



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

“Inmunidad celular y su asociación con características metabólicas y clínicas en pacientes con obesidad y cirugía bariátrica”

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTORA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

P R E S E N T A

MNC Tania Rivera Carranza

COMITÉ TUTORAL

Dra. Oralia Nájera Medina (Codirectora)

Dr. Alejandro Alberto Azaola Espinosa (Codirector)

Dr. Rafael Bojalil Parra (Asesor)

Ciudad de México, 12 de enero de 2024

El presente trabajo fue realizado en los Laboratorios de “Biología Celular e Inmunología del Departamento de Atención a la Salud” y “El Laboratorio de Biotecnología del Departamento de Sistemas Biológicos”, ambos de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud (CBS) de la Universidad Autónoma Metropolitana, unidad Xochimilco (UAM-X), bajo la codirección de la Dra. Oralia Nájera Medina y el Dr. Alejandro Azaola Espinoza. El asesoramiento del presente trabajo estuvo a cargo del Dr. Rafael Bojalil Parra del Departamento de Atención a la Salud, CBS, UAM-X. La recolección de muestra poblacional se llevó a cabo en la Clínica de Obesidad del Hospital Dr. Manuel GEA González bajo la dirección de la Dra. Angélica León Téllez Girón jefa del Departamento de Nutriología Clínica.

El autor agradece al Consejo Nacional de Humanidades Ciencia y Tecnología (CONAHCyT) por la beca otorgada para sus estudios de doctorado, con el número de registro 557117, que comprendió del periodo de septiembre 2019 a agosto 2023. El Doctorado de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Sistema Nacional de Posgrados del CONAHCyT, con número de referencia 001480.

El jurado designado por La Comisión Académica del Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, de la Universidad Autónoma Metropolitana aprobó la tesis que presentó:

Alumno: Tania Rivera Carranza

Fecha de aprobación de la tesis: 12 de enero de 2024

JURADO:

Dra. Oralia Nájera Medina

Presidente

Dr. Alejandro Alberto Azaola Espinosa

Secretario

Dr. Rafael Bojalil Parra

Vocal 1

Dr. Alda Rocío Ortiz Muñiz

Vocal 2

Dra. Laura Estela Castrillón Rivera

Vocal 3

AGRADECIMIENTOS

- Al mi comité Tutorial: la Dra. Oralia Nájera, el Dr. Alejandro Azaola y el Dr. Rafael Bojalil por su total apoyo desde el inicio al fin de la presente investigación.
- A CONAHCyT, por el tan importante financiamiento para lograr mi grado como doctora.
- A la Dra. Angélica León Téllez Girón, jefa de Departamento de Nutriología Clínica del Hospital General Dr. Manuel Gea González, quienes con su apoyo constante desde el inicio de la estructura del protocolo del presente trabajo y su coordinación en procesos administrativos dentro de la universidad y el hospital.
- Al Dr. Martín E. Rojano-Rodríguez Coordinador General de la Clínica de Obesidad y a la Dra. Luz Sujey Romero Loera adscrita al servicio de cirugía del Hospital General Dr. Manuel Gea González, por su valioso apoyo en la obtención de muestras biológicas en pacientes con obesidad, prequirúrgicos y postquirúrgicos.
- A la licenciada Silvia Villanueva Recillas, jefa del Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital Dr. Manuel Gea González, por el apoyo técnico en el procesamiento de parte de las muestras biológicas.
- Al Dr. José Pablo Maravilla Campillo por su apoyo dentro del Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación de la Subdirección de Investigación Biomédica, División de Investigación Clínica del Hospital General Dr. Manuel Gea González.
- A la Dra. Raquel González Vázquez catedrática CONAHCyT, en el Laboratorio de Biotecnología, Departamento de Sistemas Biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana, por sus enseñanzas y apoyo en el laboratorio, incluso durante el periodo de pandemia.
- Al Dr. Eduardo Zúñiga León por sus enseñanzas, paciencia, amor y soporte durante los tiempos fáciles y sobre todo los difíciles del doctorado.
- A mis padres Socorro Carranza y Felipe Rivera por darme la vida, los valores y la tenacidad de llegar más allá de lo que mi mente y la sociedad podrían esperar de mí.
- A mis pacientes que fueron parte de este proyecto.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

La que suscribe Tania Rivera Carranza, alumna del Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud, de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, y autora de la tesis o titulada: "Inmunidad celular y su asociación con características metabólicas y clínicas en pacientes con obesidad y cirugía bariátrica",

Declaro que:

1. La tesis que presento ante el Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, para la obtención del grado de Doctora es de mi autoría y original creación, producto del resultado de mi trabajo de investigación personal e individual; el cual cuenta con las correspondientes citas textuales del material bibliográfico utilizado y con el debido otorgamiento de los créditos autorales.
2. En la tesis no he reproducido párrafos completos; ilustraciones, fotografías, diagramas, cuadros y tablas, sin otorgamiento del crédito autoral y/o fuente correspondiente.
3. En consecuencia, relevo de toda responsabilidad a la Universidad Autónoma Metropolitana de cualquier demanda o reclamación que llegara a formular alguna persona física o moral que se considere con derecho sobre la tesis o idónea comunicación de resultados, respondiendo por la autoría y originalidad de la misma, asumiendo todas las consecuencias económicas y jurídicas si ésta no fuese de mi creación.

La presente declaración de originalidad se firma en la Ciudad de México el 12 de enero del 2024.

Atentamente

Tania Rivera Carranza



DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

UNIDAD CUAJIMALPA
Av. Vasco de Quiroga 4871
Col. Santa Fe,
Cuajimalpa de Morelos
C.P. 05300, Cd. México
55 5814 6500 ext. 6534

UNIDAD IZTAPALAPA
Av. Ferrocarril San Rafael
Atlixco 186, Col. Leyes de
Reforma 1a Sección, Iztapalapa
C.P. 09310, Cd. México
55 5804 4600 ext. 3461

UNIDAD LERMA
Av. De las Garzas 10
Col. El Panteón,
Lerma de Villada
C.P. 52005, Edo. de México
72 8282 7002 ext. 2002

UNIDAD XOCHIMILCO
Calz. del Hueso 1100,
Col. Villa Quietud,
Coyoacán
C.P. 04960, Cd. México
55 5483 7000 ext. 7504

doctoradocbs@correo.uam.mx

<http://posgradocbs.uam.mx>



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México, el día 12 de enero del año 2024, quien suscribe Tania Rivera Carranza, alumna del Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana, manifiesta que es autora intelectual de la tesis titulada “Inmunidad celular y su asociación con características metabólicas y clínicas en pacientes con obesidad y cirugía bariátrica”, bajo la dirección del Comité Tutorial conformado por la Dra. Oralia Nájera Medina, el Dr. Alejandro Alberto Azaola Espinoza y el Dr. Rafael Bojalil Parra. Cede los derechos del trabajo de tesis a la Universidad Autónoma Metropolitana para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin permiso expreso de la autora o del Comité Tutorial del trabajo. Con el fin de solicitar autorización, los usuarios podrán escribir al correo electrónico tania.rivera.carranza@hotmail.com; si el permiso es otorgado, el usuario deberá dar el seguimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Nombre del Alumno: MNC Tania Rivera Carranza

Matrícula: 2192801640



DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

UNIDAD CUAJIMALPA
Av. Vasco de Quiroga 4871
Col. Santa Fe,
Cuajimalpa de Morelos
C.P. 05300, Cd. México
55 5814 6500 ext. 6534

doctoradocbs@correo.uam.mx

UNIDAD IZTAPALAPA
Av. Ferrocarril San Rafael
Atlixco 186, Col. Leyes de
Reforma 1a Sección, Iztapalapa
C.P. 09310, Cd. México
55 5804 4600 ext. 3461

UNIDAD LERMA
Av. De las Garzas 10
Col. El Panteón,
Lerma de Villada
C.P. 52005, Edo. de México
72 8282 7002 ext. 2002

<http://posgradocbs.uam.mx>

UNIDAD XOCHIMILCO
Calz. del Hueso 1100,
Col. Villa Quietud,
Coyoacán
C.P. 04960, Cd. México
55 5483 7000 ext. 7504

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	15
ABSTRACT	16
Capítulo I. INTRODUCCIÓN	17
Capítulo II. MARCO TEORICO	18
II.1. Obesidad y estado inmunológico.....	19
II.1.1. Bases del proceso inflamatorio.....	19
II.1.2 Inflamación de bajo grado asociada a la obesidad	20
II.2. La inflamación del tejido adiposo genera resistencia a la insulina.	24
II.3. Generalidades de las células inmunológicas.....	26
II.3.1. Citometría de flujo para analizar las subpoblaciones linfocitarias.....	32
ANTECEDENTES	35
II.4. Características inmunológicas y metabólicas en individuos con obesidad.....	35
II.5. La cirugía bariátrica como tratamiento de la obesidad mórbida.....	36
II.5.1 Cambios inmunometabólicos en individuos sometidos a cirugía bariátrica.....	38
II.5.2. Cambios en la inmunidad celular en individuos sometidos a cirugía bariátrica.	38
JUSTIFICACIÓN	41
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	42
HIPÓTESIS	42
OBJETIVO GENERAL	42
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	43
Capítulo III. MATERIALES Y MÉTODOS	43
III.1. Diseño de estudio.....	43
III.2. Consideraciones éticas	45
III.3. Toma de medidas antropométricas y de composición corporal.....	46
III.4. Análisis bioquímicos y de presión arterial.....	47
III.5. Análisis de subpoblaciones linfocitarias por medio de citometría de flujo.	47
III.6. Análisis estadístico	50
Capítulo IV. RESULTADOS	51

IV.1. Descripción de los aspectos metabólicos, clínicos y de la inmunidad celular en pacientes con diferentes grados de obesidad.	51
IV.1.1. Características de la población, diferencias metabólicas y de composición corporal... 51	
IV.1.2. Recuento de células inmunológicas en población con diferentes grados de obesidad. 53	
IV.1.3 Correlación entre la inmunidad celular con variables metabólicas y clínicas en población con diferentes grados de obesidad.	57
IV.2. Definición de los cambios metabólicos, clínicos y de la inmunidad celular en pacientes antes y después de la cirugía bariátrica.	59
IV.2.1. Características de la población bariátrica, cambios metabólicos, clínicos y de composición corporal antes y después de la cirugía.....	59
IV.2.1.1. Remisión de comorbilidades asociadas a la obesidad en población bariátrica.	61
IV.2.1.2. Diferencias de composición corporal, metabólicas y clínicas en el grupo de estudio de acuerdo con el tipo de intervención, por baipás gástrico o por gastrectomía en manga 62	
IV.2.2. Cambios en las subpoblaciones linfocitarias en pacientes antes y después de la cirugía bariátrica.	65
IV.2.2.1. Diferencias en subpoblaciones linfocitarias entre baipás gástrico y gastrectomía en manga.....	67
IV.2.3 Correlación de los cambios en la inmunidad celular con los cambios metabólicos y clínicos en pacientes sometidos a cirugía bariátrica.....	69
Capítulo V. DISCUSIÓN	70
V.1. Aspectos metabólicos, clínicos, de composición corporal y de inmunidad celular, en población con diferentes grados de obesidad.	70
V.1.1. La severidad de la obesidad conduce al aumento en los linfocitos T en sangre periférica.	71
V.1.2. Cuanto mayor es la gravedad de la obesidad, menor es la proporción de MLG, un fenómeno asociado con cambios en la proporción de linfocitos T vírgenes y de memoria.....	73
V.1.3. Los linfocitos B de sangre periférica cambian con la gravedad de la obesidad.....	73
V.2. Cambios metabólicos, clínicos, de composición corporal y de la inmunidad celular, en pacientes antes y después de la cirugía bariátrica.....	74
V.2.1. La mejora en el perfil metabólico disminuye el riesgo de enfermedades asociadas a la obesidad.	74
V.2.2. Cambio en los porcentajes de subpoblaciones de linfocitos T y su relación con mejoras metabólicas después de la cirugía bariátrica.	76
V.2.3. Cambio en el porcentaje de linfocitos B después de la cirugía bariátrica	78
V.2.4 Cambios inmunometabólicos entre baipás gástrico y gastrectomía en manga.	79

V.2.5. El sexo parece tener un papel especial en la inmunidad celular de la población con obesidad.....	79
V.3. Limitaciones y fortalezas del estudio.....	79
Capítulo VI. CONCLUSIÓN	81
Capítulo VII. PERSPECTIVAS.....	82
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	83
ANEXOS	97
Anexo 1. Artículo publicado	97
Anexo 2. Carta de consentimiento informado Hospital Dr. Manuel GEA González	117
Anexo 3. Carta de consentimiento informado Universidad Autónoma Metropolitana	119
Anexo 4. Hoja de captura de datos.....	120

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Diagnóstico del estado de nutrición basado en el índice de masa corporal y porcentaje de grasa corporal total.....	18
Tabla 2. Criterios generales para la elección de candidatos a cirugía bariátrica.....	36
Tabla 3. Estudios hechos en humanos donde observan los cambios inmunometabólicos en individuos con obesidad.....	40
Tabla 4. Estudios hechos en humanos donde comparan diferencias inmunometabólicas en bypass y manga gástrica.....	41
Tabla 5. Combinación de anticuerpos monoclonales conjugados con fluorocromos utilizados para la citometría de flujo.....	47
Tabla 6. Características metabólicas, de composición corporal y clínicas en la población con diferentes grados de obesidad según el porcentaje de GCT.....	51
Tabla 7. Porcentajes y números absolutos de células inmunes en población con diferentes grados de obesidad según el porcentaje de GCT.....	54
Tabla 8. Diferencias en las variables de composición corporal, metabólicas y clínicas en pacientes 1 mes antes y 6 meses después de la cirugía bariátrica.....	60

