it possible to differentiate and identify the molecules involved in neuroinflammation and their changes over time. In a HFD animal model, on day 3 of diet administration, the microglia TNF α expression was elevated while astrocytic IL10 increased; after 28 days of the diet, both astrocytes and microglia became



clearly inflammatory with high expression levels of TNF α (Sugiyama et al., 2020).

Microglial activation also correlates with deficits in hippocampal function in obesity models. Hippocampal dysfunction was secondary to increased synaptic phagocytosis and neuronal elimination after 3 months of HFD; regular diet reversed this effect and normalized hippocampal function (Hao et al., 2016). Likely, blockade of specific microglial receptors, such as fractalkine-receptor, prevents the loss of dendritic spines and cognitive decline in obese mice (Cope et al., 2018).

Inflammatory Molecules in the Obese Brain

The inflammatory molecules in the obese brain have been studied extensively by testing different diets in animal

models. For example, high-sugar diets, which promote cognitive decline in young animals, are associated with high IL6 and IL1 β levels in the dorsal hippocampus (Hsu et al., 2015). The cafeteria diet model increased Iba-1 expression in the obese brain (de Oliveira et al., 2021). Chronic HFD feeding for 12 weeks enhanced TNF α , IL6, and leptin levels in the hippocampus and also promoted microglial activation in the prefrontal cortex and hippocampus (Gomes et al., 2020).

Dietary changes may reverse or protect against obesity-induced neuroinflammation. Modifying the Western diet, high in fat and low in fiber, decreased cognitive deterioration by adding β -glucans, prominent soluble fibers. Also, obese animals treated with β -glucans diminished microglial activation, TNF α , IL1 β , and IL6, favoring hippocampal synaptogenesis markers (Shi et al., 2020).

TABLE 2 | Main cytokines in the CNS during obesity and their effects in neuroinflammation.

Cytokines	Cytokine source in the CNS	Expression in CNS cells in obesity	Cytokine mechanisms in CNS in obesity	References
IL1 β	- Microglia - Neurons - Astrocytes - Oligodendrocytes	↑ Astrocytes ↑ Microglia	- Leukocyte recruitment to the CNS. - Rapid cellular infiltration to the brain parenchyma. - Increased MCP1(CCL2) expression by astrocytes and ICAM1 on vascular endothelial cells. - Impairment of hippocampal-dependent memory processing. - Regulation of food intake. - Increased neuronal cell death.	Shafiel et al., 2008; Dorfman et al., 2017; Ding et al., 2018; Lainez and Coss, 2019; Guo et al., 2020
IL2	Neurons	↓ Neurons	- T cell proliferation. - Inhibition of the development of Th17 cells. - Reduction of neutrophil infiltration. - Diminishment of tight junction proteins degradation. - Expression of CD206.	Hoyer et al., 2008; Gao et al., 2017
IL4	- M2 microglia - TH2 cells	↓ Neurons	- M2 microglial phenotype differentiation. - Increased microgliosis and astrogliosis. - Expression of CD206. - Decreased production of inflammatory cytokines such as TNFα.	Gadani et al., 2012; Luzina et al., 2012; Latta et al., 2015; Rossi et al., 2018; Daseke et al., 2020
IL6	- Microglia - Astrocytes - Neurons - Endothelial cells	↑ M1 microglia ↑ Astrocytes ↑ Neurons	- Differentiation of oligodendrocytes. - Modulation of microglial activation. - Induction of nerve injury. - Bodyweight loss induced by enhanced leptin signaling through the STAT-3 pathway.	Szelényi, 2001; Thaler et al., 2012; Le Foll et al., 2015; Rothaug et al., 2016; Bobbo et al., 2019; Hu et al., 2020; Recasens et al., 2021
IL10	- Regulatory T cells - B cells - Neurons - Microglia - Epithelial cells	↓ Neurons ↓ Microglia	- Vascular remodeling. - Reduction of leukocyte adhesion and extravasation. - Regulation of the NFκB signaling. - Improvement of neurogenesis.	Pereira et al., 2015; Azizian et al., 2016; Garcia et al., 2017; Kondo et al., 2018; Liu et al., 2018
IL17	- Th17 cells - T CD4 + cells - T CD8 + cells	↑ Th17 cells ↑ T CD4 + cells ↑ T CD8 + cells	- Induction of the NFκB pathway. - Contribution to the BBB permeability. - M1 polarization of microglia. - Activation of glial cells to produce inflammatory mediators, matrix metalloproteinases, chemokines, and free radicals.	Basu et al., 2015; Yang and Yuan, 2018; Qiu et al., 2021; Chen et al., 2022
TGF β	- Regulatory T cells - Oligodendrocytes - M2 Microglia - Astrocytes	↑ Astrocytes	- Free radical production through NOX1. - Cytotoxicity and neurodegenerative changes through the SMAD3 pathway. - Expression of inflammatory genes in pericytes like NOX4, COX2, IL6, and MMP2.	Von Bernhardi et al., 2015; Rustenhoven et al., 2016; Patel et al., 2017
TNF α	- Astrocytes - M1 Microglia	↑ Astrocytes ↑ M1 Microglia	- Increase of the anorexigenic POMC activity. - Potentiation of glutamate-mediated cytotoxicity. - Induction of the NFκB pathway and secretion of IL1β. - Affection of the spatial learning and memory function. - M1 phenotype polarization.	Belarbi et al., 2012; Thaler et al., 2012; Olmos and Lladó, 2014; Lainez and Coss, 2019; Rodrigues et al., 2020

BBB, blood brain barrier; CNS, central nervous system; COX2, Cyclooxygenase 2; ICAM1, intercellular adhesion molecule,1; MCP1, monocyte chemoattractant protein 1; MMP2, matrix metalloproteinase 2; NADPH, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NF κ B, Nuclear factor kappa B; NOX1, NADPH oxidase 1; NOX4, NADPH Oxidase 4; POMC, proopiomelanocortin.

In the obese brain, multiple pathways and molecules are affected (Table 2). TNF α is a crucial cytokine in neuroinflammation secondary to obesity, even critical in glucose metabolism by attenuating insulin signaling pathways and increasing levels of IL6, activating a neuroinflammatory state (Clemenzi et al., 2019). In addition, TNF α is associated with anxiety secondary to obesity since its pharmacological blockade improves anxiolytic triggers in obese animals (Fourrier et al., 2019). Labban et al. (2020) fed rats with HFD for 4 weeks and found an increase in pro-inflammatory cytokines, such as IL6

and IL12 in serum, an increase in brain OS markers, a decrease in brain serotonin levels, and an increase in brain dopamine and glutamate levels.

Consequences of Obesity: Cognitive Decline

The obesity-related neuroinflammation, the BBB integrity loss, and the microglial activation induce synaptic remodeling, neuronal apoptosis, and decreases neurogenesis, which have been

associated with cognitive decline (Miller and Spencer, 2014; Li J. W. et al., 2018; Zhou et al., 2020).

Studies performed with obese animal models have shown a relationship between diet and cognition (Castanon et al., 2015; Duffy et al., 2019). Rodents fed with HFD have shown deficiencies in working memory and learning (Nguyen et al., 2014; Gainey et al., 2016). Moreover, OS and inflammation promoted by obesity contribute to neuronal damage and cognitive failure. Zhang et al. (2005) reported that HFD administration to male Sprague-Dawley rats for 5 months activated NF- κ B pathway, increased ROS production and NOX expression in the cerebral cortex, as well as prostaglandin E2 (PGE2), cyclooxygenase 1 (COX1), and COX2 levels, contributing to neuronal damage and cognitive deterioration. It has been reported that feeding C57BL/6 mice with HFD for 16 weeks modified the redox state and decreased Nrf2 activation, contributing to cognitive impairment evaluated by 14-Unit Stone Maze (Morrison et al., 2010). Something similar was observed in Wistar rats fed a high-calorie diet (HCD) for 13 weeks; these rats presented memory loss evaluated with the Morris water maze, in addition to increased OS (Treviño et al., 2015).

On the other hand, there are studies in mice where memory deficits were quickly reversed by switching the animals from an HFD to a low-fat diet (McLean et al., 2018). The above was seen even after prolonged exposure to HFD-feeding (24 weeks), where after returning to a regular diet, the animals did not present learning deficits or spatial memory impairment (Leyh et al., 2021), suggesting that these impairments might be reversible, at least at some point.

A relationship between abdominal adiposity and cognitive decline has been reported regarding human studies where cognitive behavior was analyzed in obese patients. A negative association between anthropometric measurements, such as BMI and waist circumference, and the detriment in some cognitive tasks was proposed (Dye et al., 2017). Nevertheless, Ntitholung et al. (2018) found that in older adults, central adiposity was a stronger predictor of poor cognitive performance than BMI in older adults. In that study, the neuropsychological assessment determinations included the Mini-Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), and Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). This was confirmed by Gardener et al. (2021) where a neuropsychological battery evaluating cognitive domains (episodic memory, processing speed, semantic memory, and executive function) was evaluated in obese patients over 65 years of age, and a detrimental effect of mid-life rather than later life was found. Interestingly, abdominal adiposity was an important factor related to cognitive impairment and decline; however, overall adiposity (determined as BMI) was not a risk factor. Something similar was reported by Morys et al. (2021), where obesity was associated with cognitive impairment cerebrovascular disease.

Moreover, magnetic resonance imaging (MRI) has been used to assess neuroinflammation and axonal integrity to determine if there are similar effects in obese humans as observed in rodents. The results show increased cell density related

to neuroinflammation and decreased axonal density in obese humans positively correlating with BMI, but not with age (Kullmann et al., 2020; Samara et al., 2020).

These studies support the relationship between obesity and cognitive health and attract the researchers' attention because obesity may have an immediate and long-term detrimental impact on cognitive functions. The problem is that the molecular mechanisms that participate in obesity-related cognitive decline are diverse, including OS, metabolic dysfunction, cardiovascular disease, and systemic inflammation (Ajayi et al., 2021), highlighting those that are related to the impairment of vascular components where the integrity of the BBB is lost and the microglia are activated (Buie et al., 2019). Therefore, it is of paramount importance to continue researching the mechanisms of action and the interventions to reverse obesity's detrimental effects. Mainly because in both, humans and rodents, the effectiveness of weight loss (through restrictive diets or other procedures) has been observed to rescue some aspects of neuroinflammation and defects in cognition and behavior (Guillemot-Legris and Muccioli, 2017).

Differential Inflammatory Response Between Sexes During Obesity

There is a differential response in adiposity and the prevalence of obesity-associated diseases between males and females, particularly in mammals. In obese men, the occurrence of heart disease and myocardial infarction is higher, while in women, obesity is associated with ischemic stroke (Chen et al., 2021). When comparing men and women with the same BMI, it has been observed that women have a 10% higher body fat content. In addition, women show a greater subcutaneous fat volume than men, while men have a larger volume of intra-abdominal or visceral fat (Griffin et al., 2016).

Still, there are limited data to explain the origin of these differences, but several studies have proposed estrogen's role in the sex-dependent differential responses in metabolism. The decrease in estrogen levels in menopausal women is associated with the loss of subcutaneous fat and the abdominal fat accumulation (Lizcano and Guzmán, 2014). In support of estrogen importance, increased adiposity after oophorectomy and ovarian estrogen clearance were observed in rodents and monkeys (Chen et al., 2021). In the case of men, low testosterone levels have also been proposed as a risk factor for pathophysiology, including insulin sensitivity and DM2 (Terrazas et al., 2019).

On the other hand, the association between sex and OS is significant because OS is involved in many diseases that occur differentially in men and women (Kander et al., 2017). Previous studies revealed that oxidative and nitrosative stress markers are higher in obese men compared to obese women of the same age. Although it is difficult to determine whether these interactions are additive or synergistic, most redox biomarkers depend not only on age and sex but also on age-sex or age-obesity interactions (Choromańska et al., 2021).

Recently, several reports comparing the cognitive impairment by sex associated with obesity have been published.

Wang et al. (2021) linked blood lipid levels and obesity using an index named lipid accumulation product (LAP). They reported that high LAP is associated with cognitive decline in females with normal blood pressure but not in those with high blood pressure or males. Suggesting that there is a relationship between obesity and cognitive decline that is differentially affected by blood pressure and sex. Hu et al. (2021) informed that in an older Chinese population, BMI and hip circumference are positively related to cognitive function in women, while no association was found in men. Conversely, another study was performed by Espeland et al. (2021) where older women and men (mean age 68 years old) with DM2 and overweight or obesity were evaluated. Cognitive advantages for women with DM2 and overweight/obesity over men during aging were observed. These differences given by sex are yet uncertain, but their understanding is important since the therapeutic targets and treatments may present variations and should be specifically directed toward men or women.

INTERVENTIONS TO REDUCE THE EFFECTS OF OBESITY

Pharmacological Treatments

Most weight control medications act in the brain to stimulate satiety signals, motivationally helping the patients adhere to their dietary interventions, with the primary goal of weight loss. Medical guidelines recommend seven drug treatments for weight control, including orlistat, liraglutide, phentermine, phentermine/topiramate, lorcaserin, and naltrexone/bupropion (Lei et al., 2021).

Phentermine/topiramate therapy is known to significantly decrease body weight compared to placebo, and the amount of weight loss has been related to the used dose. Another beneficial effect of phentermine/topiramate treatment was the waist-circumference reduction, blood pressure, blood sugar levels, and lipid levels decrease. However, this drug combination risks adverse events related to the nervous system (Lei et al., 2021).

Orlistat has been well studied in different obese populations, including DM2 and patients with impaired glucose tolerance. Overall, a modest but significant weight loss was observed in all the groups with favorable effects on obesity comorbidities. Orlistat has not been associated with severe adverse events and only mild gastrointestinal effects have been reported in some patients. In obese patients who do not have diabetes, weight loss is achieved and maintained for 2 years. Orlistat, together with a hypocaloric diet, was shown to be effective in preventing DM2 in patients with glucose intolerance and significantly lowers glycated hemoglobin levels (Hollander, 2003).

The possible benefits of using liraglutide for long periods of time have been investigated in people with a BMI greater than 30 or 27 kg/m² associated with dyslipidemia or hypertension. Subjects treated with liraglutide achieved significant weight loss vs. the placebo group. Moreover, when the drug was combined with physical activity, it significantly increased weight loss compared to liraglutide alone or physical exercise alone. These results reinforce the benefits of liraglutide in weight loss and

emphasize the fundamental role of physical activity in chronic weight control (Lundgren et al., 2021; Tilinca et al., 2021).

Treatment with phentermine 37.5 mg/day for 3 months to reduce obesity showed a percentage of total weight loss of 7.65% and a more significant reduction in BMI -3.16 kg/m² compared to Lorcaserin 10 mg/2 times a day with a total weight loss of 2.99% and a BMI reduction of -1.15 kg/m². In this same study, the administration of phentermine was performed in a group of patients who had received bariatric surgery but had regained weight and who were subsequently treated with pharmacotherapy, patients using Lorcaserin had a 1.86% total weight loss vs. at 7.62% for phentermine and a smaller BMI reduction of -0.74 vs. -3.06 kg/m² for phentermine. Lorcaserin treatment showed a significant decrease in total cholesterol and low density lipoprotein (LDL) only among surgical patients with a significant weight reduction ($\geq 5\%$ total weight). Both drugs were not associated with glycemic improvements, and no differences were observed between the surgical and non-surgical groups (Elhag et al., 2019).

Naltrexone/bupropion (NB) has also been used as an interesting combination therapy to treat weight and risk factors related to overweight and obesity. A double-blind, placebo-controlled study with 1496 obese patients with BMI 30–45 kg/m² or overweight 27–45 kg/m² with dyslipidemia and/or hypertension was conducted. A significant weight loss was observed with NB (-6.5%) vs. placebo (-1.9%) at week 28 of treatment, and at week 56 a reduction of -6.4% in NB vs. -1.2% in the placebo. NB enhanced different markers related to cardiometabolic risk, and the participants reported improvement in the quality of life. The most common adverse event with NB was nausea, which was generally mild to moderate and transient. NB was not associated with increased depression events or suicidal tendencies compared to placebo (Apovian et al., 2013).

These drugs have beneficial effects; however, numerous medications have been withdrawn due to potentially dangerous or undesirable side effects. In the face of the adverse side effects of synthetic drugs, natural products have been explored, as they are considered non-toxic and healthy. Different dietary, herbal, and natural products, and their active components have been analyzed for their potential anti-obesity effects (Sun et al., 2016).

Natural Products Against Obesity

There is a long list of natural compounds that have been used to control obesity. Examples of those molecules are alkaloids (capsaicin, caffeine, nicotine), terpenoids (lycopene, lutein, carotene), phytosterols (diosgenin, guggulsterone), organosulfur compounds (allyl sulfide, allicin, allixin), phenolic acids (ferulic, chlorogenic, and caffeic acids), curcuminoids (curcumin), chalcones (naringenin), lignans (matairesinol), flavonoids (kaempferol, quercetin, catechins, cyanidin), isoflavones (genistein), and stilbenes (resveratrol). Anti-obesity effects of these products include energy expenditure stimulants, appetite suppressants, α -amylase, α -glucosidase, lipase inhibitors, adipocyte differentiation inhibitors (decreased adipogenesis), increased lipolysis, or a combination of these effects (Mohamed et al., 2014; Sun et al., 2016).

In this review, we have discussed that obesity-induced inflammation is considered a potential mechanism that links this disease to neuroinflammation and cognitive decline, so targeting obesity-related inflammatory components is proposed as a valuable strategy to prevent or ameliorate the development of such CNS detrimental effects (Hirai et al., 2010).

Effect of Dietary Products on Obesity-Associated Neuroinflammation

Momordica charantia (bitter melon) has been reported to reduce brain OS and FoxO, as well as normalize neuroinflammatory markers (NF- κ B, IL16, IL22, and IL17R) in the brain of female mice fed with HFD (Nerurkar et al., 2011). Green tea extract ameliorates HFD-induced hypothalamic inflammation reducing the increase in TLR4, I κ B- α , NF- κ B p50, and IL6 in mice (Okuda et al., 2014). Epigallocatechin gallate, the major polyphenol in green tea, inhibited HFD-induced obesity by enhancing BAT thermogenesis and diminishing the hypothalamic inflammation and microglia overactivation through NF- κ B and STAT3 pathway regulation (Zhou et al., 2018). In another study, this green tea compound was found to attenuate hypothalamic inflammation inhibiting the JAK2/STAT3 signaling pathway in HFD-induced obese mice (Mao et al., 2019).

Anthocyanin-rich blackberry extract counteracted HFD-induced dysbiosis, and modifications in gut microbiota were linked to its anti-neuroinflammatory effect (Marques et al., 2018). Purple sweet potato anthocyanin pigment diminished neuroinflammation induced by HFD in mice by inhibiting MAPK and NF- κ B activation, downregulating the expression of iNOS, COX2, IL1 β , IL6, and TNF α , and raising IL10 expression (Li J. et al., 2018). Several studies support the use of dietary anthocyanins coming from fruits, vegetables, and beans against DM2-mediated Alzheimer's disease (Khan et al., 2021).

Peel extract of pineapple fruit protects against HFD-induced behavioral disturbances by decreasing the risk of atherogenicity due to anti-inflammatory, and antioxidant effects. The extract improves brain antioxidant status by increasing reduced glutathione (GSH) and catalase and decreasing IL6 and malondialdehyde (MDA) levels (Ajayi et al., 2021).

Effect of Herbal Products on Obesity-Associated Neuroinflammation

Dry leaf powder of *Withania somnifera* used in ayurvedic formulations ameliorated HFD-induced neuroinflammation, suppressing the expression of inflammatory markers (PPAR γ , iNOS, MCP1, TNF α , IL1 β , and IL6) (Kaur and Kaur, 2017). Furthermore, Xuefu Zhuyu decoction, a traditional Chinese medicine, reduced insulin and leptin levels, neuroinflammation, astrocyte and microglia activation, and amyloid deposition in an animal model of Alzheimer's disease (Yeh et al., 2017). In this model, an ethyl acetate extract of leaves of *Ugni molinae* Turcz containing tannins, flavonoid derivatives, phenolic acids, and pentacyclic triterpenoids exhibited neuroprotective, anti-inflammatory, and anti-oxidative properties (Jara-Moreno et al., 2018).

Malva parviflora used in traditional medicine in Africa and America has anti-inflammatory, antioxidant, and hypoglycemic effects. In a recent study, the anti-inflammatory effect of a hydroalcoholic leaf extract was found to ameliorate HFD effects in an obese transgenic 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. This extract, which contains oleanolic and scopoletin as active compounds, suppresses neuroinflammation by inhibiting microglia pro-inflammatory M1 phenotype and rescuing microglia phagocytosis via a PPAR- γ /CD36 dependent mechanism (Medrano-Jiménez et al., 2019).

A *Mucuna pruriens* (L.) extract rich in oligosaccharide (1-kestose and levodopa) and phenolic compounds (catechins, chlorogenic acid, trans-resveratrol, and kaempferol 3-glucoside), reduced food intake, neuroinflammation, and hippocampal IL6 levels of obese rats (Tavares et al., 2020). Moreover, Ghaddar et al. (2020) reported that *Antirhea borbonica* herbal tea prevents BBB leakage, cerebral OS, and partly improves neurogenesis in a diet-induced overweight zebrafish model.

Tinospora cordifolia extract supplemented in HFD-fed female rats reduced anxiety-like behavior and improved locomotor behavior by decreasing the expression of inflammatory cytokines, modulating apoptosis, and synaptic plasticity (Singh et al., 2021).