Tabla 9. Diferencias en las variables de composición corporal, metabólicas y clínicas en los pacientes sometidos a baipás gástrico y gastrectomía en manga antes y después de la cirugía.....	63
Tabla 10. Diferencias en subpoblaciones linfocitarias de porcentajes (%) y números absolutos (células/ μ L) del grupo de estudio 1 mes antes y 6 meses después de la cirugía bariátrica.....	65
Tabla 11. Diferencias en porcentajes (%) y números absolutos (cells/ μ L) de subpoblaciones linfocitarias entre pacientes intervenidos por baipás gástrico y gastrectomía en manga. .	68
Figura 1. Mecanismos moleculares de hipoxia y su relación con la inflamación.....	22
Figura 2. Mecanismos de la inflamación inducida por obesidad.....	24
Figura 3. Amplificación de la respuesta inmune local a nivel sistémico.	26
Figura 4. Clasificación de las células inmunológicas y sus clústeres de diferenciación característicos.....	27
Figura 5. Complejo CD3-TCR inmunoreceptor, para la sinapsis inmunológica de linfocitos T	28
Figura 6. Técnica de citometría de flujo para el análisis de subpoblaciones linfocitarias .	34
Figura 7. Gastrectomía en manga por laparoscopia.....	37
Figura 8. Baipás gástrico en Y de Roux por laparoscopia	37
Figura 9. Diseño de estudio en población con diferentes grados de obesidad.	44
Figura 10. Diseño de estudio en pacientes antes y después de la cirugía bariátrica.	45
Figura 11. Gráficas de inmunofluorescencia para determinar las subpoblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo.	49
Figura 12. Diferencias destacadas en las variables metabólicas con diferentes grados de obesidad.....	53
Figura 13. Diferencias destacadas en las células inmunitarias en población con diferentes grados de obesidad.	56
Figura 14. Correlación entre variables inmunológicas (porcentaje de células), metabólicas y clínicas, en población con obesidad clase 1 & 2.	57

Figura 15. Correlación entre variables inmunológicas (valores absolutos) con las variables metabólicas y clínicas del grupo de obesidad clase 3, clase 4 y de todo el grupo de estudio. 58

Figura 16. Diferencias destacadas en la composición corporal, variables metabólicas y clínicas en pacientes antes y después de la cirugía bariátrica. 61

Figura 17. Porcentaje de remisión de comorbilidades asociadas a la obesidad. 62

Figura 18. Porcentaje de remisión de comorbilidades asociadas a la obesidad entre baipás gástrico y gastrectomía en manga. 65

Figura 19. Diferencias destacadas en las células inmunitarias en pacientes antes y después de la cirugía bariátrica..... 67

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

↑: aumento

↓: disminución.

ADN: ácido desoxirribonucleico

ANOVA: análisis de varianza

APC-A: fluorocromo alofococianina, color azul

BCR: receptor de linfocito B

BD: Becton Dickinson®

BIA: análisis de bioimpedancia eléctrica, por sus siglas en inglés *Bioelectrical Impedance Analysis*

C1-2: grupo de obesidad clase 1 & 2

C3: grupo de obesidad clase 3

C4: grupo de obesidad clase 4

APC: células presentadoras de antígenos, por sus siglas en inglés *antigen-presenting cell*

CB: cirugía bariátrica

CC: circunferencia de la cintura

CD: clúster de diferenciación (por sus siglas en inglés Cluster of Differentiation)

CD16+CD56+ o NK: células asesinas naturales

CD19+: linfocitos B

CD3+: linfocitos T

CD3+CD16+CD56+ o NKT: células T asesinas naturales

CD4+: linfocitos T cooperadores

CD4+CD45RA+: linfocitos T cooperadores vírgenes

CD4+CD45RA+CD45RO+: Linfocitos T cooperadores en transición virgen a memoria o dobles positivos virgen y memoria

CD4+CD45RO: Linfocitos T cooperadores de memoria

CD4+CD62-: linfocitos T cooperadores efectores

CD8+: Linfocitos T citotóxicos

CD8+CD28-: Linfocitos T citotóxicos efectores

CD8+CD28+: linfocitos T citotóxicos no efectores

CD8+CD45RA+: linfocitos T citotóxicos vírgenes

CD8+CD45RA+CD45RO+: Linfocitos T citotóxicos en transición virgen a memoria o dobles positivos virgen y memoria.

CD8+CD45RO+: linfocitos T citotóxicos de memoria

cel/μL: células sobre microlitro

CRP : proteína C reactiva, por sus siglas en inglés *c-reactive proteín*

CT: hipercolesterolemia

DAMPs: patrones moleculares asociados a daños

DM2: diabetes mellitus tipo 2

Dr.: Doctor

Dra.: Doctora

EHNA o MAFLD enfermedad de hígado graso asociado a la disfunción metabólica por sus siglas en inglés *metabolic associated fatty liver disease* (MAFLD) o esteatosis hepática no alcohólica.

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico

EROs: especies reactivas de oxígeno

EVP: enfermedad venosa periférica

FITC-A: fluorocromo de isotiocianato, color amarillo

Fluorocromos: también llamados o fluoróforos, son moléculas capaces de absorber energía (radiación) de una longitud de onda específica o color, excitarse por medio del láser, y después volver a emitir esa energía en forma de fotones, pero a una longitud de onda mayor.

CD4+CD62+: Linfocitos T cooperadores no efectores

FSC: *forward scatter* o dispersión o difracción frontal de la luz (determina el tamaño relativo celular por medio de la sombra que se proyecta en los detectores de laser en el citómetro)

GCT: grasa corporal total

GCTN: grupo de grasa corporal total normal

GV: Grasa Visceral

H: Hombre

HAS: hipertensión arterial sistémica

HbA1c: hemoglobina glicosilada

HDL: Hipoalfalipoproteinemia o colesterol HDL bajo.

HDL-c: colesterol de lipoproteínas de alta densidad

HIF-1: Factor 1 inducido por hipoxia, por sus siglas en inglés *Hypoxia inducible factors*

HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina, por sus siglas en inglés *Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance*

ICAM-1: molécula de adhesión intracelular-1

IFN- γ : interferón gamma

IL-1: interleucina 1

IL-10: interleucina 10

IL-12: interleucina 12

IL-17: interleucina 17

IL-18: interleucina 18

IL-1 β : interleucina 1 beta

IL-2: interleucina 2

IL-33: interleucina 33

IL-4: interleucina 4

IL-6: interleucina 6

IMC: índice de masa corporal

ISAK: Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría por sus siglas en inglés *The International Society for the Advancement of Kinanthropometry*

JNK: c-JUN cinasa N-terminal

LDL: hiperlipemia por LDL

LDL-c: colesterol de lipoproteínas de baja densidad

LPS: lipopolisacáridos

LRYGB: baipás gástrico en Y de Roux, por sus siglas en inglés *Laparoscopic Roux-Y gastric bypass*

LSG: gastrectomía en manga o manga gástrica, por sus siglas en inglés *laparoscopic sleeve gastrectomy*.

M: Mujer

M1 o Me: M1 Macrófagos proinflamatorios o (Me) para hacer referencia a la activación metabólica proinflamatoria en el contexto de la obesidad

MIAO: Metainflamación asociada a la obesidad

MCP-1 ó CCL2 : proteína quimio atrayente de monocitos y macrófagos

M-CSF-1: factor estimulante de colonias de macrófagos

mg/dL: miligramos sobre decilitro

mg: miligramos

MHC: por sus siglas en inglés *major histocompatibility complex*, complejo principal de histocompatibilidad

MHC CD1d: por sus siglas en inglés *major histocompatibility complex*, complejo principal de histocompatibilidad CD1d no tradicional

iNKT: células T asesinas naturales invariantes

MHC-I: por sus siglas en inglés *major histocompatibility complex*, complejo principal de histocompatibilidad clase I.

mL: mililitros

MLG: masa libre de grasa

MMP-9: matriz metalopeptidasa 9

MNC: Maestra en Nutrición Clínica

n: número de individuos

NF-κB: Familia de factores de transcripción. Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

NK: células asesinas naturales

NKT: células T asesinas naturales

NLRP3: marcador intracelular de proteínas 3

OECD: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos, por sus siglas en inglés *Organisation for Economic Co-operation and Development*

OMS o WHO: Organización Mundial de la Salud o World Health Organization

p: valor p o significancia estadística.

p@: valor p ajustado por sexo

PAD: presión arterial diastólica

PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1

PAMPs: patrones moleculares asociados a patógenos

PAS: presión arterial sistólica

PBS: solución salina tamponada con fosfato.

PE: Peso excedido

PE-A: fluorocromo de ficoeritrina de color rojo

PerCP-A: proteína de clorofila de peridina, color azul-verde

pΔ: valor P delta

pΔ@: valor p delta ajustado por sexo

r: coeficiente de correlación de Pearson

REDOX: reacciones oxido-reducción

RI/DM2: resistencia a la insulina y/o diabetes mellitus tipo 2

RI: resistencia a la insulina

S100A8/A9, MRP-8 o colgranulina B: proteína A9 de unión a calcio s100

SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño

SHO: síndrome de hipoventilación asociado a la obesidad

SM: síndrome metabólico

SOP: síndrome de ovario poliquístico

SSC: *side scatter* dispersión o difracción lateral de la luz (determina la complejidad o granularidad relativa celular que se proyecta en los detectores de laser en el citómetro).

TA: tejido adiposo

TAS: tejido adiposo subcutáneo

TAV: tejido adiposo visceral

TCR: receptor de linfocito T

TG: Hipertrigliceridemia

TGF- β: factor de crecimiento transformante beta

Th1: Linfocitos T cooperadores de la serie 1

TLR2: receptor tipo Tol 2

TLR4: receptor tipo Tol 4

TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa

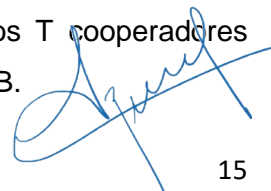
Treg: linfocitos T reguladores

USA: Estados Unidos Americanos

RESUMEN

Antecedentes. La obesidad es un problema de salud pública y se considera un estado de metainflamación asociada a la obesidad (MIAO) que impacta en el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas. **Objetivo.** Establecer las diferencias inmunometabólicas en pacientes con diferentes grados de obesidad y en pacientes antes y después de la cirugía bariátrica. Así como determinar si las características en la inmunidad celular (subpoblaciones linfocitarias) están asociadas a características y cambios metabólicos, clínicos y de composición corporal. **Metodología.** Se realizó un estudio observacional en pacientes con diferentes grados de obesidad y en pacientes antes y después del tratamiento de cirugía bariátrica. En ambas poblaciones se analizaron los porcentajes y números absolutos de las células inmunitarias de sangre periférica y se midieron variables metabólicas, de composición corporal y clínicas. **Resultados.** Cuanto mayor es el grado de obesidad o mayor es el porcentaje de grasa corporal total (GCT), más pronunciadas son las diferencias inmunometabólicas. El aumento de GCT se asocia con el aumento de linfocitos T cooperadores (CD4+), linfocitos T cooperadores efectores (CD4+CD62-) y linfocitos T citotóxicos de memoria (CD8+CD45RO+). En pacientes después de la cirugía bariátrica se encontró aumento en el porcentaje de linfocitos B, T cooperadores de memoria (CD4+CD45RO+) y T citotóxicos efectores (CD8+CD28-). Así como disminución de linfocitos T CD4+ vírgenes y CD8+ de memoria, principalmente en pacientes con baipás gástrico en Y de Roux (LRYGB). La manga gástrica (LSG) produce mayor disminución linfocitos T CD4+CD62- comparado con LRYGB. Los principales cambios metabólicos y de composición corporal se observaron en los pacientes sometidos a LRYGB. **Conclusión.** El aumento de la obesidad produce cambios inmunometabólicos significativos. Las correlaciones entre las subpoblaciones linfocitarias y variables metabólicas demuestran la existencia de un proceso inflamatorio crónico de baja intensidad. La cirugía bariátrica produce una disminución del grado de obesidad y con ello cambios inmunometabólicos, que pueden mejorar las comorbilidades. La medición del perfil inmunometabólico mediante subpoblaciones linfocitarias en pacientes con obesidad puede ser de utilidad para determinar la gravedad de la enfermedad y el riesgo de presentar enfermedades crónico-degenerativas asociadas a la obesidad.

Palabras clave: obesidad, grasa corporal, cirugía bariátrica, linfocitos T cooperadores efectores, Linfocitos T citotóxicos, Linfocitos T de memoria y Linfocitos B.