Finally, new approaches such as molecular docking studies targeting microglia-specific proteins support using some natural products (like curcumin, cannabidiol, and resveratrol) as possible candidates to regulate redox imbalance, OS, and neuroinflammation (Maurya et al., 2021).

Diets and Exercise

The primary strategy for treating obesity is diet supplemented with physical exercise and cognitive-behavioral therapy. Low-calorie diets are the most recommended to start reducing body weight. However, these dietary regimens must be supplemented with macronutrients, vitamins, and minerals. The 2015–2020 Dietary Guideline for Americans recommends that carbohydrates comprise 45–65% of calories, fat 25–35% of calories, and protein 10–30% of calories. Once the desired body weight has been reached, the number of calories consumed in the diet can be gradually increased to balance the calories consumed and calories expended.

Regular physical exercise improves the balance between energy consumed and expended, thereby gradually improving the diet's effectiveness and maintaining diet-induced weight loss. There is a weight loss of 5–8.5 kg in 6 months after the intervention through calorie restriction and exercise. After 48 months, an average of 3–6 kg of the weight loss was maintained (Fock and Khoo, 2013; Bales and Porter-Starr, 2018). Likewise, combining a hypocaloric diet with supervised aerobic exercise 2 days a week offers an optimal non-pharmacological tool in managing blood pressure, cardiorespiratory conditions, and body composition in overweight/obese and sedentary people with hypertension (Gorostegi-Anduaga et al., 2018).

In regards to neuroinflammation, exercise has also shown very promising results. Exercise on a treadmill reduced the levels of inflammation markers such as TNF α , IL1 β , and COX2 in the hippocampus of 8-month-old Sprague–Dawley rats

on an HFD diet (Kang et al., 2016). Additionally, exercise decreased the activation of microglia and astrocytes in the cerebral cortex and hippocampus compared to sedentary rats fed with HFD (Koga et al., 2014). In HFD obese mice, treadmill exercise enhanced cognitive function by improving neuroplasticity and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression (Kim et al., 2016). In another study, voluntary physical activity (wheel running) increased hippocampal neurogenesis and spatial learning in female C57BL/6 mice fed with HFD (Klein et al., 2016). Likewise, C57BL/6J (B6) mice fed with a western diet from 2 to 12 months of age, prevented cerebrovascular and white matter damage by free access to running saucer wheels exercise (Graham et al., 2019).

CONCLUSION AND PERSPECTIVES

As discussed throughout this paper, obesity is a severe health problem associated with many diseases, including neuroinflammation and cognitive decline. To date, multiple interventions have been proposed to minimize or prevent neuroinflammation and cognitive impairment. However, the most important would be to develop prevention programs

to teach people to eat healthily and perform an adequate exercise regimen.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

VS-V and MK collaborated in writing of the manuscript, integrated the information, and revised the final version. RF-T, YR-C, DR-R, RR-C, LC-C, LP-F, and AA-A collaborated in writing of the manuscript. NL-D, BG-G, and AC collaborated in writing of the manuscript and revised the final version. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

This work was supported by the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) grant FORDECYT-PRONACES/263957/2020, PRODEP UAM-PTC-695, and CONACyT Ciencia de Frontera 2019 (1783), as well as Dirección General de Asuntos del Personal Académico, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), PAPIIT (IN214821). VS-V, RF-T, and YR-C are CONACyT scholarship holders.

REFERENCES

- Abella, V., Scotece, M., Conde, J., Pino, J., Gonzalez-Gay, M. A., Gomez-Reino, J. J., et al. (2017). Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nat. Rev. Rheumatol.* 13, 100–109. doi: 10.1038/nrrheum.2016.209
- Ahmed, M., and Gaffen, S. L. (2010). IL-17 in obesity and adipogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 21, 449–453. doi: 10.1016/j.cytogfr.2010.10.005
- Ajayi, A. M., John, K. A., Emmanuel, I. B., Chidebe, E. O., and Adedapo, A. D. (2021). High-fat diet-induced memory impairment and anxiety-like behavior in rats attenuated by peel extract of *Ananas comosus* fruit via atheroprotective, antioxidant and anti-inflammatory actions. *Metabol. Open* 9:100077. doi: 10.1016/j.metop.2021.100077
- Akash, M. S. H., Rehman, K., and Liaqat, A. (2018). Tumor necrosis factor- α : role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J. Cell. Biochem.* 119, 105–110. doi: 10.1002/jcb.26174
- Alzamil, H. (2020). Elevated serum TNF- α is related to obesity in Type 2 diabetes mellitus and is associated with glycemic control and insulin resistance. *J. Obesity* 2020:5076858. doi: 10.1155/2020/5076858
- Apovian, C. M., Aronne, L., Rubino, D., Still, C., Wyatt, H., and Burns, C. (2013). A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-1). *Obesity* 21, 935–943. doi: 10.1002/oby.20309
- Azizian, M., Mahdipour, E., Mirhafez, S. R., Shoeibi, S., Nematy, M., Esmaily, H., et al. (2016). Cytokine profiles in overweight and obese subjects and normal weight individuals matched for age and gender. *Ann. Clin. Biochem.* 53, 663–668. doi: 10.1177/0004563216629997
- Bales, C. W., and Porter-Starr, K. N. (2018). Obesity interventions for older adults: diet as a determinant of physical function. *Adv. Nutr.* 9, 151–159. doi: 10.1093/advances/nmx016
- Ballak, D. B., Stienstra, R., Tack, C. J., Dinarello, C. A., and van Diepen, J. A. (2015). IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease: focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Cytokine* 75, 280–290. doi: 10.1016/j.cyt.2015.05.005
- Basu, R., Whitley, S. K., Bhaumik, S., Zindl, C. L., Schoeb, T. R., Benveniste, E. N., et al. (2015). IL-1 signaling modulates activation of STAT transcription factors to antagonize retinoic acid signaling and control the TH 17 cell-IT reg cell balance. *Nat. Immunol.* 16, 286–295. doi: 10.1038/ni.3099
- Belarbi, K., Jopson, T., Tweedie, D., Arellano, C., Luo, W., Greig, N. H., et al. (2012). TNF- α protein synthesis inhibitor restores neuronal function and reverses cognitive deficits induced by chronic neuroinflammation. *J. Neuroinflamm.* 9, 1–13. doi: 10.1186/1742-2094-9-23
- Bennet, A. M., Van Maale, M. C., Hallqvist, J., Morgenstern, R., Frostegård, J., Wiman, B., et al. (2006). Association of TNF- α serum levels and TNFA promoter polymorphisms with risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 187, 408–414. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.09.022
- Bernotiene, E., Palmer, G., and Gabay, C. (2006). The role of leptin in innate and adaptive immune responses. *Arthritis Res. Ther.* 8, 1–10. doi: 10.1186/ar2004
- Berthoud, H. R., Morrison, C. D., and Münzberg, H. (2020). The obesity epidemic in the face of homeostatic body weight regulation: what went wrong and how can it be fixed? *Physiol. Behav.* 222:112959. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.112959
- Blüher, M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 15, 288–298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8
- Bobbo, V. C., Jara, C. P., Mendes, N. F., Morari, J., Velloso, L. A., and Araujo, E. P. (2019). Interleukin-6 expression by hypothalamic microglia in multiple inflammatory contexts: a systematic review. *BioMed Res. Int.* 2019:1365210. doi: 10.1155/2019/1365210
- Bray, G. A., and Ryan, D. H. (2021). Evidence-based weight loss interventions: individualized treatment options to maximize patient outcomes. *Diabetes Obesity Metabol.* 23, 50–62. doi: 10.1111/dom.14200
- Brown, G. C. (2010). Nitric oxide and neuronal death. *Nitric Oxide* 23, 153–165. doi: 10.1016/j.niox.2010.06.001
- Bruce-Keller, A. J., Keller, J. N., and Morrison, C. D. (2009). Obesity and vulnerability of the CNS. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Mol. Basis Dis.* 1792, 395–400. doi: 10.1016/j.bbdis.2008.10.004
- Buie, J. J., Watson, L. S., Smith, C. J., and Sims-Robinson, C. (2019). Obesity-related cognitive impairment: the role of endothelial dysfunction. *Neurobiol. Dis.* 132:104580. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104580
- Burton, D. G., and Faragher, R. G. (2018). Obesity and type-2 diabetes as inducers of premature cellular senescence and ageing. *Biogerontology* 19, 447–459. doi: 10.1007/s10522-018-9763-7
- Castanon, N., Luheshi, G., and Layé, S. (2015). Role of neuroinflammation in the emotional and cognitive alterations displayed by animal models of obesity. *Front. Neurosci.* 9:229. doi: 10.3389/fnins.2015.00229
- Castro, A. M., Macedo-De la Concha, L. E., and Pantoja-Meléndez, C. A. (2017). Low-grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative

- diseases. *Revista Méd. Hospital Gen. México* 80, 101–105. doi: 10.1016/j.hgm.2016.06.011
- Cavaliere, G., Viggiano, E., Trinchese, G., De Filippo, C., Messina, A., Monda, V., et al. (2018). Long feeding high-fat diet induces hypothalamic oxidative stress and inflammation, and prolonged hypothalamic AMPK activation in rat animal model. *Front. Physiol.* 9:818. doi: 10.3389/fphys.2018.00818
- Censin, J. C., Peters, S. A., Bovijn, J., Ferreira, T., Pulit, S. L., Mägi, R., et al. (2019). Causal relationships between obesity and the leading causes of death in women and men. *PLoS Genet.* 15:e1008405. doi: 10.1371/journal.pgen.1008405
- Chen, H., Tang, X., Li, J., Hu, B., Yang, W., Zhan, M., et al. (2022). IL-17 crosses the blood–brain barrier to trigger neuroinflammation: a novel mechanism in nitroglycerin-induced chronic migraine. *J. Headache Pain* 23, 1–18. doi: 10.1186/s10194-021-01374-9
- Chen, K. H. E., Lainez, N. M., and Coss, D. (2021). Sex differences in macrophage responses to obesity-mediated changes determine migratory and inflammatory traits. *J. Immunol.* 206, 141–153. doi: 10.4049/jimmunol.2000490
- Choe, S. S., Huh, J. Y., Hwang, I. J., Kim, J. I., and Kim, J. B. (2016). Adipose tissue remodeling: its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Front. Endocrinol.* 7:30. doi: 10.3389/fendo.2016.00030
- Choromańska, B., Mysliwiec, P., Dadan, J., Maleckas, A., Zalewska, A., and Maciejczyk, M. (2021). Effects of age and gender on the redox homeostasis of morbidly obese people. *Free Radical Biol. Med.* 175, 108–120. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.009
- Clemenzi, M. N., Wellhauser, L., Alighami, M. E., and Belsham, D. D. (2019). Tumour necrosis factor α induces neuroinflammation and insulin resistance in immortalised hypothalamic neurones through independent pathways. *J. Neuroendocrinol.* 31:e12678. doi: 10.1111/jne.12678
- Cope, E. C., LaMarca, E. A., Monari, P. K., Olson, L. B., Martinez, S., Zych, A. D., et al. (2018). Microglia play an active role in obesity-associated cognitive decline. *J. Neurosci.* 38, 8889–8904. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0789-18.2018
- Cranford, T. L., Enos, R. T., Velázquez, K. T., McClellan, J. L., Davis, J. M., Singh, U. P., et al. (2016). Role of MCP-1 on inflammatory processes and metabolic dysfunction following high-fat feedings in the FVB/N strain. *Int. J. Obesity* 40, 844–851. doi: 10.1038/ijo.2015.244
- Daneman, R., and Prat, A. (2015). The blood–brain barrier. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 7:a020412. doi: 10.1101/cshperspect.a020412
- Daseke, M. J. II, Tenkorang-Impraim, M. A., Ma, Y., Chalise, U., Konfrst, S. R., Garrett, M. R., et al. (2020). Exogenous IL-4 shuts off pro-inflammation in neutrophils while stimulating anti-inflammation in macrophages to induce neutrophil phagocytosis following myocardial infarction. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 145, 112–121. doi: 10.1016/j.jmcc.2020.06.006
- de Oliveira, S., Feijo, G. D. S., Neto, J., Jantsch, J., Braga, M. F., Castro, L. F. D. S., et al. (2021). Zinc supplementation decreases obesity-related neuroinflammation and improves metabolic function and memory in rats. *Obesity* 29, 116–124. doi: 10.1002/oby.23024
- de Oliveira, V., and Mafra, D. (2013). Adipokines in obesity. *Clin. Chim. Acta* 419, 87–94. doi: 10.1016/j.cca.2013.02.003
- Deng, Y., and Scherer, P. E. (2010). Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1212:E1. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05875.x
- Di Renzo, L., Bigioni, M., Del Gobbo, V., Premrov, M. G., Barbini, U., Di Lorenzo, N., et al. (2007). Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist gene polymorphism in normal weight obese syndrome: relationship to body composition and IL-1 α and β plasma levels. *Pharmacol. Res.* 55, 131–138. doi: 10.1016/j.phrs.2006.11.002
- Ding, H. G., Deng, Y. Y., Yang, R. Q., Wang, Q. S., Jiang, W. Q., Han, Y. L., et al. (2018). Hypercapnia induces IL-1 β overproduction via activation of NLRP3 inflammasome: implication in cognitive impairment in hypoxemic adult rats. *J. Neuroinflamm.* 15, 1–16. doi: 10.1186/s12974-017-1051-y
- Dorfman, M. D., Krull, J. E., Douglass, J. D., Fasnacht, R., Lara-Lince, F., Meek, T. H., et al. (2017). Sex differences in microglial CX3CR1 signalling determine obesity susceptibility in mice. *Nat. Commun.* 8:14556. doi: 10.1038/ncomms14556
- Duffen, J., Zhang, M., Masek-Hammerman, K., Nunez, A., Brennan, A., Jones, J. E., et al. (2018). Modulation of the IL-33/IL-13 axis in obesity by IL-13Ra2. *J. Immunol.* 200, 1347–1359. doi: 10.4049/jimmunol.1701256
- Duffy, C. M., Hofmeister, J. J., Nixon, J. P., and Butterick, T. A. (2019). High fat diet increases cognitive decline and neuroinflammation in a model of orexin loss. *Neurobiol. Learn. Mem.* 157, 41–47. doi: 10.1016/j.nlm.2018.11.008
- Dye, L., Boyle, N., Champ, C., and Lawton, C. (2017). The relationship between obesity and cognitive health and decline. *Proc. Nutr. Soc.* 76, 443–454. doi: 10.1017/S0029665117002014
- ElAli, A., Doeppner, T. R., Zechariah, A., and Hermann, D. M. (2011). Increased blood–brain barrier permeability and brain edema after focal cerebral ischemia induced by hyperlipidemia: role of lipid peroxidation and calpain-1/2, matrix metalloproteinase-2/9, and RhoA overactivation. *Stroke* 42, 3238–3244. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.615559
- Elhag, W., El Ansari, W., Razaq, S., Elsherif, M., and Mustafa, I. (2019). Lorcaserin vs. Phentermine among non-surgical and surgical obese patients: anthropometric, glycemic, lipid, safety and cost outcomes. *Ann. Med. Surg.* 45, 75–81. doi: 10.1016/j.amsu.2019.07.024
- Ellulu, M. S., Patimah, I., Khazāi, H., Rahmat, A., and Abed, Y. (2017). Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch. Med. Sci.: AMS* 13:851. doi: 10.5114/aoms.2016.58928
- El-Miklawy, D. M., El-Sadek, M. A., El-Badawy, M. A., and Samaha, D. (2020). Circulating level of interleukin-6 in relation to body mass indices and lipid profile in Egyptian adults with overweight and obesity. *Egyptian Rheumatol. Rehabil.* 47, 1–7. doi: 10.1186/s43166-020-00003-8
- Espeland, M. A., Yassine, H., Hayden, K. D., Hugenschmidt, C., Bennett, W. L., Chao, A., et al. (2021). Sex-related differences in cognitive trajectories in older individuals with type 2 diabetes and overweight or obesity. *Alzheimer's Dementia* 7:e12160. doi: 10.1002/trc2.12160
- Fletcher, N. F., and Callanan, J. J. (2012). Chapter VIII. Cell culture models of the blood–brain barrier?: new research. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 43, 629–656.
- Fock, K. M., and Khoo, J. (2013). Diet and exercise in management of obesity and overweight. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 28, 59–63. doi: 10.1111/jgh.12407
- Fourrier, C., Bosch-Bouju, C., Boursereau, R., Sauvart, J., Aubert, A., Capuron, L., et al. (2019). Brain tumor necrosis factor- α mediates anxiety-like behavior in a mouse model of severe obesity. *Brain Behav. Immun.* 77, 25–36. doi: 10.1016/j.bbi.2018.11.316
- Frankenberg, A. D. V., Reis, A. F., and Gerchman, F. (2017). Relationships between adiponectin levels, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes: a literature review. *Arch. Endocrinol. Metabol.* 61, 614–622. doi: 10.1590/2359-3997000000316
- Gadani, S. P., Cronk, J. C., Norris, G. T., and Kipnis, J. (2012). IL-4 in the brain: a cytokine to remember. *J. Immunol.* 189, 4213–4219. doi: 10.4049/jimmunol.1202246
- Gainey, S. J., Kwakwa, K. A., Bray, J. K., Pillote, M. M., Tir, V. L., Towers, A. E., et al. (2016). Short-term high-fat diet induced anxiety-like behaviors and cognitive impairment are improved with treatment by glyburide. *Front. Behav. Neurosci.* 10:156. doi: 10.3389/fnbeh.2016.00156
- Gao, W., Li, F., Zhou, Z., Xu, X., Wu, Y., Zhou, S., et al. (2017). IL-2/Anti-IL-2 complex attenuates inflammation and BBB disruption in mice subjected to traumatic brain injury. *Front. Neurol.* 8:281. doi: 10.3389/fneur.2017.00281
- Garcia, J. M., Stillings, S. A., Lederer, J. L., Phillips, H., Edwards, N. J., Robicsek, S. A., et al. (2017). Role of interleukin-10 in acute brain injuries. *Front. Neurol.* 8:244. doi: 10.3389/fneur.2017.00244
- Gardener, S. L., Rainey-Smith, S. R., Bondonno, C. P., and Martins, R. N. (2021). Intake of products containing anthocyanins, flavanols, and flavanones, and cognitive function: a review. *Front. Aging Neurosci.* 13:640381. doi: 10.3389/fnagi.2021.640381
- Gemario, R., Cipolla-Neto, J., Bueno, A. A., and Santos, H. O. (2020). Melatonin supplementation in the management of obesity and obesity-associated disorders: a review of physiological mechanisms and clinical applications. *Pharmacol. Res.* 163:105254. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105254
- Ghaddar, B., Veeren, B., Rondeau, P., Bringart, M., d'Hellencourt, C. L., Meilhac, O., et al. (2020). Impaired brain homeostasis and neurogenesis in diet-induced overweight zebrafish: a preventive role from A. borbonica extract. *Sci. Rep.* 10:14496. doi: 10.1038/s41598-020-71402-2
- Gianfrancesco, M. A., Dehairs, J., Lhomme, L., Herinckx, G., Esser, N., Jansen, O., et al. (2019). Saturated fatty acids induce NLRP3 activation in human macrophages through K⁺ efflux resulting from phospholipid saturation and Na, K-ATPase disruption. *Biochim. Biophys. Acta-Mol. Cell Biol. Lipids* 1864, 1017–1030. doi: 10.1016/j.bbalip.2019.04.001
- Goisser, S., Kiesswetter, E., Schoene, D., Torbahn, G., and Bauer, J. M. (2020). Dietary weight-loss interventions for the management of obesity in older adults. *Rev. Endocrine Metabol. Disord.* 21, 355–368. doi: 10.1007/s11154-020-09577-2