ABSTRACT

Background. Obesity, a public health problem, is considered a low-intensity, chronic inflammatory state, which is also known as metaflammation-related obesity (MIAO) that impacts the development of chronic-degenerative diseases. **Objective.** Establish immunometabolic differences in patients with different degrees of obesity and in patients before and after bariatric surgery. As well as determining whether the characteristics of cellular immunity (lymphocyte subpopulations) are associated with metabolic, clinical and body composition characteristics and changes. **Methodology.** An observational study was carried out in patients with different degrees of obesity and in patients before and after bariatric surgery treatment. In both populations, the percentages and absolute numbers of peripheral blood immune cells were analyzed and metabolic, body composition and clinical variables were measured. **Results.** The higher the degree of obesity or the higher the percentage of total body fat (TBF), the more pronounced the immunometabolic differences. Increased TBF is associated with increased T helper cells (CD4+), effector T helper cells (CD4+CD62-) and cytotoxic memory T cells (CD8+CD45RO+). In patients after bariatric surgery, an increase in the percentage of B cells, memory helper T (CD4+CD45RO+) and cytotoxic and effector T lymphocytes (CD8+CD28-) was found. Decrease in naïve CD4+ and memory CD8+ T lymphocytes mainly in patients with LRYGB. LSG produces a greater decrease in CD4+CD62- T lymphocytes compared to LRYGB. The main metabolic and body composition changes were observed in patients undergoing LRYGB. **Conclusion.** Increased obesity produces significant immunometabolic changes. The correlations between lymphocyte subpopulations and metabolic variables demonstrate the existence of a low-intensity chronic inflammatory process. Bariatric surgery produces a decrease in the degree of obesity and thus immunometabolic changes, may be contributing to improving comorbidities. The measurement of the immunometabolic profile through lymphocyte subpopulations in patients with obesity may be useful to determine the severity of the disease and the risk of presenting chronic-degenerative diseases associated with obesity.

Keywords: obesity, body fat, bariatric surgery, effector helper T lymphocytes, cytotoxic T lymphocytes, memory T lymphocytes and B cells.

Capítulo I. INTRODUCCIÓN

La obesidad es un problema importante de salud pública, México ocupa el segundo lugar a nivel mundial de obesidad en adultos (OECD, 2021; World Obesity Day, 2023) con una prevalencia de 35.3% nacional, de los cuales 34% padecen obesidad severa (ENSANUT, 2020). México tiene el primer lugar en obesidad infantil (INSP y UNICEF, 2016). Los costos en salud para el tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades se estimaron en 200 millones de dólares en el año 2019 sin contar las pérdidas económicas en el mercado laboral, por ausentismo, desempleo y jubilación anticipada (OECD, 2019). La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial caracterizada por el aumento excesivo de tejido adiposo (TA) [que es el porcentaje de grasa corporal total (GCT)] y no solo es resultado de un desequilibrio entre la energía ingerida y la energía gastada sino también de otros factores genéticos, ambientales, conductuales, emocionales, socioculturales y políticos (WHO, 2020).

En el TA de personas con obesidad existe hipertrofia e hiperplasia de adipocitos, que producen la activación de células inmunes innatas y adaptativas provocando diversos estímulos, principalmente la secreción de citocinas [que son un grupo de proteínas y glucoproteínas mensajeras producidas por células que actúan como reguladores de las respuestas inmunitarias, funcionando como medios de comunicación entre las células, como reguladores sistémicos y como factores de crecimiento locales (Filella y cols., 2002)], lo que genera un estado inflamatorio crónico de baja intensidad, también conocido como “metainflamación asociada a la obesidad (MIAO)” (de Heredia y cols., 2012) y conduce al desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas (Avgerinos y cols., 2019; Fariñas-Guerrero y López-Gigosos, 2021). Las personas que padecen obesidad tienen cambios en la proporción y función de sus células inmunológicas, así como cambios metabólicos y de composición corporal significativos que se pueden observar a nivel local, es decir en el tejido adiposo, y a nivel sistémico, es decir en sangre periférica; estos cambios se acentúan a medida que incrementa el grado de obesidad (de Heredia y cols., 2012).

Asimismo, a menor grado de obesidad, como sucede después de la cirugía bariátrica, se observa disminución de la MIAO, lo que contribuye a mejorar el perfil inmunometabólico y a disminuir el riesgo de morbimortalidad causada por enfermedades asociadas a la obesidad (Dixon y O'Brien, 2006; Lautenbach y cols., 2021).

Capítulo II. MARCO TEORICO

La obesidad tiene diferentes grados de severidad y la forma más objetiva de clasificarla es por medio del porcentaje de GCT (Rosales-Ricardo, 2012; Suárez-Carmona y Sánchez-Oliver, 2018), el cual se puede determinar por medio de un análisis de bioimpedancia eléctrica, por sus siglas en inglés *Bioelectrical Impedance Analysis* (BIA). El porcentaje de GCT se relaciona estrechamente con el índice de masa corporal (IMC) (WHO, 1995; Okorodudu y cols., 2010; Fried y cols., 2014) (**Tabla 1**). La obesidad severa genera morbilidad y se define cuando el individuo tiene un IMC ≥ 40 kg/m² o peso actual 100% superior al peso ideal o un IMC de 35 kg/m² asociado a una comorbilidad, en general al síndrome metabólico (SM) (Fried y cols., 2014; Ettinger y cols., 2020) u otras enfermedades como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial sistémica (HAS), cardiopatías, síndrome de ovario poliquístico (SOP), enfermedad articular, enfermedad de hígado graso asociado a la disfunción metabólica o esteatosis hepática no alcohólica (MAFLD o EHNA), síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), síndrome de hipoventilación relacionada con la obesidad (SHO), enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), entre otras (Ettinger y cols., 2020). Es importante mencionar que en México y en el mundo, no solo ha habido un incremento en la incidencia de obesidad, sino que existen más personas con grados de obesidad más severos, lo que agravan la situación de emergencia sanitaria (ENSANUT, 2020).

Tabla 1. Diagnóstico del estado de nutrición basado en el índice de masa corporal y porcentaje de grasa corporal total.

IMC (kg/m ²)	Interpretación	Porcentaje de grasa corporal (%)
<18.5	Bajo peso	H: <14 M: <15
18.5 – 24.9	Peso saludable	H: 14-17 M: 15-24.9
25 -29.9	Sobrepeso	H: 18-24.9 M: 25-29.9
30 – 34.9	Obesidad clase 1	H: 25-34.9
35 – 39.9	Obesidad clase 2	M: 30-39.9
40 – 49.9	Obesidad clase 3 u obesidad mórbida	H: 35-39.9 M: 40-44.9
≥ 50	Obesidad clase 4 o Superobesidad	H: ≥ 40 M: ≥ 45

Fuente: WHO, 1995; Okorodudu y cols., 2010; Fried y cols., 2014.
Abreviaturas: H: Hombre, M: Mujer

II.1. Obesidad y estado inmunológico.

II.1.1. Bases del proceso inflamatorio.

La palabra “inflamación” deriva del término del latín *inflammatio* que significa “encender o hacer fuego”, también se define con el sufijo de *itis* que nos indica una respuesta inespecífica del cuerpo humano frente a las agresiones. Por tanto, la inflamación es la forma en cómo se manifiestan muchas enfermedades. La inflamación ocurre en los tejidos conectivos vascularizados y es generada por agentes inflamatorios como: bacterias, virus, parásitos, hongos, células necróticas (que liberan moléculas como ácido úrico, adenin difosfato [ADP], ácido desoxirribonucleico [ADN], etc.), radiaciones (rayos UV), frío, calor, venenos, toxinas, lesiones físicas (golpes, cortaduras, quemaduras, etc.), cuerpos extraños, isquemia, entre otros. Estos agentes inflamatorios activan leucocitos y moléculas mediadoras de la inflamación como: 1) Moléculas lipídicas: prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos (derivadas del ácido araquidónico de grasas poliinsaturadas) y factor activador de plaquetas. 2) Proteínas: citocinas, quininas, factores de crecimiento, interleucinas, anticuerpos, moléculas del complemento, proteínas de fase aguda y neuropéptidos. 3) aminoácidos modificados: aminos vasoactivas (histamina y serotonina), L-arginina (precursor de óxido nítrico) y radicales libres de oxígeno. Estos mediadores proveen de información específicas para las células que tiene receptores para ellas. La inflamación tiene el objetivo de aislar y destruir al agente dañino, y después reparar el tejido u órgano dañado. Sin embargo, las consecuencias de la inflamación es que a veces la defensa no solo se dirige hacia agentes dañinos, sino a otros tejidos u órganos provocando también lesión en ellos (Mataix y de Pablo, 2008). Existen dos tipos de inflamación, la aguda (o clásica) y la crónica. La inflamación clásica posee 3 características esenciales que se observan en los tejidos afectados: 1) cambios hemodinámicos (aumento del flujo sanguíneo que causa rubor, aumento de la temperatura y después estasis), 2) alteración de la permeabilidad vascular (aumento de transcitosis, daño endotelial y exudado), 3) modificaciones en el conteo de leucocitos (principalmente polimorfonucleares, macrófagos, mastocitos y neutrófilos) y 4) reparación (principalmente mediada por macrófagos que producen moléculas derivadas del omega 3 [resolvinas y protectinas], antioxidantes y citocinas antiinflamatorias [TGF- β e IL-10]. La inflamación crónica sistémica de bajo grado que ocurre durante la obesidad, donde el tejido adiposo y otros tejidos diana de insulina presentan niveles altos de factores inflamatorios y células inmunes infiltradas, pero no muestran lesiones tisulares, alteraciones estructurales o pérdida en sus funciones primarias como ocurre en la respuesta inflamatoria clásica. Otras diferencias entre la inflamación aguda y crónica, es que la inflamación crónica es sistémica de bajo grado (como la MIAO) es de larga duración crónica (vs la clásica que se desarrolla con rapidez), afecta todo el sistema y los tejidos insulino-dependientes (vs la clásica que se localiza solo en el tejido dañado), principalmente se infiltran macrófagos y linfocitos T en el TA (vs la clásica que se infiltran también neutrófilos, eosinófilos, células asesinas naturales), las células inmunes son activadas principalmente por DAMPs metabólicos como ácidos grasos libres o LDL-c (vs la clásica que se activa también por PAMPs) (León-Pedroza y cols, 2015).

II.1.2 Inflamación de bajo grado asociada a la obesidad

El TA no es solo un reservorio pasivo de energía, es un tejido con actividad endocrinometabólica que contiene varios tipos de células, como: preadipocitos, adipocitos, fibroblastos, células endoteliales vasculares y varias células inmunológicas (Lee y cols., 2016; Liu y Nikolajczyk, 2019). La obesidad es producida por el exceso de TA, principalmente del tejido adiposo visceral (TAV), y dentro de este, se infiltran y activan células inmunológicas innatas y adaptativas (Scheithauer y cols., 2020; Zatterale y cols., 2020). Los mecanismos moleculares involucrados en la alteración del equilibrio inmunológico e inflamación a causa de la obesidad se describen a continuación. El exceso de TA se caracteriza por la hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos, esto provoca angiogénesis para suministrar nutrimentos y oxígeno al TA en expansión. Pero al haber una expansión rápida del TA, la demanda de oxígeno no se abastece en su totalidad, promoviendo la hipoxia local de los adipocitos (Rodríguez y cols., 2017) lo que conlleva al estrés metabólico, y a la activación y acumulación del factor inducido por hipoxia 1, por sus siglas en inglés *hypoxia-inducible factor 1* (HIF-1). En condiciones hipóxicas dentro del adipocito HIF-1 se vuelve estable para modular la expresión de genes relacionados con la angiogénesis, proliferación celular y supervivencia, autofagia, apoptosis y glucólisis (**Figura 1**). La falta de oxígeno y la hiperoxidación de ácidos grasos provoca en los adipocitos alteraciones funcionales que causa apoptosis o muerte de adipocitos hipertrofiados. Existen dos vías apoptóticas en la muerte de adipocitos, la vía intrínseca (liberación de citocromo C desde las mitocondrias al citosol) y la vía extrínseca (mediadas por receptores de muerte, principalmente TNF- α , controlada exclusivamente por caspasas). La activación de algunas caspasas conduce también a otras formas de muerte celular, como una morfológica y mecánicamente distinta de la apoptosis llamada “piroptosis” o muerte celular programada en la que la activación de CASP1 y CASP3/7 puede resultar no solo en la producción de citoquinas inflamatorias activadas sino también en la muerte celular rápida caracterizada por ruptura de la membrana plasmática y liberación de contenidos intracelulares proinflamatorios (Tinahones y cols, 2013). Por lo que la muerte de los adipocitos en personas con obesidad es un evento inicial clave de la inflamación crónica de baja intensidad y la generación de las comorbilidades, ya que los adipocitos moribundos liberan citoquinas proinflamatorias que atraen un gran número de macrófagos provenientes de la sangre los cuales se infiltran en el TAV (Canello y cols., 2005; O'Rourke y cols., 2011; Anderson y cols., 2013).