- Gomes, J. A., Silva, J. F., Marçal, A. P., Silva, G. C., Gomes, G. F., de Oliveira, A. C., et al. (2020). High-refined carbohydrate diet consumption induces neuroinflammation and anxiety-like behavior in mice. *J. Nutr. Biochem.* 77:108317. doi: 10.1016/j.jnutbio.2019.108317
- González-Olmo, B. M., Butler, M. J., and Barrientos, R. M. (2021). Evolution of the human diet and its impact on gut microbiota, immune responses, and brain health. *Nutrients* 13:196. doi: 10.3390/nu13010196
- Gorostegi-Anduaga, I., Corres, P., Martínez-Aguirre-Betolaza, A., Pérez-Asenjo, J., Aispuru, G. R., Fryer, S. M., et al. (2018). Effects of different aerobic exercise programs with nutritional intervention in sedentary adults with overweight/obesity and hypertension: EXERDIET-HTA study. *Eur. J. Prevent. Cardiol.* 25, 343–353. doi: 10.1177/2047487317749956
- Graham, L. C., Grabowska, W. A., Chun, Y., Risacher, S. L., Philip, V. M., and Saykin, A. J. (2019). Exercise prevents obesity-induced cognitive decline and white matter damage in mice. *Neurobiol. Aging* 80, 154–172. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.018
- Griffin, C., Lanzetta, N., Eter, L., and Singer, K. (2016). Sexually dimorphic myeloid inflammatory and metabolic responses to diet-induced obesity. *Am. J. Physiol.-Regul. Integrat. Comparat. Physiol.* 311, R211–R216. doi: 10.1152/ajpregu.00136.2016
- Guillemot-Legrin, O., and Muccioli, G. G. (2017). Obesity-induced neuroinflammation: beyond the hypothalamus. *Trends Neurosci.* 40, 237–253. doi: 10.1016/j.tins.2017.02.005
- Guo, D. H., Yamamoto, M., Hernandez, C. M., Khodadadi, H., Baban, B., and Stranahan, A. M. (2020). Visceral adipose NLRP3 impairs cognition in obesity via IL-1R1 on CX3CR1+ cells. *J. Clin. Investigat.* 130, 1961–1976. doi: 10.1172/JCI126078
- Han, M. S., White, A., Perry, R. J., Camporez, J. P., Hidalgo, J., Shulman, G. I., et al. (2020). Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 117, 2751–2760. doi: 10.1073/pnas.192004117
- Hao, S., Dey, A., Yu, X., and Stranahan, A. M. (2016). Dietary obesity reversibly induces synaptic stripping by microglia and impairs hippocampal plasticity. *Brain Behav. Immun.* 51, 230–239. doi: 10.1016/j.bbi.2015.08.023
- Hargrave, S. L., Davidson, T. L., Zheng, W., and Kinzig, K. P. (2016). Western diets induce blood-brain barrier leakage and alter spatial strategies in rats. *Behav. Neurosci.* 130:123. doi: 10.1037/bne0000110
- Heindel, J. J., and Blumberg, B. (2019). Environmental obesogens: mechanisms and controversies. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 59, 89–106. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021304
- Hirai, S., Takahashi, N., Goto, T., Lin, S., Uemura, T., Yu, R., et al. (2010). Functional food targeting the regulation of obesity-induced inflammatory responses and pathologies. *Mediators Inflamm.* 2010:367838. doi: 10.1155/2010/367838
- Hollander, P. (2003). Orlistat in the treatment of obesity. *Prim. Care: Clin. Off. Pract.* 30, 427–440. doi: 10.1016/s0095-4543(03)00042-3
- Hong, S. H., Kang, M., Lee, K. S., and Yu, K. (2016). High fat diet-induced TGF- β /Gbb signaling provokes insulin resistance through the tribbles expression. *Sci. Rep.* 6:30265. doi: 10.1038/srep30265
- Hoyer, K. K., Dooms, H., Barron, L., and Abbas, A. K. (2008). Interleukin-2 in the development and control of inflammatory disease. *Immunol. Rev.* 226, 19–28. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00697.x
- Hruby, A., and Hu, F. B. (2015). The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics* 33, 673–689. doi: 10.1007/s40273-014-0243-x
- Hsu, P. S., Lin, C. M., Chang, J. F., Wu, C. S., Sia, K. C., Lee, I. T., et al. (2019). Participation of NADPH oxidase-related reactive oxygen species in leptin-promoted pulmonary inflammation: regulation of cPLA2 α and COX-2 expression. *Int. J. Mol. Sci.* 20:1078. doi: 10.3390/ijms20051078
- Hsu, T. M., Konanur, V. R., Taing, L., Usui, R., Kayser, B. D., Goran, M. I., et al. (2015). Effects of sucrose and high fructose corn syrup consumption on spatial memory function and hippocampal neuroinflammation in adolescent rats. *Hippocampus* 25, 227–239. doi: 10.1002/hipo.22368
- Hu, Y., Xia, C., Chen, H., Song, W., Zhou, Q., Yang, X., et al. (2021). Sex differences in the association between different obesity parameters and cognitive function in older adults: a cross-sectional study in rural China. *Gerontology* 1–9. doi: 10.1159/000520081 [Epub ahead of print].
- Hu, Z., Deng, N., Liu, K., Zhou, N., Sun, Y., and Zeng, W. (2020). CNTF-STAT3-IL-6 Axis mediates neuroinflammatory cascade across Schwann cell-neuron-microglia. *Cell Rep.* 31:107657. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107657
- Huber, J. D., VanGilder, R. L., and Houser, K. A. (2006). Streptozotocin-induced diabetes progressively increases blood-brain barrier permeability in specific brain regions in rats. *Am. J. Physiol.-Heart Circulat. Physiol.* 291, H2660–H2668. doi: 10.1152/ajpheart.00489.2006
- Hurtado-Alvarado, G., Domínguez-Salazar, E., Pavon, L., Velazquez-Moctezuma, J., and Gomez-Gonzalez, B. (2016). Blood-brain barrier disruption induced by chronic sleep loss: low-grade inflammation may be the link. *J. Immunol. Res.* 2016:4576012. doi: 10.1155/2016/4576012
- Jager, J., Greameaux, T., Cormont, M., Le Marchand-Brustel, Y., and Tanti, J. F. (2007). Interleukin-1 β -induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology* 148, 241–251. doi: 10.1210/en.2006-0692
- Jais, A., and Brüning, J. C. (2017). Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. *J. Clin. Investigat.* 127, 24–32. doi: 10.1172/JCI88878
- Jara-Moreno, D., Castro-Torres, R. D., Etcheto, M., Auladell, C., Kogan, M. J., Folch, J., et al. (2018). The ethyl acetate extract of leaves of *Ugni molinae* Turcz. improves neuropathological hallmarks of Alzheimer's disease in female APPswe/PS1dE9 mice fed with a high fat diet. *J. Alzheimer's Dis.* 66, 1175–1191. doi: 10.3233/JAD-180174
- Kadry, H., Noorani, B., and Cucullo, L. (2020). A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS* 17:69. doi: 10.1186/s12987-020-00230-3
- Kander, M. C., Cui, Y., and Liu, Z. (2017). Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases. *J. Cell. Mol. Med.* 21, 1024–1032. doi: 10.1111/jcmm.13038
- Kang, E. B., Koo, J. H., Jang, Y. C., Yang, C. H., Lee, Y., Cosio-Lima, L. M., et al. (2016). Neuroprotective effects of endurance exercise against high-fat diet-induced hippocampal neuroinflammation. *J. Neuroendocrinol.* 28, doi: 10.1111/jne.12385
- Kanoski, S. E., Zhang, Y., Zheng, W., and Davidson, T. L. (2010). The effects of a high-energy diet on hippocampal function and blood-brain barrier integrity in the rat. *J. Alzheimer's Dis.* 21, 207–219. doi: 10.3233/JAD-2010-091414
- Kaur, T., and Kaur, G. (2017). Withania somnifera as a potential candidate to ameliorate high fat diet-induced anxiety and neuroinflammation. *J. Neuroinflamm.* 14, 1–18. doi: 10.1186/s12974-017-0975-6
- Kem, L., Mittenbühler, M. J., Vesting, A. J., Ostermann, A. L., Wunderlich, C. M., and Wunderlich, F. T. (2019). Obesity-induced TNF α and IL-6 signaling: the missing link between obesity and inflammation—driven liver and colorectal cancers. *Cancers* 11:24. doi: 10.3390/cancers11010024
- Khan, M. S., Ikram, M., Park, T. J., and Kim, M. O. (2021). Pathology, risk factors, and oxidative damage related to Type 2 diabetes-mediated Alzheimer's disease and the rescuing effects of the potent antioxidant anthocyanin. *Oxidative Med. Cell. Longevity* 2021:4051207. doi: 10.1155/2021/4051207
- Kim, J. D., Yoon, N. A., Jin, S., and Diano, S. (2019). Microglial UCP2 mediates inflammation and obesity induced by high-fat feeding. *Cell Metabol.* 30, 952–962. doi: 10.1016/j.cmet.2019.08.010
- Kim, T. W., Choi, H. H., and Chung, Y. R. (2016). Treadmill exercise alleviates impairment of cognitive function by enhancing hippocampal neuroplasticity in the high-fat diet-induced obese mice. *J. Exerc. Rehabil.* 12:156. doi: 10.12965/jer.1632644.322
- Klein, C., Jonas, W., Iggena, D., Empl, L., Rivalan, M., Wiedmer, P., et al. (2016). Exercise prevents high-fat diet-induced impairment of flexible memory expression in the water maze and modulates adult hippocampal neurogenesis in mice. *Neurobiol. Learn. Mem.* 131, 26–35. doi: 10.1016/j.nlm.2016.03.002
- Knudsen, N. H., Stanya, K. J., Hyde, A. L., Chalom, M. M., Alexander, R. K., Liou, Y. H., et al. (2020). Interleukin-13 drives metabolic conditioning of muscle to endurance exercise. *Science* 368:eaa3987. doi: 10.1126/science.aaa3987
- Kochumon, S., Al Madhoun, A., Al-Rashed, F., Thomas, R., Sindhu, S., Al-Ozairi, E., et al. (2020). Elevated adipose tissue associated IL-2 expression in obesity correlates with metabolic inflammation and insulin resistance. *Sci. Rep.* 10:16364. doi: 10.1038/s41598-020-73347-y
- Koga, S., Kojima, A., Ishikawa, C., Kuwabara, S., Arai, K., and Yoshiyama, Y. (2014). Effects of diet-induced obesity and voluntary exercise in a taupathy mouse model: implications of persistent hyperleptinemia and enhanced astrocytic leptin receptor expression. *Neurobiol. Dis.* 71, 180–192. doi: 10.1016/j.nbd.2014.08.015
- Kondo, H., Abe, I., Gotoh, K., Fukui, A., Takanari, H., Ishii, Y., et al. (2018). Interleukin 10 treatment ameliorates high-fat diet-induced inflammatory atrial remodeling and fibrillation. *Circulat.: Arrhythmia Electrophysiol.* 11:e006040. doi: 10.1161/CIRCEP.117.006040
- Kullmann, S., Abbas, Z., Machann, J., Shah, N. J., Scheffler, K., Birkenfeld, A. L., et al. (2020). Investigating obesity-associated brain inflammation using