Los macrófagos en el TA en expansión rodean a los adipocitos necróticos [o apoptóticos que liberan patrones moleculares asociados a daños (DAMPs)] y crean estructuras en forma de corona con el fin de eliminarlos, el macrófago libera especies reactivas de oxígeno (EROs) lo que promueve la activación intracelular de su inflamasoma vía NLRP3 [un complejo de proteínas con actividad inflamatoria y apoptótica en respuesta a DAMPs (Swanson y cols., 2019) y produce la maduración y secreción de interleucina 18 (IL-18) e interleucina 1 beta (IL-1 β) ambas proinflamatorias y asociadas a la progresión de diversas enfermedades, incluidos los trastornos metabólicos (Shao y cols., 2015; Scheithauer y cols., 2020)] (**Figura 2**). Además, los macrófagos, al entrar en el ambiente hipóxico del TA producen mayor acumulación de HIF-1 α , lo que resulta en la conversión de su estado activo, es decir, los macrófagos se polarizan en macrófagos proinflamatorios (M1), aumentando su vida útil mediante la inhibición de la apoptosis, liberan citocinas proinflamatorias y EROs hacia el TA (Lee y cols., 2004), llegando a la periferia, por medio de la liberación de quimiocinas, interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que atraen otros linfocitos hacia el TA, lo que contribuye a amplificar la respuesta inflamatoria (Lee y cols., 2016; Scheithauer y cols., 2020). HIF-1 podría estar implicado en la expresión del factor de transcripción nuclear kappa en células B activadas (NF- κ B) ya que se ha reportado que NF- κ B es inducido por hipoxia (D'ignazio y Rocha, 2016), NF- κ B que es una familia de factores de transcripción donde sus subunidades pueden luego trasladarse al núcleo para activar genes de citocinas, quimiocinas o receptores de membrana que están implicados en la respuesta inmunitaria. NF- κ B provocando también la rápida proliferación de linfocitos T, linfocitos B, células asesinas naturales (NK) y células dendríticas, así como la síntesis de interleucina (IL-33) e IL-18 (**Figura 1**) (D'ignazio y cols., 2016).

A pesar de que los macrófagos son las células blancas más abundantes en el TA de personas con obesidad, los linfocitos T citotóxicos (CD8+), T cooperadores CD4+ (con perfil Th1) y linfocitos B, también contribuyen a modificar el número y el estado de activación de los macrófagos (Deiullis y cols., 2011; Esser y cols., 2014) principalmente mediante la liberación de interferón gama (INF- γ), TNF- α e IL-6 (Nishimura y cols., 2009). También la hipoxia crónica de adipocitos causa fibrosis y necrosis del TA (Liu y Nikolajczyk, 2019) lo que atrae a los monocitos quienes captan sus lípidos libres y secretan más citocinas y EROs hacia el TA (**Figura 2**) (Choe y cols., 2016). Al parecer también las células dendríticas dentro del TA tienen un papel en la MIAO ya que producen IL-6 que favorece el

reclutamiento de macrófagos (**Figura 1**). Los mastocitos a su vez median la infiltración de macrófagos y secretan histamina, citocinas y quimiocinas en el TA (D'Abbondanza y cols., 2019).

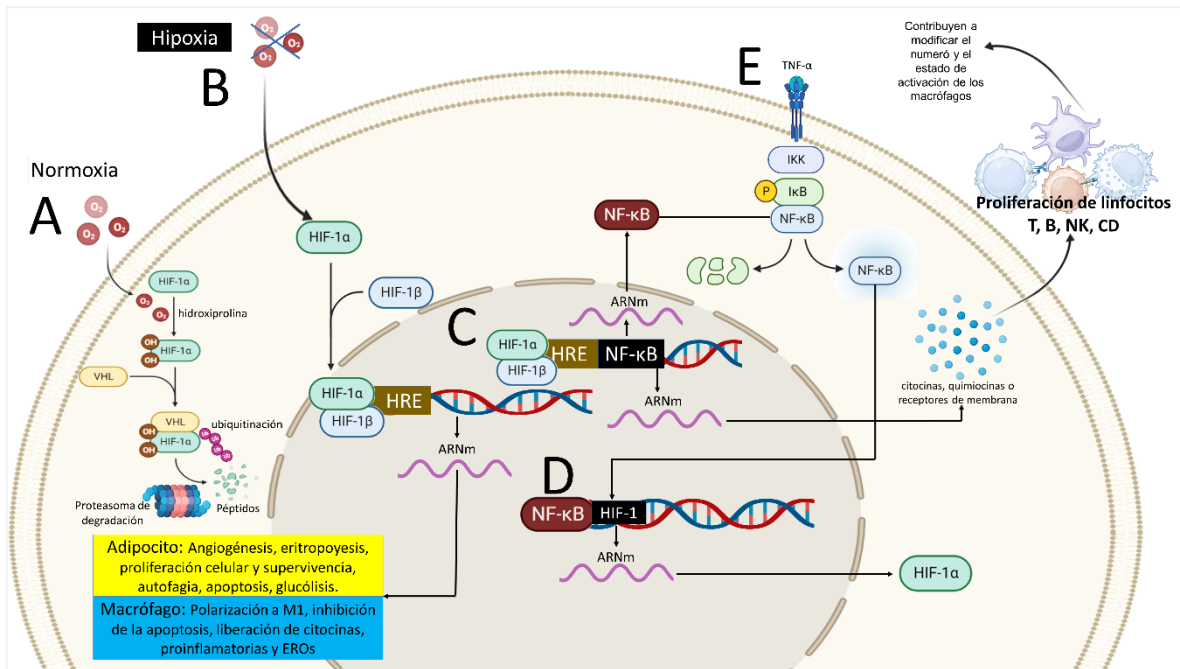


Figura 1. Mecanismos moleculares de hipoxia y su relación con la inflamación

(A) Normoxia del adipocito: HIF-1α se hidroxila en dos residuos de prolina. Luego se asocia con la proteína von Hippel-Lindau (VHL) y se marca con ubiquitina, lo que provoca su degradación mediante el proteosoma. **(B)** En condiciones hipóxicas en el adipocito y células inmunológicas dentro del TA, HIF-1α se transloca al núcleo celular y se asocia con HIF-1β. Este complejo luego se une a la región elemento de respuesta a hipoxia (HRE) del ADN, lo que da como resultado la transcripción de genes que están involucrados en una multitud de procesos, por ejemplo, en el adipocito promueve la angiogénesis, eritropoyesis, proliferación celular y supervivencia, autofagia, apoptosis, glucólisis y en el macrófago su polarización a M1, inhibición de la apoptosis, liberación de citocinas, proinflamatorias y EROs. **(C)** HIF-1α podría estar implicado en la expresión de genes que codifican a NF-κB (inducido por hipoxia) donde sus subunidades pueden luego trasladarse al núcleo para activar genes de citocinas, quimiocinas o receptores de membrana y provocar la rápida proliferación de linfocitos B, NK, células dendríticas y linfocitos T (CD8+ y CD4+) lo que contribuyen a modificar el número y el estado de activación de los macrófagos. **(D)** A su vez NF-κB regula la cantidad de HIF-1 en condiciones de hipoxia. **(E)** En el macrófago la presencia de un estímulo (como TNF-α secretado por adipocitos), el complejo de cinasas IκB (IKK) se activa y media la fosforilación de la proteína IκB, que la marca para su degradación proteosómica. Esta acción da como resultado la liberación de las subunidades NF-κB y la translocación al núcleo para activar los genes diana.

Figura modificada de D'Ignazio y cols., 2016. Fuente: Se construyó utilizando imágenes libres del software Biorender.

No obstante, por si solos los adipocitos en expansión son capaces secretar factores proinflamatorios y protrombóticos como: IL-1 β , IL-6, TNF α , leptina (adipocina), quimiocinas (León-Pedroza y cols., 2015), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF-1: citoquina que induce a las células madre hematopoyéticas a diferenciarse a macrófagos u otros tipos celulares relacionados), proteína quimio atrayente de monocitos y macrófagos (MCP-1 o CCL2), proteína C reactiva (CRP: por sus siglas en inglés *c-reactive protein*), factor tisular VII e inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), todas moléculas proinflamatorias. Lo que promueve la diferenciación y supervivencia de los macrófagos y una mayor afluencia de monocitos y otros derivados de la médula ósea al TA (Liu y Nikolajczyk, 2019; Leocádio y cols., 2020; Zatterale y cols., 2020).

Otros mecanismos involucrados en la MIAO son: **1)** los ácidos grasos saturados que liberan los adipocitos apoptóticos, que son definidos como DAMPs, los cuales promueven la activación inflamatoria de los macrófagos, mediada por la unión indirecta al receptor tipo Tol 4 (TLR4) y receptor tipo Tol 2 (TLR2) lo que resulta en la activación de NF- κ B y c-JUN cinasa N-terminal (JNK), lo que genera la secreción de más citocinas proinflamatorias como IL-1 β , MCP-1, TNF- α . **2)** Probablemente la hipoxia y la hipertrofia adipocitaria cause también una disfunción mitocondrial en el adipocito que contribuye a la acumulación de ácidos grasos intracelulares y sus metabolitos (como acil-CoA graso y diacilgliceroles) lo que da como resultado la lipoperoxidación que provoca estrés oxidativo celular caracterizado por un aumento de EROs [ión superóxido (O₂⁻) y óxido nítrico (ON)] lo que lleva a reclutar un gran número de células inmunes de la periferia hacia el TA y elevando los niveles de TNF- α , leptina, así como disminuyendo los niveles de IL-10 y adiponectina, estas dos últimas, moléculas antiinflamatorias (León-Pedroza y cols., 2015) (**Figura 2**).

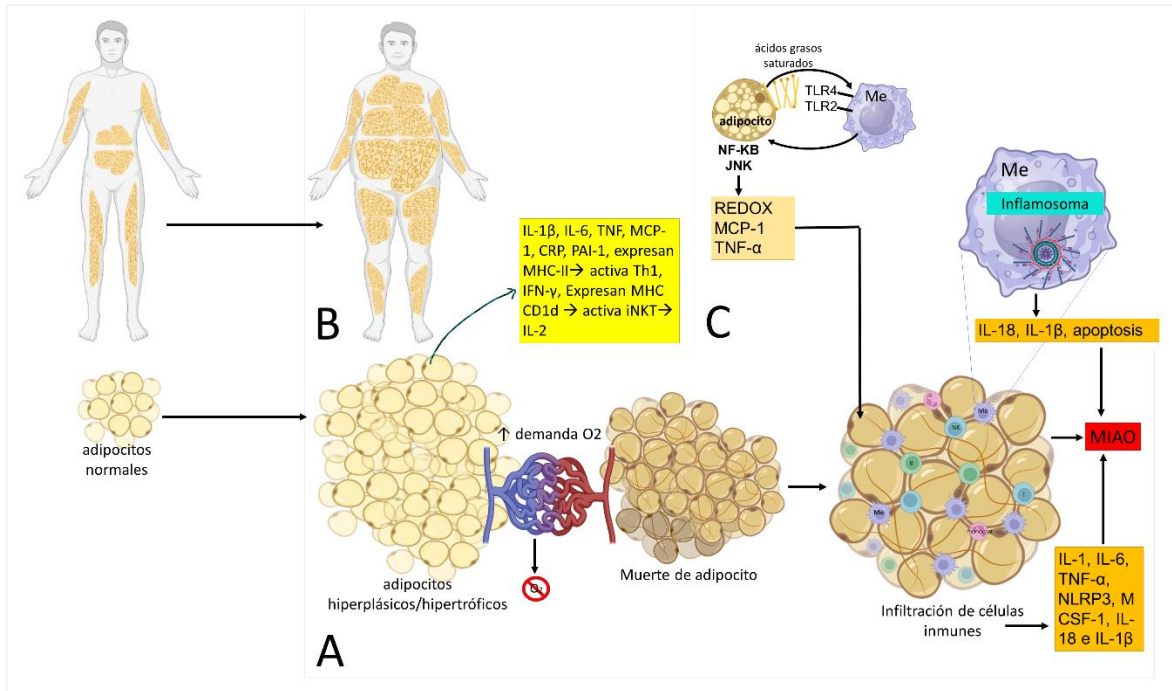


Figura 2. Mecanismos de la inflamación inducida por obesidad.

(A) Fisiopatología de la hipertrofia e hiperplasia de adipocitos. **(B)** Adipocitos como células proinflamatorias. **(C)** Lipoperoxidación.

Abreviaciones: ↑: aumento, IL: interleucina 1, IL-1β: interleucina 1 beta, IL-6: interleucina 6, IL-18: interleucina 18, TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa, MCP-1: proteína quimio atrayente de monocitos y macrófagos o CCL2; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, MHC-II: complejo principal de histocompatibilidad clase 2, Th1: Linfocitos T cooperadores de la serie 1, IFN-γ: interferón gamma, MHC CD1d: complejo principal de histocompatibilidad CD1d no tradicional, iNKT: células T asesinas naturales invariantes, IL-2: Interleucina 2, NF-κB: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas, JNK: c-JUN cinasa N-terminal, TLR4: receptor tipo Tol 4, TLR2: receptor tipo Tol 2, REDOX: reacciones oxido-reducción (Estrés oxidativo), MIAO: Metainflamación asociada a la obesidad, NLRP3: marcador intracelular de proteínas, M-CSF-1: factor estimulante de colonias de macrófagos. Fuente: Se construyó utilizando imágenes libres del software Biorender.

II.2. La inflamación del tejido adiposo genera resistencia a la insulina.