- quantitative water content mapping. *J. Neuroendocrinol.* 32:e12907. doi: 10.1111/jne.12907
- Kwon, Y. H., Kim, J., Kim, C. S., Tu, T. H., Kim, M. S., Suk, K., et al. (2017). Hypothalamic lipid-laden astrocytes induce microglia migration and activation. *FEBS Lett.* 591, 1742–1751. doi: 10.1002/1873-3468.12691
- Labban, R. S. M., Alfawaz, H., Alnnaizel, A. T., Hassan, W. M., Bhat, R. S., Moubayed, N. M., et al. (2020). High-fat diet-induced obesity and impairment of brain neurotransmitter pool. *Transl. Neurosci.* 11, 147–160. doi: 10.1515/tnsci-2020-0099
- Lainez, N. M., and Coss, D. (2019). Obesity, neuroinflammation, and reproductive function. *Endocrinology* 160, 2719–2736. doi: 10.1210/en.2019-00487
- Latta, C. H., Sudduth, T. L., Weekman, E. M., Brothers, H. M., Abner, E. L., Popa, G. J., et al. (2015). Determining the role of IL-4 induced neuroinflammation in microglial activity and amyloid- β using BV2 microglial cells and APP/PS1 transgenic mice. *J. Neuroinflamm.* 12, 1–13. doi: 10.1186/s12974-015-0243-6
- Le Foll, C., Johnson, M. D., Dunn-Meynell, A. A., Boyle, C. N., Lutz, T. A., and Levin, B. E. (2015). Amylin-induced central IL-6 production enhances ventromedial hypothalamic leptin signaling. *Diabetes* 64, 1621–1631. doi: 10.2337/db14-0645
- Lee, M. J. (2018). Transforming growth factor beta superfamily regulation of adipose tissue biology in obesity. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Mol. Basis Dis.* 1864, 1160–1171. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.01.025
- Lei, X. G., Ruan, J. Q., Lai, C., Sun, Z., and Yang, X. (2021). Efficacy and safety of phentermine/topiramate in adults with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity* 29, 985–994. doi: 10.1002/oby.23152
- Leyh, J., Winter, K., Reinicke, M., Ceglarek, U., Bechmann, I., and Landmann, J. (2021). Long-term diet-induced obesity does not lead to learning and memory impairment in adult mice. *PLoS One* 16:e0257921. doi: 10.1371/journal.pone.0257921
- Li, J., Shi, Z., and Mi, Y. (2018). Purple sweet potato color attenuates high fat-induced neuroinflammation in mouse brain by inhibiting MAPK and NF- κ B activation. *Mol. Med. Rep.* 17, 4823–4831. doi: 10.3892/mmr.2018.8440
- Li, J. W., Zong, Y., Cao, X. P., Tan, L., and Tan, L. (2018). Microglial priming in Alzheimer's disease. *Ann. Transl. Med.* 6:176. doi: 10.21037/atm.2018.04.22
- Li, Y., Yun, K., and Mu, R. (2020). A review on the biology and properties of adipose tissue macrophages involved in adipose tissue physiological and pathophysiological processes. *Lipids Health Dis.* 19, 1–9. doi: 10.1186/s12944-020-01342-3
- Liu, R., and Nikolajczyk, B. S. (2019). Tissue immune cells fuel obesity-associated inflammation in adipose tissue and beyond. *Front. Immunol.* 10:1587. doi: 10.3389/fimmu.2019.01587
- Liu, Y., Xu, D., Yin, C., Wang, S., Wang, M., and Xiao, Y. (2018). IL-10/STAT3 is reduced in childhood obesity with hypertriglyceridemia and is related to triglyceride level in diet-induced obese rats. *BMC Endocr. Disord.* 18:39. doi: 10.1186/s12902-018-0265-z
- Lizcano, F., and Guzmán, G. (2014). Estrogen deficiency and the origin of obesity during menopause. *BioMed Res. Int.* 2014:757461. doi: 10.1155/2014/757461
- Lu, Y., Van Bever, H. P., Lim, T. K., Kuan, W. S., Goh, D. Y., Mahadevan, M., et al. (2015). Obesity, asthma prevalence and IL-4: roles of inflammatory cytokines, adiponectin, and neurotrophide Y. *Pediatr. Allergy Immunol.* 26, 530–536. doi: 10.1111/pai.12428
- Lumeng, C. N., Bodzin, J. L., and Saltiel, A. R. (2007). Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J. Clin. Investigat.* 117, 175–184. doi: 10.1172/JCI29881
- Lundgren, J. R., Janus, C., Jensen, S. B., Juhl, C. R., Olsen, L. M., Christensen, R. M., et al. (2021). Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N. Engl. J. Med.* 384, 1719–1730. doi: 10.1056/NEJMoa2028198
- Luzina, I. G., Keegan, A. D., Heller, N. M., Rook, G. A., Shea-Donohue, T., and Atamas, S. P. (2012). Regulation of inflammation by interleukin-4: a review of "alternatives". *J. Leukocyte Biol.* 92, 753–764. doi: 10.1189/jlb.0412214
- Maciel-Barón, L. A., Pérez, V. I., Torres, C., González-Puertos, V. Y., Konigsberg, M., and López-Diazguerrero, N. E. (2017). La senescencia celular como denominador común de enfermedades asociadas a la edad. *Revista Méd. Del Instituto Mexicano Del Seguro Soc.* 55, 490–497.
- Makki, K., Froguel, P., and Wolowczuk, I. (2013). Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *Int. Scholarly Res. Notices* 2013:139239. doi: 10.1155/2013/139239
- Mao, L., Hochstetter, D., Yao, L., Zhao, Y., Zhou, J., Wang, Y., et al. (2019). Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate (EGCG) attenuates neuroinflammation in palmitic acid-stimulated BV-2 microglia and high-fat diet-induced obese mice. *Int. J. Mol. Sci.* 20:5081. doi: 10.3390/ijms20205081
- Marques, C., Fernandes, I., Meireles, M., Faria, A., Spencer, J. P., Mateus, N., et al. (2018). Gut microbiota modulation accounts for the neuroprotective properties of anthocyanins. *Sci. Rep.* 8:11341. doi: 10.1038/s41598-018-29744-5
- Martínez-Reyes, C. P., Gómez-Arauz, A. Y., Torres-Castro, L., Manjarrez-Reyna, A. N., Palomera, L. F., Olivares-García, A., et al. (2018). Serum levels of interleukin-13 increase in subjects with insulin resistance but do not correlate with markers of low-grade systemic inflammation. *J. Diabetes Res.* 2018:7209872. doi: 10.1155/2018/7209872
- Maurizi, G., Della Guardia, L., Maurizi, A., and Poloni, A. (2018). Adipocytes properties and crosstalk with immune system in obesity-related inflammation. *J. Cell. Physiol.* 233, 88–97. doi: 10.1002/jcp.25855
- Maurya, S. K., Bhattacharya, N., Mishra, S., Bhattacharya, A., Banerjee, P., Senapati, S., et al. (2021). Microglia specific drug targeting using natural products for the regulation of redox imbalance in neurodegeneration. *Front. Pharmacol.* 12:654489. doi: 10.3389/fphar.2021.654489
- McArdle, M. A., Finucane, O. M., Connaughton, R. M., McMorris, A. M., and Roche, H. M. (2013). Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 10:52. doi: 10.3389/fendo.2013.00052
- McLean, F. H., Grant, C., Morris, A. C., Horgan, G. W., Polanski, A. J., Allan, K., et al. (2018). Rapid and reversible impairment of episodic memory by a high-fat diet in mice. *Sci. Rep.* 8:11976. doi: 10.1038/s41598-018-30265-4
- Medrano-Jiménez, E., Carrillo, I. J. F., Pedraza-Escalona, M., Ramírez-Serrano, C. E., Álvarez-Arellano, L., Cortés-Mendoza, J., et al. (2019). Malva parviflora extract ameliorates the deleterious effects of a high fat diet on the cognitive deficit in a mouse model of Alzheimer's disease by restoring microglial function via a PPAR- γ -dependent mechanism. *J. Neuroinflamm.* 16, 1–26. doi: 10.1186/s12974-019-1515-3
- Milanova, I. V., Correa-da-Silva, F., Kalsbeek, A., and Yi, C. X. (2021). Mapping of microglial brain region, sex and age heterogeneity in obesity. *Int. J. Mol. Sci.* 22:3141. doi: 10.3390/ijms22063141
- Miller, A. A., and Spencer, S. J. (2014). Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain Behav. Immun.* 42, 10–21. doi: 10.1016/j.bbi.2014.04.001
- Minamino, T., Orimo, M., Shimizu, I., Kunieda, T., Yokoyama, M., Ito, T., et al. (2009). A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nat. Med.* 15, 1082–1087. doi: 10.1038/nm.2014
- Mittal, B. (2019). Subcutaneous adipose tissue & visceral adipose tissue. *Ind. J. Med. Res.* 149:571. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1910_18
- Mohamed, G. A., Ibrahim, S. R., Elkhayat, E. S., and El Dine, R. S. (2014). Natural anti-obesity agents. *Bull. Faculty Pharm. Cairo Univ.* 52, 269–284. doi: 10.1016/j.bfopcu.2014.05.001
- Morgan, M. J., and Liu, Z. G. (2011). Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling. *Cell Res.* 21, 103–115. doi: 10.1038/cr.2010.178
- Morigny, P., Boucher, J., Arner, P., and Langin, D. (2021). Lipid and glucose metabolism in white adipocytes: pathways, dysfunction and therapeutics. *Nat. Rev. Endocrinol.* 17, 276–295. doi: 10.1038/s41574-021-00471-8
- Morrison, C. D., Pistell, P. J., Ingram, D. K., Johnson, W. D., Liu, Y., Fernandez-Kim, S. O., et al. (2010). High fat diet increases hippocampal oxidative stress and cognitive impairment in aged mice: implications for decreased Nrf2 signaling. *J. Neurochem.* 114, 1581–1589.
- Morys, F., Dadar, M., and Dagher, A. (2021). Association between mid-life obesity, its metabolic consequences, cerebrovascular disease and cognitive decline. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 106, e4260–e4274. doi: 10.1210/clinem/dgab135
- Murray, P. (2017). Macrophage polarization. *Annu. Rev. Physiol.* 79, 541–566. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034339
- Negrin, K. A., Roth Flach, R. J., DiStefano, M. T., Matevosian, A., Friedline, R. H., Jung, D., et al. (2014). IL-1 signaling in obesity-induced hepatic lipogenesis and steatosis. *PLoS One* 9:e107265. doi: 10.1371/journal.pone.0107265
- Nerurkar, P. V., Johns, L. M., Buesa, L. M., Kipyakwai, G., Volper, E., Sato, R., et al. (2011). *Momordica charantia* (bitter melon) attenuates high-fat diet-associated oxidative stress and neuroinflammation. *J. Neuroinflamm.* 8, 1–19. doi: 10.1186/1742-2094-8-64

- Nguyen, J. C., Killcross, A. S., and Jenkins, T. A. (2014). Obesity and cognitive decline: role of inflammation and vascular changes. *Front. Neurosci.* 8:375.
- Nthohlang, O., McCarroll, K., Laird, E., Molloy, A. M., Ward, M., McNulty, H., et al. (2018). The relationship between adiposity and cognitive function in a large community-dwelling population: data from the Trinity Ulster Department of Agriculture (TUDA) ageing cohort study. *Br. J. Nutr.* 120, 517–527. doi: 10.1017/S0007114518001848
- Ogrodnik, M., Zhu, Y. I., Langhi, L. G., Tchonia, T., Krüger, P., Fielder, E., et al. (2019). Obesity-induced cellular senescence drives anxiety and impairs neurogenesis. *Cell Metab.* 29, 1061–1077. doi: 10.1016/j.cmet.2018.12.008
- Okuda, M. H., Zemegs, J. C., de Santana, A. A., Santamarina, A. B., Moreno, M. F., Hachul, A. C., et al. (2014). Green tea extract improves high fat diet-induced hypothalamic inflammation, without affecting the serotonergic system. *J. Nutr. Biochem.* 25, 1084–1089. doi: 10.1016/j.jnutbio.2014.05.012
- Olmos, G., and Lladó, J. (2014). Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity. *Mediators Inflamm.* 2014:861231.
- O'Rourke, R. W., White, A. E., Metcalf, M. D., Winters, B. R., Diggs, B. S., Zhu, X., et al. (2012). Systemic inflammation and insulin sensitivity in obese IFN- γ knockout mice. *Metabolism* 61, 1152–1161. doi: 10.1016/j.metabol.2012.01.018
- Ouyang, S., Hsueh, H., Kastin, A. J., Wang, Y., Yu, C., and Pan, W. (2014). Diet-induced obesity suppresses expression of many proteins at the blood-brain barrier. *J. Cerebral Blood Flow Metab.* 34, 43–51. doi: 10.1038/jcbfm.2013.166
- Pachter, J. S., de Vries, H. E., and Fabry, Z. (2003). The blood-brain barrier and its role in immune privilege in the central nervous system. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 62, 593–604. doi: 10.1093/jnen/62.6.593
- Patel, R. K., Prasad, N., Kuwar, R., Haldar, D., and Abdul-Muneer, P. M. (2017). Transforming growth factor-beta 1 signaling regulates neuroinflammation and apoptosis in mild traumatic brain injury. *Brain Behav. Immun.* 64, 244–258. doi: 10.1016/j.bbi.2017.04.012
- Paz-Filho, G., Mastroratti, C., Franco, C. B., Wang, K. B., Wong, M. L., and Licinio, J. (2012). Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. *Arquivos Brasileiros Endocrinol. Metabol.* 56, 597–607. doi: 10.1590/s0004-27302012000900001
- Pereira, L., Font-Nieves, M., Van den Haute, C., Baeklandt, V., Planas, A. M., and Pozas, E. (2015). IL-10 regulates adult neurogenesis by modulating ERK and STAT3 activity. *Front. Cell. Neurosci.* 9:57. doi: 10.3389/fncel.2015.00057
- Pérez-Pérez, A., Sánchez-Jiménez, F., Vilarinho-García, T., and Sánchez-Margalet, V. (2020). Role of leptin in inflammation and vice versa. *Int. J. Mol. Sci.* 21:5887. doi: 10.3390/ijms21165887
- Perry, V. H., and Holmes, C. (2014). Microglial priming in neurodegenerative disease. *Nat. Rev. Neurol.* 10, 217–224. doi: 10.1038/nrneurol.2014.38
- Porro, S., Genchi, V. A., Cignarelli, A., Natalicchio, A., Laviola, L., Giorgino, F., et al. (2021). Dysmetabolic adipose tissue in obesity: morphological and functional characteristics of adipose stem cells and mature adipocytes in healthy and unhealthy obese subjects. *J. Endocrinol. Investigat.* 44, 921–941. doi: 10.1007/s40618-020-01446-8
- Qiu, A. W., Huang, D. R., Li, B., Fang, Y., Zhang, W. W., and Liu, Q. H. (2021). IL-17A injury to retinal ganglion cells is mediated by retinal Müller cells in diabetic retinopathy. *Cell Death Dis.* 12, 1–10. doi: 10.1038/s41419-021-04350-y
- Ráfols, M. E. (2014). Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinol. Nutr. (English Edition)* 61, 100–112. doi: 10.1016/j.endonu.2013.03.011
- Rajasekaran, M., Sul, O. J., Choi, E. K., Kim, J. E., Suh, J. H., and Choi, H. S. (2019). MCP-1 deficiency enhances browning of adipose tissue via increased M2 polarization. *J. Endocrinol.* 242, 91–101. doi: 10.1530/JOE-19-0190
- Recasens, M., Almolda, B., Pérez-Clausell, J., Campbell, I. L., González, B., and Castellano, B. (2021). Chronic exposure to IL-6 induces a desensitized phenotype of the microglia. *J. Neuroinflamm.* 18, 1–22. doi: 10.1186/s12974-020-02063-1
- Rhea, E. M., Salameh, T. S., Logsdon, A. F., Hanson, A. J., Erickson, M. A., and Banks, W. A. (2017). Blood-brain barriers in obesity. *AAPS J.* 19, 921–930. doi: 10.1208/s12248-017-0079-3
- Rocha, V. Z., Folco, E. J., Sukhova, G., Shimizu, K., Gotsman, I., Vernon, A. H., et al. (2008). Interferon- γ , a Th1 cytokine, regulates fat inflammation: a role for adaptive immunity in obesity. *Circulat. Res.* 103, 467–476. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.177105
- Rodrigues, M. E. D. S., Houser, M. C., Walker, D. I., Jones, D. P., Chang, J., Barnum, C. J., et al. (2020). Targeting soluble tumor necrosis factor as a potential intervention to lower risk for late-onset Alzheimer's disease associated with obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. *Alzheimer's Res. Ther.* 12, 1–16. doi: 10.1186/s13195-019-0546-4
- Rothaug, M., Becker-Pauly, C., and Rose-John, S. (2016). The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. *Biochim. Biophys. Acta* 1863(6 Pt A), 1218–1227. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.03.018
- Rosin, J. M., and Kurrasch, D. M. (2019). Emerging roles for hypothalamic microglia as regulators of physiological homeostasis. *Front. Neuroendocrinol.* 54:100748. doi: 10.1016/j.ymfe.2019.100748
- Rossi, C., Cusimano, M., Zambito, M., Finardi, A., Capotondo, A., Garcia-Manteiga, J. M., et al. (2018). Interleukin 4 modulates microglia homeostasis and attenuates the early slowly progressive phase of amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Death Dis.* 9, 1–16. doi: 10.1038/s41419-018-0288-4
- Rustenhoven, J., Aalderink, M., Scotter, E. L., Oldfield, R. L., Bergin, P. S., Mee, E. W., et al. (2016). TGF-beta1 regulates human brain pericyte inflammatory processes involved in neurovasculature function. *J. Neuroinflamm.* 13, 1–15. doi: 10.1186/s12974-016-0503-0
- Saely, C. H., Geiger, K., and Drexel, H. (2012). Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology* 58, 15–23. doi: 10.1159/000321319
- Sam, S., and Mazonne, T. (2014). Adipose tissue changes in obesity and the impact on metabolic function. *Transl. Res.* 164, 284–292. doi: 10.1016/j.trsl.2014.05.008
- Samara, A., Murphy, T., Strain, J., Rutlin, J., Sun, P., Neyman, O., et al. (2020). Neuroinflammation and white matter alterations in obesity assessed by diffusion basis spectrum imaging. *Front. Hum. Neurosci.* 13:464. doi: 10.3389/fnhum.2019.00464
- Sandhir, R., Halder, A., and Sunkaria, A. (2017). Mitochondria as a centrally positioned hub in the innate immune response. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Mol. Basis Dis.* 1863, 1090–1097. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.10.020
- Shafte, S. S., Griffin, W. S. T., and O'Banion, M. K. (2008). The role of interleukin-1 in neuroinflammation and Alzheimer disease: an evolving perspective. *J. Neuroinflamm.* 5, 1–12. doi: 10.1186/1742-2094-5-7
- Shi, H., Yu, Y., Lin, D., Zheng, P., Zhang, P., Hu, M., et al. (2020). β -glucan attenuates cognitive impairment via the gut-brain axis in diet-induced obese mice. *Microbiome* 8, 1–21. doi: 10.1186/s40168-020-00920-y
- Shiau, M. Y., Chuang, P. H., Yang, C. P., Hsiao, C. W., Chang, S. W., Chang, K. Y., et al. (2019). Mechanism of interleukin-4 reducing lipid deposit by regulating hormone-sensitive lipase. *Sci. Rep.* 9:11974. doi: 10.1038/s41598-019-47908-9
- Sindhu, S., Thomas, R., Shihab, P., Sriraman, D., Behbehani, K., and Ahmad, R. (2015). Obesity is a positive modulator of IL-6R and IL-6 expression in the subcutaneous adipose tissue: significance for metabolic inflammation. *PLoS One* 10:e0133494. doi: 10.1371/journal.pone.0133494
- Singh, H., Bajaj, P., Kalotra, S., Bhandari, A., Kaur, T., Singh, A. P., et al. (2021). *Tinospora cordifolia* ameliorates brain functions impairments associated with high fat diet induced obesity. *Neurochem. Int.* 143:104937. doi: 10.1016/j.neuint.2020.104937
- Smith, C. J., Perfetti, T. A., Hayes, A. W., and Berry, S. C. (2020). Obesity as a source of endogenous compounds associated with chronic disease: a review. *Toxicol. Sci.* 175, 149–155. doi: 10.1093/toxsci/kaa042
- Stepień, M., Stepień, A., Wlazeł, R. N., Paradowski, M., Banach, M., and Rysz, J. (2014). Obesity indices and inflammatory markers in obese non-diabetic normo- and hypertensive patients: a comparative pilot study. *Lipids Health Dis.* 13, 1–10. doi: 10.1186/1476-511X-13-29
- Sugiyama, M., Banno, R., Yaginuma, H., Taki, K., Mizoguchi, A., Tsunekawa, T., et al. (2020). Hypothalamic glial cells isolated by MACS reveal that microglia and astrocytes induce hypothalamic inflammation via different processes under high-fat diet conditions. *Neurochem. Int.* 136:104733. doi: 10.1016/j.neuint.2020.104733
- Sun, N. N., Wu, T. Y., and Chau, C. F. (2016). Natural dietary and herbal products in anti-obesity treatment. *Molecules* 21:1351. doi: 10.3390/molecules21101351
- Surendar, J., Frohberger, S. J., Karunakaran, I., Schmitt, V., Stamminger, W., Neumann, A. L., et al. (2019). Adiponectin limits IFN- γ and IL-17 producing CD4 T cells in obesity by restraining cell intrinsic glycolysis. *Front. Immunol.* 10:2555. doi: 10.3389/fimmu.2019.02555
- Surmi, B., and Hasty, A. (2008). Macrophage infiltration into adipose tissue: initiation, propagation and remodeling. *Future Lipidol.* 3, 545–556. doi: 10.2217/17460875.3.5.545
- Szelenyi, J. (2001). Cytokines and the central nervous system. *Brain Res. Bull.* 54, 329–338. doi: 10.1016/s0361-9230(01)00428-2