La exposición a muchos estímulos inflamatorios, como la hipertrofia de adipocitos, la secreción de citocinas proinflamatorias por las células inmunes infiltradas en el TA y la acumulación de ácidos grasos saturados libres, activan vías de señalización mediadas por JNK e inhibidor de cinasa kappa B (IKK) en células adiposas y células diana de insulina (como miocitos y hepatocitos). Estas vías promueven la transcripción de genes que codifican proteínas proinflamatorias, las cuales inhiben al sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1) por fosforilación en serina-treonina, lo que produce resistencia a la insulina (RI), esto también con el fin de inhibir el consumo de glucosa por otros órganos y priorizarla para

el uso del sistema inmune durante la inflamación (Zatterale y cols., 2020). Por otro lado, se sabe que el aumento de TNF- α en el TA de personas con obesidad tiene un papel directo en la RI. La presencia de TNF- α produce la acción de vías intracelulares como NF- κ B que inhiben directamente la fosforilación del IRS-2, protein kinase B (AKT), GLUT-2 y GLUT-4 provocando resistencia a la insulina e hiperglicemia (Esser y cols., 2014). No obstante, las citocinas proinflamatorias provenientes de adipocitos y células inmunes del TA activan NF- κ B, el cual aumentan la expresión de genes para producir más citocinas como IL-6, TNF α , IFN- γ , factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), MCP-1, IL-1 β que después se transportan por el torrente sanguíneo provocando inflamación sistémica y otras enfermedades inflamatorias asociadas a la obesidad (Zatterale y cols., 2020).

El desarrollo de inflamación crónica sistémica, se caracteriza por una mayor infiltración de macrófagos proinflamatorios M1 que secretan citocinas dentro de los miocitos (Patsouris y cols., 2014). Y en el hígado, la obesidad conduce a una mayor infiltración y activación proinflamatoria de macrófagos: células de Kupffer (macrófagos hepáticos especializados residentes) y macrófagos hepáticos reclutados derivados de monocitos (Tencerova y cols., 2015) que producen la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7 (IGFBP7), que altera directamente la señalización del receptor de insulina en el hígado (Morgantini y cols., 2019) (**Figura 3**). También los macrófagos generan mediadores inflamatorios conduciendo a la RI y a la esteatosis hepática, al promover la lipogénesis y la biosíntesis de ceramidas tóxicas (Scheithauer y cols., 2020).

El aumento de la MIAO parece ser el factor principal que influye en el número de leucocitos en sangre. Por lo que los linfocitos totales y algunas subpoblaciones linfocitarias se incrementan en sangre periférica para amplificar la respuesta inflamatoria, convirtiéndose en pieza clave para el inicio de la inflamación crónica de bajo grado y la generación de comorbilidades asociadas a la obesidad (Gkrania-Klotsas y cols., 2010; Ryder y cols., 2014).

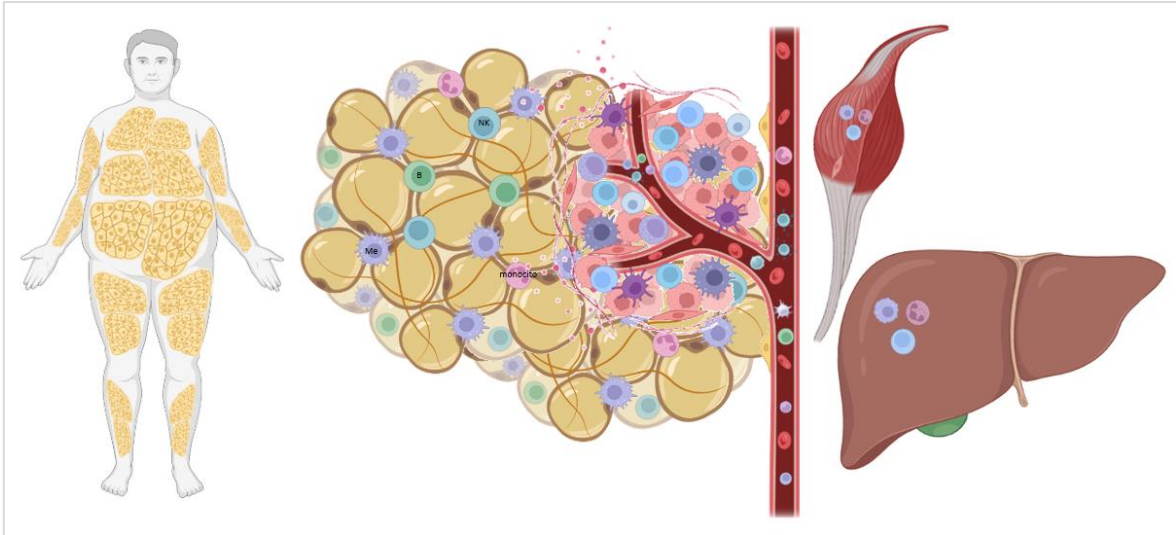


Figura 3. Amplificación de la respuesta inmune local a nivel sistémico.

La acumulación de energía en forma de triglicéridos que sufren los adipocitos propicia su hiperplasia e hipertrofia, lo que lleva a cambios estructurales del TA (principalmente en TAV) esto resulta en la infiltración y activación de poblaciones de leucocitos. Estas células inmunes y los propios adipocitos liberan citocinas que ocasionan daño a nivel local, principalmente RI. Una vez que estas citocinas logran llegar a la circulación sistémica son capaces de inflamar otros órganos como el músculo esquelético y el hígado, lo que favorece la RI sistémica, provocando alteración en el metabolismo energético, que inicialmente se manifiesta como SM y después como otras comorbilidades asociadas a la obesidad. Figura modificada de Rodríguez y cols., 2017. Fuente: Se construyó utilizando imágenes libres del software Biorender.

II.3. Generalidades de las células inmunológicas.

Los leucocitos o glóbulos blancos son células encargadas de la respuesta inmunológica. Se dividen según su estirpe celular provenientes de un precursor hematopoyético común. La línea mieloide que genera granulocitos, monocitos y macrófagos. La línea linfóide que genera linfocitos T (se originan en la médula ósea, pero maduran en el Timo), linfocitos B (se originan y maduran en la medula ósea), linfocitos NK y células linfoides innatas. Para caracterizar a los leucocitos fenotípicamente, se utilizan moléculas marcadoras presentes en la superficie de membrana celular denominados clúster de diferenciación (CD: por sus siglas en inglés *Cluster of Differentiation*), estas son reconocidas por anticuerpo que unen a regiones específicas. Los leucocitos trabajan de forma coordinada para desempeñar gran variedad de funciones y establecer respuestas que protegen al hospedero de agentes infecciosos o dañinos. Para comunicarse, las células inmunológicas secretan moléculas de

bajo peso molecular llamadas citocinas y según el tipo de citocina la respuesta inmunológica puede adaptarse para responder con especificidad, diversidad, tolerancia, memoria y/o especialización. La respuesta inmunológica se divide en innata y adaptativa. La respuesta celular innata está constituida por neutrófilos, células dendríticas, macrófagos, eosinófilos, basófilos, mastocitos y NK, quienes discriminan lo propio de lo no propio mediante receptores que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y DAMPs. La respuesta celular adaptativa está constituida por linfocitos T y B, y se caracteriza por el uso de receptores y/o anticuerpos ampliamente específicos (Pavón y cols., 2016).

A continuación, se describen algunas características y funciones de las células inmunológicas estudiadas en el presente trabajo (**Figura 4**):

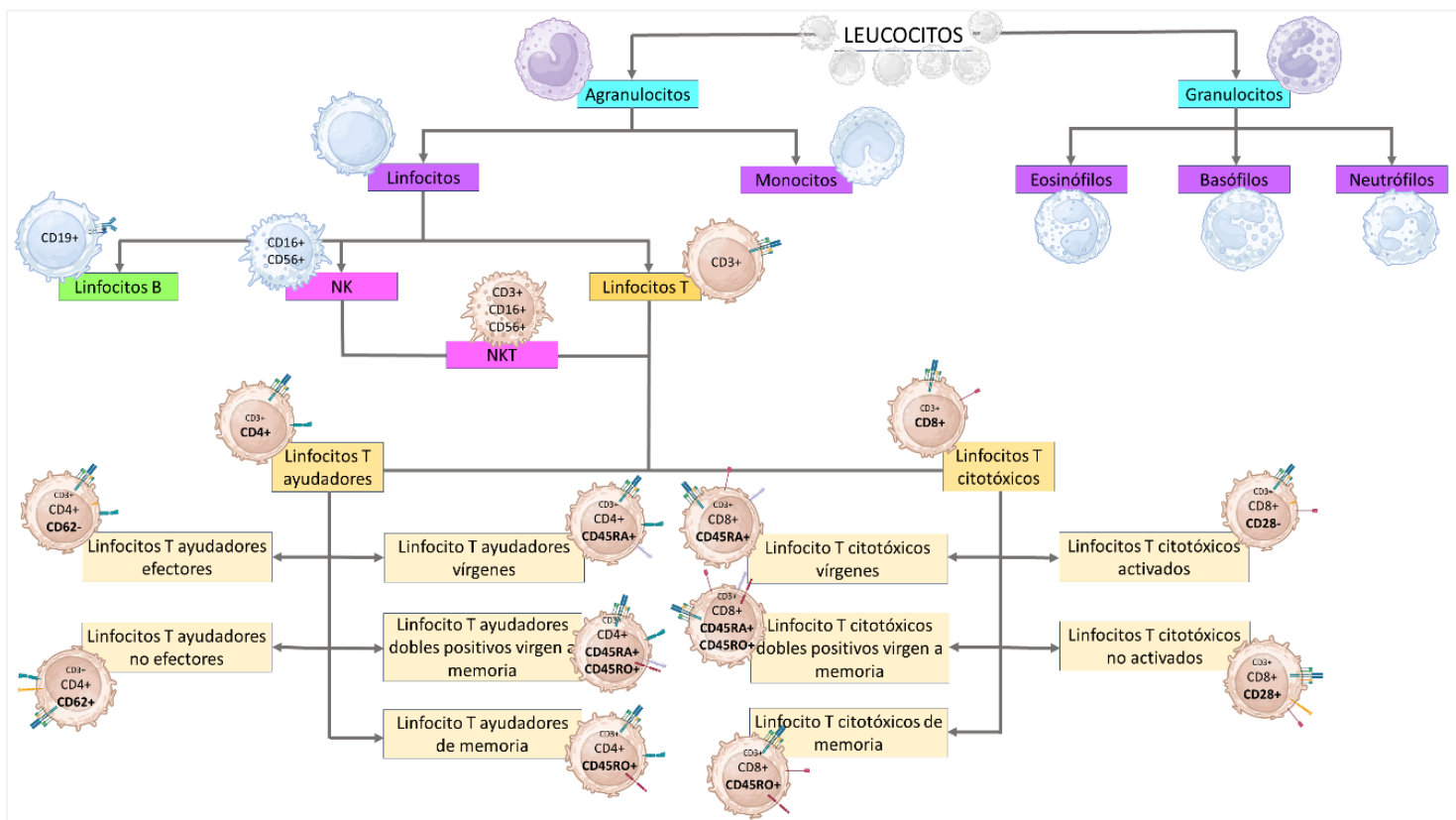


Figura 4. Clasificación de las células inmunológicas y sus clústeres de diferenciación característicos.

Figura modificada de Mataix y de Pablo, 2008. Fuente Se construyó utilizando imágenes libres del software Biorender.

Los **granulocitos** o leucocitos polimorfonucleares (PMN) tienen formas variables de núcleo y gránulos que contienen enzimas especializadas que son secretadas para destruir bacterias, hongos o parásitos. Se dividen en neutrófilos, eosinófilos y basófilos (Dvorkin y cols., 2011).

Los **monocitos** o leucocitos mononucleares son células inmaduras pero que, al alcanzar los tejidos por quimiotaxis, se diferencian en macrófagos móviles, llevando a cabo la fagocitosis de bacterias, material necrótico, u otras partículas extrañas (Mataix y de Pablo, 2008).

Los **linfocitos** se originan en la médula ósea y maduran en órganos linfoides primarios (médula ósea y timo) y se alojan en órganos secundarios (bazo, ganglios linfáticos y tejidos linfoides asociados a las mucosas), su función principal es la regulación de la respuesta inmunitaria adaptativa, reaccionando materiales extraños (microorganismos, virus, células tumorales o antígenos en general). Y se clasifican en T, B y NK (Dvorkin y cols., 2011):

- Los linfocitos T quienes expresan **CD3+**, un marcador transmembrana asociado al receptor de linfocitos T (TCR) (**Figura 5**). En la obesidad las citocinas que producen estas células impactan directamente sobre los macrófagos y adipocitos (Anderson y cols., 2013).

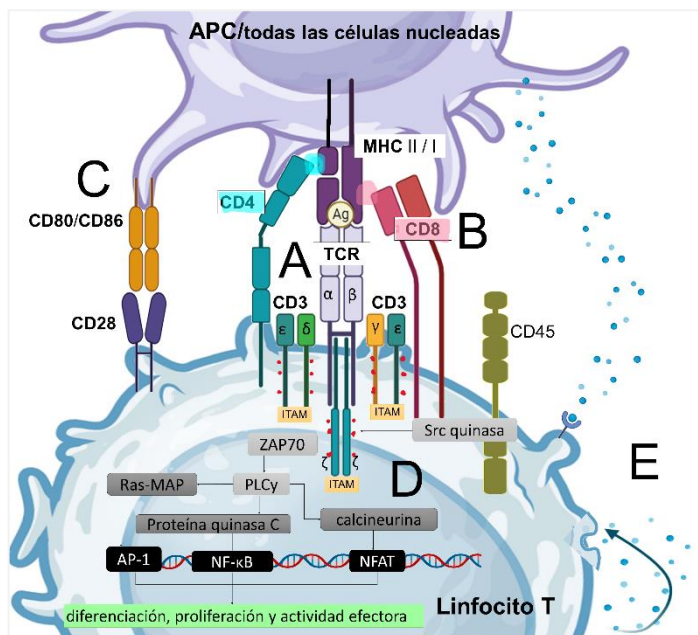


Figura 5. Complejo CD3-TCR inmunoreceptor, para la sinapsis inmunológica de linfocitos T. (A) TCR se une al MHC de la célula presentadora de antígeno (APC: por sus siglas en inglés *antigen-presenting cell*) quien presenta su antígeno afín (Ag) para ser reconocido. La asociación entre TCR-CD3 que está conformada por dos cadenas variables semejantes a las inmunoglobulinas (TCR α y TCR β , también hay TCR $\gamma\delta$). El TCR es el que reconoce específicamente al antígeno, pero para poder transducir señales dentro de la célula debe estar acoplado a moléculas accesorias co-estimuladoras como CD3, CD4/CD8, CD28, etc. CD3 tiene tres módulos de transducción de señalización diméricos (CD3 δ/ϵ , CD3 γ/ϵ y CD3 ζ/ζ o CD247). La porción intracelular de la cadena ζ está complementada por tres zonas fosforilables

CD4/CD8, CD28, etc. CD3 tiene tres módulos de transducción de señalización diméricos (CD3 δ/ϵ , CD3 γ/ϵ y CD3 ζ/ζ o CD247). La porción intracelular de la cadena ζ está complementada por tres zonas fosforilables

denominadas dominios ITAM (del inglés, *Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif*), la fosforilación de estas zonas ITAM propaga la señal intracelular proveniente del TCR. **(B)** Los correceptores ya sea CD4 o CD8 (que están asociados a tirosina quinasas de la familia Src, lck) también se unen a MHC II o I (respectivamente) [primera señal]. **(C)** CD28 (otra molécula co-estimuladora que incrementa la estabilidad de la interacción entre el linfocito T y la APC) se une a su ligando [CD80 o B7-1]/[CD86 o B7-2] (que proporciona una señal co-estimuladora positiva, promueve la activación y proliferación de la célula T). CD28 también se puede unir a CTLA-4 (que compite con CD80/CD86, pero proporciona una señal inhibitoria: no se activa e incluso puede entrar en anergia clonal) [segunda señal]. **(D)** CD45 (proteína tirosina fosfatasa que se encuentra en todos los leucocitos) desfosforila a Src quinasa por medio de su fosfatasa, y la activa. Después Src quinasa fosforila los ITAM dentro del complejo receptor (puntos rojos). La fosforilación de ITAM conduce al reclutamiento y activación de la quinasa Zap70 y al posterior reclutamiento de muchas otras moléculas de señalización entre ellas la activación de la enzima fosfolipasa C γ -1 (PLCy), que conduce a la activación de las tres vías de señalización principales: 1) vía de la quinasa Ras-MAP, 2) vía de la proteína quinasa C y 3) vía de la calcineurina. Estas vías culminan en la activación de los factores de transcripción NF- κ B, NFAT y AP-1, iniciando la transcripción genética para la diferenciación, proliferación y actividad efectora de las células T [segunda señal]. **(E)** Emisión de señales de citocinas que puede ser paracrina o autocrina [tercera señal]. Figura modificada de Whitacre y cols., 2012; Franco y cols., 2016. Fuente: Se construyó utilizando imágenes libres del software Biorender.

Touch y colaboradores (2017) clasifican a los linfocitos CD3+ en:

- Linfocitos T cooperadores además de expresar CD3+ en su superficie celular, también expresan **CD4+** y reconocen antígenos con MHC-II, son responsables de la inmunidad celular adaptativa al activar macrófagos, linfocitos B u otros linfocitos T mediante sus citocinas. Los linfocitos T cooperadores efectoros (**CD4+CD62-**), son una subclase de linfocitos T con funciones efectoras, participan en la activación de otras células inmunitarias, estimulan a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos, activan a los linfocitos citotóxicos y aumentan la actividad de los macrófagos. En la obesidad, la RI y el SM, los CD4+CD62- promueven la producción de citocinas proinflamatorias e influyen directamente en la inflamación asociada a la obesidad, especialmente la inflamación sistémica que causa numerosas comorbilidades (Liu y cols., 2022).
- Linfocitos T citotóxicos además de expresar CD3+ en su superficie celular, también expresan **CD8+** y reconocen antígenos con MHC-I, los efectoros (**CD8+CD28-**) tienen la capacidad de eliminar células infectadas mediante la secreción de granzimas, perforinas y otras proteínas coestimuladoras que se encuentran en su membrana. También participan en la activación de macrófagos y otros linfocitos. En el TAV de individuos con obesidad, la activación excesiva de estas células

contribuye a generar y perpetuar la inflamación crónica de bajo grado (Nishimura y cols., 2009; Schäfer y Zerneck, 2021).

Los linfocitos T CD4+ y CD8+ se pueden clasificar también en:

- Linfocitos T vírgenes además de expresar CD3+ y CD4+ o CD8+ en su superficie celular, también expresan **CD45RA+**. Son células maduras que se han diferenciado en la médula ósea y luego ha experimentado con éxito los procesos positivos y negativos de selección central en el timo. Estas a diferencia de las células T activadas o de memoria, no se han puesto en contacto con su antígeno afín en la periferia. Tienen la capacidad de responder a nuevos antígenos o patógenos que el sistema inmunitario aún no ha tenido contacto. Por lo que tener un número adecuado de estas células es esencial, para que el sistema inmunitario responda continuamente a patógenos desconocidos. Su número y diversidad representan el potencial de la inmunidad adquirida para detectar y responder a patógenos nuevos y a proteínas mutantes de células malignas. También expresan receptores funcionales de IL-7. En el estado inmaduro requieren IL-7 e IL-15 para sus mecanismos de supervivencia homeostáticos. Su activación depende crucialmente de niveles adecuados de calcitriol. Se mantienen dinámicas durante toda la vida mediante la producción de nuevas células por el timo, la renovación proliferativa de las células existentes y la pérdida por muerte o diferenciación (Pavón y cols., 2016).
- Linfocitos T de memoria además de expresar CD3+ y CD4+ o CD8+ en su superficie celular, también expresan **CD45RO+**. Se generan cuando las células vírgenes se encuentran con los antígenos presentados por las APC a través de MHC-II o MHC-I, y entonces se produce su activación inicial y expansión clonal. Su gran característica es su especificidad. Una vez diferenciadas, las células migran a los tejidos para trabajar en eliminar el factor agresor. Constituyen el principal factor al que se debe el éxito de la vacunación. La tasa de crecimiento de células efectoras y de memoria que se generan ante la presencia del antígeno está directamente relacionado con la frecuencia y duración de estimulación en el TCR. Con una estimulación corta durante la infección primaria se generan principalmente células efectoras, mientras que si este estímulo se repite o es más duradero (como sucede en la obesidad) se generan

células de memoria. Poseen una larga vida media (15 años en promedio) ya que expresan grandes cantidades de proteínas anti apoptóticas entre ellas IL-7 e IL-15 que bloquean la muerte celular programada. A lo largo de la vida el estar expuestos al mismo antígeno, estas células se acumulan aumentando su proporción comparada con la de células vírgenes (Dvorkin y cols., 2011). En el envejecimiento y la obesidad estas células aumentan significativamente (Rodríguez y cols., 2018; Rivera-Carranza y cols., 2023) y contribuyen a generar y perpetuar la inflamación crónica (Schäfer y Zerneck, 2021).

- Linfocitos T en transición virgen a memoria además de expresar CD3+ y CD4+ o CD8+ en su superficie celular, también expresan **CD45RA+CD45RO+**. Son linfocitos inmaduros dobles positivos que expresan CD45RA+ y CD45RO+ al mismo tiempo. Son células vírgenes que están teniendo contacto con su antígeno específico para convertirse en células de memoria. Sin embargo, si el estímulo no es lo suficiente o duradero, estas células pueden volver a células vírgenes. (Pavón y cols., 2016).

- Los linfocitos B, quienes expresan **CD19+** en su superficie celular, llevan a cabo la inmunidad adaptativa humoral mediante la síntesis y secreción de inmunoglobulinas (anticuerpos). Algunas también funcionan como APC por que absorben el antígeno a través de la endocitosis mediada por el receptor, lo degrada y lo presenta a las células T como piezas peptídicas en MHC-II en la membrana celular, esto propicia la activación, el crecimiento y la diferenciación de las células T. Las células B expresan su receptor (BCR) el cual permite que se una su antígeno específico, después reciben ayuda de una célula T para poder diferenciarse en una célula plasmática que secreta grandes cantidades de anticuerpos. Luego los anticuerpos actúan directamente contra el agente invasor sobre todo a través del sistema del complemento (Mataix y de Pablo, 2008). En la obesidad, los linfocitos B son de las primeras células inmunes en infiltrarse el TA, principalmente al TAV (Harmon y cols., 2016; Srikakulapu y McNamara, 2020). Se ha encontrado que en TA los linfocitos B producen mediadores proinflamatorios que regulan a los linfocitos T inflamatorios y a los M1 y secretan anticuerpos IgG autoinmunes específicos de adipocitos (Frasca y cols., 2018).

- Las células NK quienes expresan **CD16+CD56+** en su superficie celular, son una subpoblación de linfocitos que no presentan receptores para detectar específicamente antígenos y es por eso, que pertenecen a la inmunidad innata. Su función es destruir células infectadas principalmente por virus y células transformadas o tumorales (Mataix y de Pablo, 2008). En la obesidad la funcionalidad de las células NK se ve deteriorada (Bähr y cols., 2020).

II.3.1. Citometría de flujo para analizar las subpoblaciones linfocitarias

La citometría de flujo es una técnica que permite evaluar múltiples características físicas y funcionales de células, partículas o moléculas que se encuentran suspendidas en un fluido, en este caso se avalúan las células inmunológicas (de hasta 20 micrómetros), mediante la separación celular en distintas subpoblaciones de interés. Esta separación se hace mediante la caracterización del tamaño de las células determinado por la dispersión frontal de la luz (FSC: por sus siglas en inglés *forward scatter*) que se capta por medio de la sombra que se proyecta en los detectores de laser en el citómetro; y la complejidad o granularidad del citoplasma y/o presencia de anticuerpos en la superficie de su membrana, por medio de la dispersión lateral de la luz (SSC: por sus siglas en inglés *side scatter*). Existen 3 fases en el análisis por citometría de flujo (British Society for Immunology, 2023):

1. Fase pre-analítica: es el procesamiento de la muestra, en este caso la obtención de las células inmunológicas de la sangre periférica (conocida como tinción de células, que es el acoplado moléculas fluorescentes a los anticuerpos de las células inmunes) (**Figura 6A**).
2. Fase analítica: La tecnología por la cual la citometría de flujo logra el inmunofenotipaje es por medio de 3 sistemas (**Figura 6B**):
 - Sistema de fluidos: Compuesto por mangueras y líquidos (fluido principal normosmolar en este caso FACSFlow™ para lograr un flujo laminar) que logra que las células (o eventos) se desplacen con facilidad una a una por medio de un canal de pequeño calibre, e interaccionen con el láser (punto de interrogación).
 - Sistema óptico: Genera datos en forma de luz a partir de las células. Está compuesto de láseres, espejos y detectores que cuando pasan las células por el canal, captan la longitud de onda con FSC o SSC y/o la fluorescencia asociada a las células que han sido previamente marcadas con anticuerpos monoclonales

específicos ligados a fluorocromos (también llamados fluoróforos que son moléculas capaces de absorber energía [radiación] de una longitud de onda específica o color, excitarse por medio del láser, y después volver a emitir esa energía en forma de fotones pero a una longitud de onda mayor) lo que ayuda a detectar más efectivamente los subtipos celulares de interés, por ejemplo: anti-CD3 (que es el anticuerpo monoclonal para detectar CD3) con FITC (isotiocianato de fluoresceína, que es el fluorocromo). En el punto de interrogación el láser al detectar la fluorescencia y las propiedades de dispersión de la luz envía estas señales de longitud de onda primero a un filtro (que permite pasar cierto tipo de longitud de onda y/o cierto fluorocromo), después a un fotomultiplicador (que amplifica la señal del láser) y por último a un detector óptico (que detecta la luz que se genera de la interacción del láser y la célula y la convierte en una señal eléctrica y después en datos computacionales.

Se puede obtener más información y hacer un análisis más fino a partir de la tinción de células con múltiples marcadores antigénicos, e identificar varias señales de fluorescencia a distintas longitudes de onda, utilizando un mismo rayo láser, por ejemplo, para identificar linfocitos T cooperadores vírgenes y de memoria se puede utilizar un panel de anticuerpos monoclonales con una especificidad deseada conjugados o asociados con distintos fluorocromos, por ejemplo: FITC-anti-CD45RA/PE-anti-CD45RO/PerCP-anti-CD4/APC-anti-CD3; donde: antiCD45RA, antiCD45RO, anti-CD4 y anti-CD3 son los anticuerpos y PE (ficoeritrina), PerCP (proteína de clorofila de peridina) y APC (alofococianina) son los fluorocromos.