- Tavares, R. L., Vasconcelos, M., Dutra, M., D'Oliveira, A. B., Lima, M., Salvadori, M., et al. (2020). Mucuna pruriens administration minimizes neuroinflammation and shows anxiolytic, antidepressant and slimming effects in obese rats. *Molecules (Basel, Switzerland)* 25:5559. doi: 10.3390/molecules25235559
- Teijeiro, A., Garrido, A., Ferre, A., Perna, C., and Djouder, N. (2021). Inhibition of the IL-17A axis in adipocytes suppresses diet-induced obesity and metabolic disorders in mice. *Nat. Metabol.* 3, 496–512. doi: 10.1038/s42255-021-00371-1
- Terrazas, S., Brashear, L., Escoto, A. K., Lynch, S., Slaughter, D., Xavier, N., et al. (2019). "Sex differences in obesity-induced inflammation," in *Translational Studies on Inflammation*, ed. A. Nunes (London: IntechOpen). doi: 10.5772/intechopen.78112
- Thaler, J. P., Yi, C. X., Schur, E. A., Guyenet, S. J., Hwang, B. H., Dietrich, M. O., et al. (2012). Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J. Clin. Investigat.* 122, 153–162. doi: 10.1172/JCI59660
- Thannickal, V. J., and Fanburg, B. L. (2000). Reactive oxygen species in cell signaling. *Am. J. Physiol.-Lung Cellular Mol. Physiol.* 279, L1005–L1028. doi: 10.1152/ajplung.2000.279.6.L1005
- The Lancet Diabetes Endocrinology (2017). Should we officially recognize obesity as a disease? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 5:483. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30191-2
- Tilincă, M. C., Tiuca, R. A., Burlacu, A., and Varga, A. (2021). A 2021 update on the use of liraglutide in the modern treatment of "Diabesity": a narrative review. *Medicina* 57:669. doi: 10.3390/medicina57070669
- Todorčević, M., Manuel, A. R., Austen, L., Michailidou, Z., Hazlehurst, J. M., Neville, M., et al. (2021). Markers of adipose tissue hypoxia are elevated in subcutaneous adipose tissue of severely obese patients with obesity hypoventilation syndrome but not in the moderately obese. *Int. J. Obesity (Lond.)* 45, 1618–1622. doi: 10.1038/s41366-021-00793-7
- Trayhurn, P. (2013). Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol. Rev.* 93, 1–21. doi: 10.1152/physrev.00017.2012
- Trayhurn, P. (2014). Hypoxia and adipocyte physiology: implications for adipose tissue dysfunction in obesity. *Annu. Rev. Nutr.* 34, 207–236. doi: 10.1146/annurev-nutr-071812-161156
- Treviño, S., Aguilar-Alonso, P., Flores Hernandez, J. A., Brambila, E., Guevara, J., Flores, G., et al. (2015). A high calorie diet causes memory loss, metabolic syndrome and oxidative stress into hippocampus and temporal cortex of rats. *Synapse* 69, 421–433. doi: 10.1002/syn.21832
- Tsao, C. H., Shiau, M. Y., Chuang, P. H., Chang, Y. H., and Hwang, J. (2014). Interleukin-4 regulates lipid metabolism by inhibiting adipogenesis and promoting lipolysis. *J. Lipid Res.* 55, 385–397. doi: 10.1194/jlr.M041392
- Tucsek, Z., Toth, P., Tarantini, S., Sosnowska, D., Gautam, T., Warrington, J. P., et al. (2014). Aging exacerbates obesity-induced cerebrovascular rarefaction, neurovascular uncoupling, and cognitive decline in mice. *J. Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 69, 1339–1352.
- Tzanavari, T., Giannogonas, P., and Karalis, K. (2010). TNF-alpha and obesity. *Curr. Dir. Autoimmun.* 11, 145–156. doi: 10.1159/000289203
- Ugalde-Muñiz, P., Fetter-Pruneda, I., Navarro, L., García, E., and Chavarria, A. (2020). Chronic systemic inflammation exacerbates neurotoxicity in a Parkinson's disease model. *Oxidat. Med. Cell. Longevity* 2020:4807179. doi: 10.1155/2020/4807179
- Um, J. Y., Rim, H. K., Kim, S. J., Kim, H. L., and Hong, S. H. (2011). Functional polymorphism of IL-1 alpha and its potential role in obesity in humans and mice. *PLoS One* 6:e29524. doi: 10.1371/journal.pone.0029524
- Valdearcos, M., Douglass, J. D., Robblee, M. M., Dorfman, M. D., Stifler, D. R., Bennett, M. L., et al. (2017). Microglial inflammatory signaling orchestrates the hypothalamic immune response to dietary excess and mediates obesity susceptibility. *Cell Metabol.* 26, 185–197. doi: 10.1016/j.cmet.2017.05.015
- Van Dyken, P., and Lacoste, B. (2018). Impact of metabolic syndrome on neuroinflammation and the blood-brain barrier. *Front. Neurosci.* 12:930.
- Vera, F., Pino, J., Campos-Cabaleiro, V., Ruiz-Fernández, C., Mera, A., Gonzalez-Gay, M. A., et al. (2018). Obesity, fat mass and immune system: role for leptin. *Front. Physiol.* 9:640. doi: 10.3389/fphys.2018.00640
- Von Bernhardi, R., Cornejo, F., Parada, G., and Eugénin, J. (2015). Role of TGFβ signaling in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front. Cell. Neurosci.* 9:426.
- Wada, T., Hoshino, M., Kimura, Y., Ojima, M., Nakano, T., Koya, D., et al. (2011). Both type I and II IFN induce insulin resistance by inducing different isoforms of SOCS expression in 3T3-L1 adipocytes. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metabol.* 300, E1112–E1123. doi: 10.1152/ajpendo.00370.2010
- Wang, G. X., Cho, K. W., Uhm, M., Hu, C. R., Li, S., Cozacov, Z., et al. (2014). Otopetrin 1 protects mice from obesity-associated metabolic dysfunction through attenuating adipose tissue inflammation. *Diabetes* 63, 1340–1352. doi: 10.2337/db13-1139
- Wang, Z., Wang, Q. A., Liu, Y., and Jiang, L. (2021). Energy metabolism in brown adipose tissue. *FEBS J.* 288, 3647–3662. doi: 10.1111/febs.16015
- Whitlock, G., Lewington, S., Sherliker, P., Clarke, R., Emberson, J., Halsey, J., et al. (2009). Prospective Studies Collaboration: body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 373, 1083–1096. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4
- World Health Organization [WHO] (2021). *Obesity and Overweight*. Geneva: WHO.
- Wuest, S., and Konrad, D. (2020). The controversial role of IL-6 in adipose tissue on obesity-induced dysregulation of glucose metabolism. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metabol.* 319, E607–E613. doi: 10.1152/ajpendo.00306.2020
- Xing, C., Li, W., Deng, W., Ning, M., and Lo, E. H. (2018). A potential gliovascular mechanism for microglial activation: differential phenotypic switching of microglia by endothelium versus astrocytes. *J. Neuroinflamm.* 15:143. doi: 10.1186/s12974-018-1189-2
- Yadav, H., Quijano, C., Kamaraju, A. K., Gavrilova, O., Malck, R., Chen, W., et al. (2011). Protection from obesity and diabetes by blockade of TGF-β/Smad3 signaling. *Cell Metab.* 14, 67–79. doi: 10.1016/j.cmet.2011.04.013
- Yang, Z. Y., and Yuan, C. X. (2018). IL-17A promotes the neuroinflammation and cognitive function in sevoflurane anesthetized aged rats via activation of NF-κB signaling pathway. *BMC Anesthesiol.* 18:147. doi: 10.1186/s12871-018-0607-4
- Yeh, C. W., Liu, H. K., Lin, L. C., Liou, K. T., Huang, Y. C., Lin, C. H., et al. (2017). Xuefu Zhuyu decoction ameliorates obesity, hepatic steatosis, neuroinflammation, amyloid deposition and cognition impairment in metabolically stressed APPswe/PS1dE9 mice. *J. Ethnopharmacol.* 209, 50–61. doi: 10.1016/j.jep.2017.07.036
- Yuste, J. E., Tarragon, E., Campuzano, C. M., and Ros-Bernal, F. (2015). Implications of glial nitric oxide in neurodegenerative diseases. *Front. Cell. Neurosci.* 9:322. doi: 10.3389/fncel.2015.00322
- Zamani, N., and Brown, C. W. (2011). Emerging roles for the transforming growth factor-β superfamily in regulating adiposity and energy expenditure. *Endocrine Rev.* 32, 387–403. doi: 10.1210/er.2010-0018
- Zhang, X., Dong, F., Ren, J., Driscoll, M. J., and Culver, B. (2005). High dietary fat induces NADPH oxidase-associated oxidative stress and inflammation in rat cerebral cortex. *Exp. Neurol.* 191, 318–325. doi: 10.1016/j.expneurol.2004.10.011
- Zhou, J., Mao, L., Xu, P., and Wang, Y. (2018). Effects of (-)-epigallocatechin gallate (EGCG) on energy expenditure and microglia-mediated hypothalamic inflammation in mice fed a high-fat diet. *Nutrients* 10:1681. doi: 10.3390/nu10111681
- Zhou, Q., Mareljic, N., Michaelsen, M., Parhizkar, S., Heindl, S., Nuscher, B., et al. (2020). Active poly-GA vaccination prevents microglia activation and motor deficits in a C9orf72 mouse model. *EMBO Mol. Med.* 12:e10919. doi: 10.15252/emmm.201910919

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Salas-Venegas, Flores-Torres, Rodríguez-Cortés, Rodríguez-Retana, Ramírez-Carreto, Concepción-Carrillo, Pérez-Flores, Alarcón-Aguilar, López-Díazguerrero, Gómez-González, Chavarria and Königsberg. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

Pág. 02/02

Matrícula: 2163802405

Efecto del consumo crónico de una dieta hipercalórica sobre el estado inflamatorio y su relación con el deterioro cognitivo y el establecimiento de la senescencia en ratas Wistar hembras de mediana edad.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 11:00 horas del día 9 del mes de octubre del año 2023 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DRA. BEATRIZ GOMEZ GONZALEZ
DR. JULIO CESAR ALMANZA PEREZ
DRA. ANAHI CHAVARRIA KRAUSER
DRA. ADRIANA ALARCON AGUILAR

Bajo la Presidencia de la primera y con carácter de Secretaria la última, se reunieron a la presentación de la Disertación Pública cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

DOCTORA EN BIOLOGIA EXPERIMENTAL

DE: VERONICA SALAS VENEGAS

y de acuerdo con el artículo 78 fracción IV del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

APROBAR

Acto continuo, la presidenta del jurado comunicó a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

REVISÓ

MTRA. ROSALBA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBS

DR. JOSÉ LUIS GÓMEZ OLIVEROS

PRESIDENTA

DRA. BEATRIZ GÓMEZ GONZÁLEZ

VOCAL

DR. JULIO CESAR ALMANZA PEREZ

VOCAL

DRA. ANAHI CHAVARRIA KRAUSER

SECRETARIA

DRA. ADRIANA ALARCON AGUILAR