- Sistema electrónico o informático: Compuesto por una unidad de procesamiento que convierte estas señales ópticas a señales electrónicas y después a datos que se pueden leer en una computadora por medio de un software. Los datos computacionales que genera el citómetro se guardan en archivos FSC (ejemplo: muestra1.fsc).
3. Fase post-analítica: Consiste en la interpretación de los datos computacionales generados en la fase analítica. Es decir, se lleva a cabo la delimitación de las regiones para con ello discriminar entre las poblaciones de células inmunes de interés y así determinar la proporción de los inmunofenotipos. El software nos genera dos tipos de graficas: histogramas y *dot plots* (graficas de puntos). En los histogramas en el eje vertical (eje y) se puede ver el número de eventos (número de células) y en el horizontal (eje x) la intensidad de la señal (el tamaño relativo de las células FSC), en este ultimo

las células más pequeñas tienden a colocarse hacia la izquierda y las células más grandes hacia la derecha. En las gráficas de puntos se puede analizar 2 o más variables al mismo tiempo. En el eje horizontal se observa el tamaño de la célula FSC y en el eje vertical la complejidad SSC. Por lo que las células más grandes y complejas (como los granulocitos) se van a agrupar a la derecha en el eje horizontal y hacia arriba en el eje vertical. Para discriminar simultáneamente más subpoblaciones (a las que se les marco con anticuerpos y fluorocromos) se pueden generar ventanas (o *gates*) que crean más graficas en las que ahora se analiza la intensidad de fluorescencia de cierto tipo celular. Al final, con ello se puede saber el tipo y la frecuencia de las subpoblaciones celulares estudiadas (**Figura 6C**).

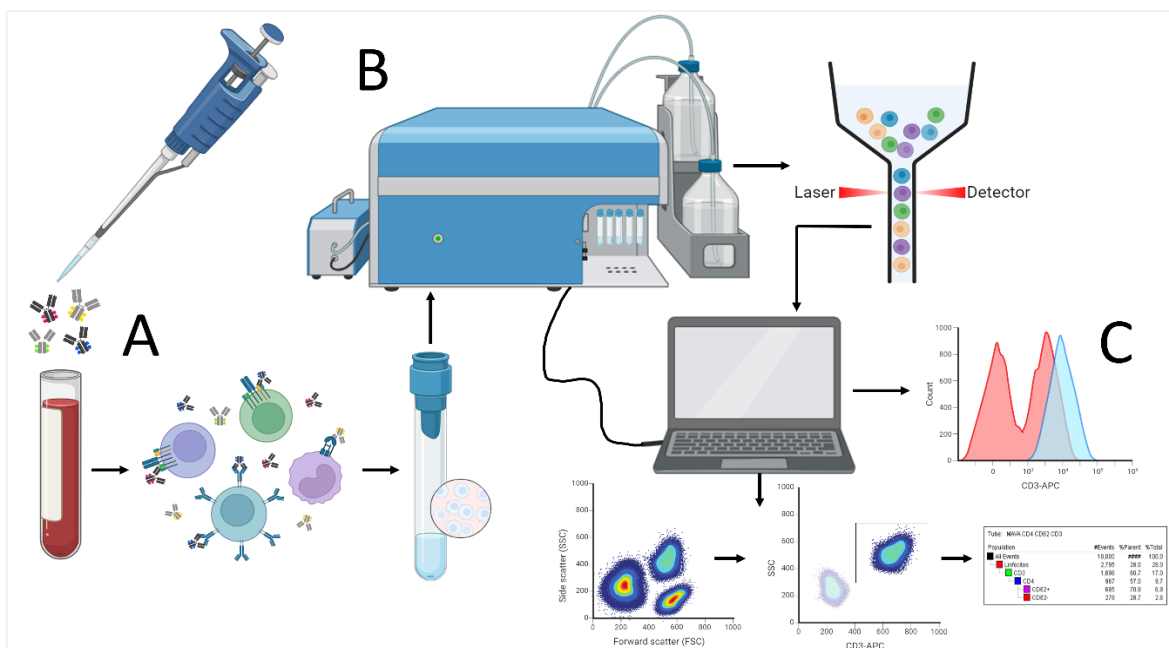


Figura 6. Técnica de citometría de flujo para el análisis de subpoblaciones linfocitarias.

(A) Fase pre-analítica, (B) Fase analítica y (C) Fase post-analítica de la citometría de flujo. Figura modificada de British Society for Immunology, 2023. Fuente: Se construyó utilizando imágenes libres del software Biorender.

ANTECEDENTES

II.4. Características inmunológicas y metabólicas en individuos con obesidad.

Con relación a las alteraciones inmunológicas causadas por la obesidad, O'Rourke y cols. (2005) observaron que en personas con obesidad existe un aumento en el porcentaje de linfocitos T CD3+, CD4+, una disminución de CD8+, así como una alteración en la expresión de CD95 en células T CD8+ en individuos con obesidad comparados con individuos con normopeso. Simar y cols. (2014), en cambio encontraron un aumento del porcentaje de linfocitos T CD8+ activos, células B, disminución de monocitos y NK en personas con obesidad. Mauro y cols. (2017), observaron incremento aumento en el porcentaje de linfocitos totales y células de memoria y disminución de células vírgenes en individuos con obesidad comparados con normopeso. Rodríguez y cols. (2018), percibieron un aumento en el porcentaje de IMC, GV, glicemia, lipemia y células T CD4+ de memoria, así como una disminución de linfocitos totales en individuos con obesidad y GV aumentada. También observaron que en pacientes con SM la GV y la masa musculo esquelética se asociaban negativamente con monocitos y células NK. En contraste, Jongbloed y cols. (2019) reportaron aumento de porcentajes y números absolutos linfocitos T vírgenes, además de desgaste del receptor de linfocito T y aumento en la diferenciación acelerada de células T en pacientes con obesidad y SM. Por otro lado, Van der Weerd y cols. (2012), encontraron un aumento en linfocitos TCD4+, vírgenes y de memoria comparado con personas con normopeso. Ballesteros-Pomar y cols. (2014), indicaron un aumento de linfocitos NK que se correlacionaba positivamente con HOMA-IR y el consumo de carbohidratos de la dieta en pacientes con obesidad severa y RI. Ryder y cols. (2014), señalan un aumento del conteo neutrófilos y linfocitos totales, estos últimos asociados positivamente al TAV (**Tabla 3**).

En varios estudios se han observado alteraciones en las subpoblaciones de células relacionadas con la respuesta inmunológica en diferentes poblaciones de individuos con obesidad por lo que en el presente estudio se indagará en dichas células tanto en porcentajes como en números absolutos en población adulta mexicana.

II.5. La cirugía bariátrica como tratamiento de la obesidad mórbida.

El tratamiento de la obesidad mórbida implica el empleo de un plan de alimentación, ejercicio y manejo conductual. En algunos casos el tratamiento con medicamentos para perder peso puede ser efectivo a corto plazo, sin embargo, la cirugía bariátrica ofrece una mejor opción de tratamiento a largo plazo cuando los anteriores han fracasado (Rivera y cols., 2017). Dependiendo del grado de obesidad y de la severidad de los problemas cardiometabólicos que se presenten, la gastrectomía en manga o manga gástrica (LSG: por sus siglas en inglés *Laparoscopic Sleeve Gastrectomy*) (**Figura 7**) y el baipás gástrico en Y de Roux (LRYGB: por sus siglas en inglés *Laparoscopic Roux-en-Y gastric baipás*) (**Figura 8**) son procedimientos quirúrgicos bariátricos que facilitan la disminución del 50 al 70% del exceso de peso corporal y de la masa grasa. Los criterios de selección para candidatos a cirugía bariátrica se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Criterios generales para la elección de candidatos a cirugía bariátrica.

Indicaciones	Contraindicaciones
Edad de 18 a 64 años con IMC \geq 40 kg/m ² sin problemas médicos coexistentes	Edad \geq 65. Ya que existe un riesgo elevado de morbimortalidad posquirúrgica.
IMC \geq 35 kg/m ² que presentan enfermedades asociadas a la obesidad como SM, DM2, HAS, ECV, MAFLD, SAHOS, SHO, ERGE, entre otras.	Con enfermedades que tienen un riesgo significativamente alto de mortalidad y que deben esperar profundas mejoras.
No se ha alcanzado el peso mínimo requerido para la cirugía o no se ha logrado bajar de peso o mantener la pérdida de peso a largo plazo, a pesar de una adecuada adherencia al tratamiento conservador integral no quirúrgico dentro de un programa.	Con dependencia y abuso de alcohol, tabaco y drogas. O que son incapaces de cuidar por sí mismos y que no tienen ningún apoyo familiar largo plazo.
Con las clasificaciones anteriores que se encuentran dentro de un programa de tratamiento conservador para la pérdida de peso y que han presentado una pérdida ponderal sustancial, pero que comienzan a reganar peso.	Problemas psicológicos graves o enfermedades psiquiátricas como trastornos psicóticos, depresión severa, esquizofrenia, trastorno de la personalidad, trastorno de la conducta alimentaria.
Abreviaciones: SHO: síndrome de hipoventilación asociado a la obesidad, SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño, HAS: hipertensión arterial sistémica, ECV: enfermedades cardiovasculares, MAFLD: enfermedad de hígado graso asociado a la disfunción metabólica, ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico, SM: síndrome metabólico, DM2: diabetes mellitus tipo 2.	No se comprende la naturaleza de la cirugía bariátrica, así como las medidas necesarias en el cambio de estilo de vida para toda la vida y que no tienen expectativas y/o metas realistas sobre la pérdida de peso.
Fuente: Adaptado de Fried y cols., 2014; Mechanick y cols., 2020; Ettinger y cols., 2020; Academy of Nutrition and Dietetics, 2021.	Incapacidad de apegarse a un seguimiento médico integral para la pérdida de peso preoperatorio por tiempo prolongado.

Además, la cirugía bariátrica conduce a una disminución de la ingestión-absorción de nutrientes y proporciona mejoras metabólicas, no solo debido a la pérdida de peso, sino a factores que modifican la secreción de las hormonas intestinales, los ácidos biliares, las moléculas del sistema nervioso y a la función inmunitaria (Liu y cols., 2018; Paganelli y cols., 2019).

Se denomina “cirugía bariátrica”, término griego *baros* (peso) y *iatrein* (tratamiento). Las técnicas de cirugía bariátrica son de 3 tipos: técnicas restrictivas, técnicas malabsortivas y técnicas mixtas (restrictivo-malabsortivas). Las técnicas restrictivas reducen el volumen del estómago, induciendo la pérdida de peso por disminución de la ingestión de alimentos. Las técnicas malabsortivas provocan una malabsorción de nutrientes, eliminándose por las heces, esto se debe por la derivación de las áreas absortivas y secretoras del estómago e intestino delgado. Las técnicas mixtas combinan procedimientos de restricción y de malabsorción (Ettinger y cols., 2020).

Figura 7. Gastrectomía en manga por laparoscopia.

Técnica bariátrica restrictiva que consiste en una gastrectomía vertical con conservación del píloro, dejando un remanente de estómago de aproximadamente 80 a 150 mL de capacidad. Fuente: Modificada de Buchwald y cols., 2009.

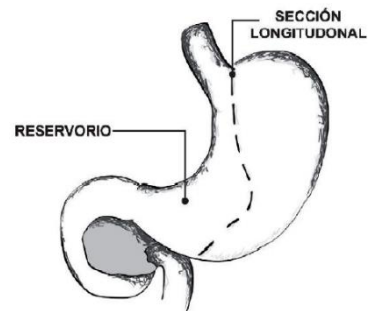


Figura 8. Bypass gástrico en Y de Roux por laparoscopia.

Técnica bariátrica mixta, que consiste en seccionar al estómago creando un pequeño reservorio gástrico. El fondo y el antro del estómago, así como el píloro, todo el duodeno y parte del yeyuno proximal se desconectan de su función normal. Para restablecer el tránsito intestinal, el reservorio gástrico se conecta a un asa alimentaria (Y de Roux). La parte desconectada de su función se conectan desde el yeyuno proximal a la parte media del intestino delgado, para permitir que el ácido clorhídrico y las secreciones biliopancreáticas continúen su tránsito habitual a través del asa biliopancreática. Fuente: Modificada de Buchwald y cols., 2009.

II.5.1 Cambios inmunometabólicos en individuos sometidos a cirugía bariátrica.

Estudios hechos en humanos con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica observaron que después de los 3, 6 meses y 1 año del LRYGB hay una disminución significativa de la composición corporal, metabólica e inmunológica: del peso corporal, de glucosa, triglicéridos, insulina y hemoglobina glicosilada (HbA1c) en sangre, así como disminución del índice de RI (HOMA-IR: por sus siglas en inglés *Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance*) y de los lipopolisacáridos (LPS, estos también debido al aumento de la permeabilidad intestinal ocasionada por la disbiosis de la microbiota intestinal de pacientes con obesidad o con un consumo alto de grasa en la dieta que contribuye a la MIAO) (Ghoshal y cols., 2009). También se ha reportado disminución de otras moléculas proinflamatorias como PAI-1, molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1), TNF- α , resistina, leptina, IL-6, IL-1, proteína A9 de unión a calcio s100 (S100A8/A9, MRP-8 o colgranulina B) y de la expresión de NF- κ B, TLR4, TLR2, receptor de membrana CD14, matriz metalopeptidasa 9 (MMP-9) y MCP-1 (Monte y cols., 2012; Lindegaard y cols., 2015; Netto y cols., 2015; Cunha y cols., 2016; Zhang y cols., 2016; Lylloff y cols., 2017; Schmatz y cols., 2017; Askarpour y cols., 2019). También se ha observado en pacientes sometidos a cirugía bariátrica disminución de la CRP, trombomodulina, del tiempo de protrombina, de la neopterinina y la lactoferrina, estos dos últimos reconocidos como biomarcadores de la inflamación endotelial (Aasbrenn y cols., 2019; Askarpour y cols., 2019; Rega-Kaun y cols., 2019). En el tejido adiposo subcutáneo (TAS) y TAV de estos pacientes se ha observado disminución de TNF- α , CRP, resistina, leptina, IL-12 y IL-8 (Montecucco y cols., 2015).

Por otro lado, se ha observado un aumento de inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM, de adiponectina, de interleucina 10 (IL-10), de interleucina 12 (IL-12) y de IL-8, lo que refleja la mejoría en la funcionalidad del sistema inmune (Lindegaard y cols., 2015; Netto y cols., 2015; Lylloff y cols., 2017; Schmatz y cols., 2017)

II.5.2. Cambios en la inmunidad celular en individuos sometidos a cirugía bariátrica.

Con relación a la inmunidad celular, Merhi y cols. (2009), observaron una relación inversa entre el cambio en ciertas células T (CD3+ y CD4+) y la cantidad de peso perdido. Además, una mayor pérdida de peso y disminución del IMC se asoció con un menor aumento en el porcentaje de linfocitos T en mujeres 3 meses después de LRYGB. Ballesteros-Pomar y

cols. (2014), refieren disminución de linfocitos T, NK, células B, TCD8+ principalmente en personas con RI 1 año después de la cirugía bariátrica (derivación biliopancreática). Zhang y cols. (2016), encontraron aumento en el porcentaje de linfocitos T CD3+, NKT y células B de memoria. Además, disminución de HbA1c, glucosa y aumento de IgG, IgA, IgM. Mejora de la función de los linfocitos cooperadores foliculares (Tfh) lo que produjo una disminución de la secreción de INF- γ , IL-2, interleucina 4 (IL-4) e interleucina 17 (IL-17) y aumento de la secreción de IL-10, que a su vez promovió el desarrollo de células B reguladoras (Breg) y la modulación de su muerte programada en personas con obesidad y DM2 1 año después de LRYGB. Por otro lado, Dai y cols. (2017), señalan disminución del porcentaje de células B productoras de IL-6 y de células T productoras de IL-17 y aumento en el porcentaje de células B reguladoras con un aumento en su producción de IL-10 y TGF- β que se asoció con la disminución del IMC y el porcentaje de grasa corporal después de LRYGB. Zhang y cols. (2021), encontraron disminución del porcentaje de linfocitos T con perfil Th17 y aumento de Treg. Los linfocitos Th1, Th17, Th2, Treg y células dendríticas se restauraron similar a los individuos con normopeso 6 meses después de LSG. Rizk y cols. (2021), reportan disminución del IMC, del porcentaje en sangre de linfocitos TCD4+, T de memoria efectores, IL-6, TNF- α , MCP-1 y aumento de Treg (aunque menor que los controles con normopeso), linfocitos T vírgenes y de memoria e IL-10, a 3 meses después de la LSG. Cunha y cols. (2016) observaron disminución de leucocitos y neutrófilos, del IMC y de HOMA-RI, 1 año después de LRYGB Y LSG. Por otra parte, Cuellar y cols. (2021), observaron disminución de IgG y del porcentaje de grasa corporal asociadas a la disminución de la actividad de células B, también disminución de HOMA-RI, LDL-c, CRP, IL-1 β , IL-12, IL-18, IFN- γ 6 meses después de LRYGB. Y Moulin y cols. (2011), exponen una mejoría en la actividad citotóxica de NK seis meses después de LRYGB (**Tabla 3**).

Como se describe arriba, existen diferencias entre los cambios encontrados en las subpoblaciones linfocitarias en los individuos sometidos a cirugía bariátrica. Por lo que, en el presente estudio, se indaga en dichas células tanto en porcentajes como en números absolutos en población adulta mexicana sometida a cirugía bariátrica.

Tabla 3. Estudios hechos en humanos donde observan los cambios inmunometabólicos en individuos con obesidad.

Personas con obesidad	Personas sometidas a cirugía bariátrica		
↑ TCD3+, TCD4+, ↓TCD8+ (%)	O'Rourke y cols. (2005)	↓ TCD4+, ↓IMC ↔ ↑ TCD3+ yTCD4+ (%)	Merhi y cols. (2009)
↑ TCD4+, vírgenes y memoria (cel/μl)	Van der Weerd y cols. (2012)	mejoría actividad citotóxica de NK	Moulin y cols. (2011)
↑ TCD8+ activos, B ↓ monocitos, NK (%)	Simar y cols. (2014)	↓ LT, NK, B, TCD8+ (% y cel/μl)	Ballesteros-Pomar y cols. (2014)
↑ NK ↔ ↑ HOMA-IR, ↑ consumo HCO, obesidad severa y RI (cel/μl)	Ballesteros y cols. (2014)	↓TCD4+ (%)	Fathy and Morshed (2014)
↑ neutrófilos, ↑ LT ↔ TAV (cel/μl)	Ryder y cols., (2014)	↑ TCD3+, NKT, B de memoria, IgG, IgA, IgM. Mejora función Tfh→↓ INF-γ, IL-2, IL-4, IL-17 ↑ IL-10 → ↑ Breg (%)	Zhang y cols. (2016)
↑ LT, T memoria, ↓ células vírgenes (%)	Mauro y cols. (2017)	↓leucocitos, neutrófilos	Cunha y cols. (2016)
↑ TCD4+, TCD8+, NK, B (cel/μl)	Magrone y cols., (2017)	↓ B (productoras de IL-6), T (productoras de IL-17), ↑ Breg→ ↑IL-10, TGF-β ↔ ↓IMC, GCT (%)	Dai y cols. (2017)
↑ TCD4+ memoria, ↓ LT ↑ SM, GV y MM ↔ ↓ monocitos, NK (%)	Rodríguez y cols. (2018)	↓ Th17 ↑ Treg. Th1, Th17, Th2, Treg, CD se restauraron similar a los individuos con normopeso (%)	Zhang y cols. (2021)
↑ T vírgenes, desgaste TCR, diferenciación de T (% y cel/μl)	Jongbloed y cols. (2019)	↓ TCD4+, T memoria efectoras, ↑ Treg, T vírgenes y memoria (%)	Rizk y cols. (2021)
Abreviaturas: ↑: aumento; ↓: disminución; ↔: asociación, HOMA-IR: Índice de resistencia a la insulina; HCO: Hidratos de carbono; RI: resistencia a la insulina; LT: linfocitos totales; SM: síndrome metabólico; GV: grasa visceral; MM: masa muscular; TLR: receptor de linfocito T; IMC: índice de masa corporal; Ig: inmunoglobulina; Tfh: Linfocitos T cooperadores foliculares; INF-γ: Interferón gama; TGF-β: factor de crecimiento transformante beta; Breg: células B reguladoras; IL: interleucina; GCT: grasa corporal total; CD: células dendríticas; cel/μl: células sobre microlitro.		↓actividad de células B ↔ ↓ IgG y GCT	Cuellar y cols. (2021)
		↓T vírgenes, TCD8+ ↔ ↓SM, ↓ producción tímica de células T ↔ ↓peso (% y cel/μl)	Jongbloed y cols., (2019)

En relación con las diferencias inmunometabólicas entre LRYGB y LSG, se ha observado que el LRYGB provoca mayor pérdida de peso, de grasa corporal, cambios metabólicos (control glicémico, disminución de HbA1c) e inmunológicos (en inmunidad celular como en citocinas y otras moléculas inflamatorias), por lo que se señala que disminuye más el

proceso de inflamación, comparado con la LSG (Merhi y cols., 2009; Cunha y cols., 2016; Shoar y cols., 2021). Sin embargo, existen estudios que también refieren que no se observaron diferencias significativas entre los dos procedimientos (Peterli y cols., 2009; Woelnerhanssen y cols., 2011; Lautenbach y cols., 2021). Por estos antecedentes en el presente estudio también se indagará en las diferencias inmunometabólicas comparando las dos técnicas quirúrgicas LRYGB vs LSG (**Tabla 4**).

Tabla 4. Estudios hechos en humanos donde comparan diferencias inmunometabólicas en bypass y manga gástrica.

Personas con LRYGB	Personas con LSG	
Mejor control glucémico (secreción de insulina y GLP-1)	Sin diferencias significativas después de los 3 meses de cirugía.	Petereli y cols., (2009)
Mayor: ↓monocitos, ↑ pérdida peso y GCT (% y cel/μl)		Cunha y cols.,(2016)
Sin diferencias significativas en marcadores inflamatorios.		Lautenbac y cols., (2021)
Sin diferencias significativas en peso, HOMA-IR, perfil de lípidos, leptina, adiponectina.		Woelnerhanssen y cols., (2011)

Abreviaturas: ↑: aumento; HOMA-IR: Índice de resistencia a la insulina; GCT: grasa corporal total; GLP-1:péptido similar al glucagón 1; cel/μl: células sobre microlitro.

JUSTIFICACIÓN

La obesidad es considerada un estado de inflamación crónica de baja intensidad que altera el equilibrio de las células inmunes, las cuales participan activamente en perpetuar esta inflamación crónica. Por tanto, la presencia de estas células está contribuyendo en parte, a generar las alteraciones metabólicas que causan las enfermedades asociadas a la obesidad, que aumentan la morbimortalidad y disminuyen la calidad de vida de la población. Se considera importante indagar en las variaciones en la proporción y conteo de las células inmunológicas en los diferentes grados de obesidad. Con ello, también se pretende detectar que subpoblaciones de leucocitos específicos se están asociando con el mejoramiento o el empeoramiento metabólico en la obesidad y esto nos ayude a obtener propuestas de nuevos marcadores inmunometabólicos que puedan ser de utilidad clínica para el

diagnóstico y seguimiento de salud de los pacientes con obesidad. Así como continuar ahondando en la investigación enfocada a entender la metainflamación asociada a la obesidad. Existe la necesidad de observar primero las características inmunometabólicas en población con obesidad para después observar si hay diferencias al perder peso. Se sabe que el tratamiento de las personas con obesidad mórbida se debe emplear un plan de alimentación, un plan de ejercicio, además del manejo conductual y en algunos casos, el tratamiento con medicamentos, en adición, la cirugía bariátrica ofrece una mejor opción de tratamiento en conjunto con las anteriores. Además, la cirugía bariátrica es un procedimiento que nos ayuda a observar a corto plazo los cambios inmunometabólicos derivados de la disminución del exceso de tejido adiposo, lo cual nos facilita el estudio en esta línea de investigación. Hay diferentes técnicas quirúrgicas bariátricas y en el presente estudio también se pretende hacer la comparación entre las dos más usadas en México (LRYGB vs LSG) para definir cuál de ellas proporciona mayores cambios inmunometabólicos y con ello contribuir a la decisión de qué intervención puede ser más favorable para tratar a los pacientes con obesidad mórbida.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre la inmunidad celular y las características metabólicas y clínicas que se dan entre individuos con obesidad e individuos sometidos a cirugía bariátrica?

HIPÓTESIS

Si la obesidad y la cirugía bariátrica modifica la inmunidad celular, así como los aspectos metabólicos y clínicos, entonces se encontrarán correlaciones significativas entre estas variables.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la correlación que existe entre los cambios en la inmunidad celular con los cambios metabólicos y clínicos de pacientes con obesidad y pacientes sometidos a cirugía bariátrica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir aspectos de la inmunidad celular, metabólicos y clínicos en individuos con diferentes grados de obesidad.
2. Correlacionar las características de la inmunidad celular con las características metabólicas y clínicas en los diferentes grados de obesidad.
3. Definir los cambios de la inmunidad celular, metabólicos y clínicos en individuos antes y después de la cirugía bariátrica.
4. Correlacionar los cambios en la inmunidad celular con los cambios metabólicos y clínicos en individuos sometidos a cirugía bariátrica.

Capítulo III. MATERIALES Y MÉTODOS

III.1. Diseño de estudio

Se hizo un estudio observacional, analítico, longitudinal y comparativo que se dividió en 2 grandes apartados: **1)** Un trabajo en sujetos con diferentes grados de obesidad y **2)** una investigación en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica. Se incluyeron 124 sujetos adultos de ambos sexos, como se señaló con diferentes grados de obesidad, pertenecientes principalmente a la Universidad Autónoma Metropolitana y de la Clínica de Obesidad del Hospital General Dr. Manuel Gea González; y para la segunda intervención fueron 50 pacientes adultos con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica, 30 individuos sometidos a LRYGB y 20 sometidos a LSG, del Hospital General Dr. Manuel Gea González de la Ciudad de México.

A los grupos de estudio se les realizó las siguientes medidas: **1)** la proporción y concentración en sangre periférica de células inmunológicas: leucocitos (monocitos, granulocitos y linfocitos totales), así como subpoblaciones linfocitarias (células NK, linfocitos B y linfocitos T (cooperadores, citotóxicos, vírgenes y de memoria). **2)** medidas antropométricas (peso, circunferencia de cintura) y de composición corporal (IMC, GCT, grasa visceral [GV] y masa libre de grasa [MLG]. **3)** pruebas bioquímicas en sangre (glucosa, insulina, HbA1c, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y CRP); y **4)** presión arterial (**Figura 9**). A la población quirúrgica se le midieron los datos anteriores en dos cortes (1 mes antes y 6 meses después de la cirugía), además se

obtuvieron los diagnósticos de comorbilidades asociadas a la obesidad, en ambos cortes (Figura 10).

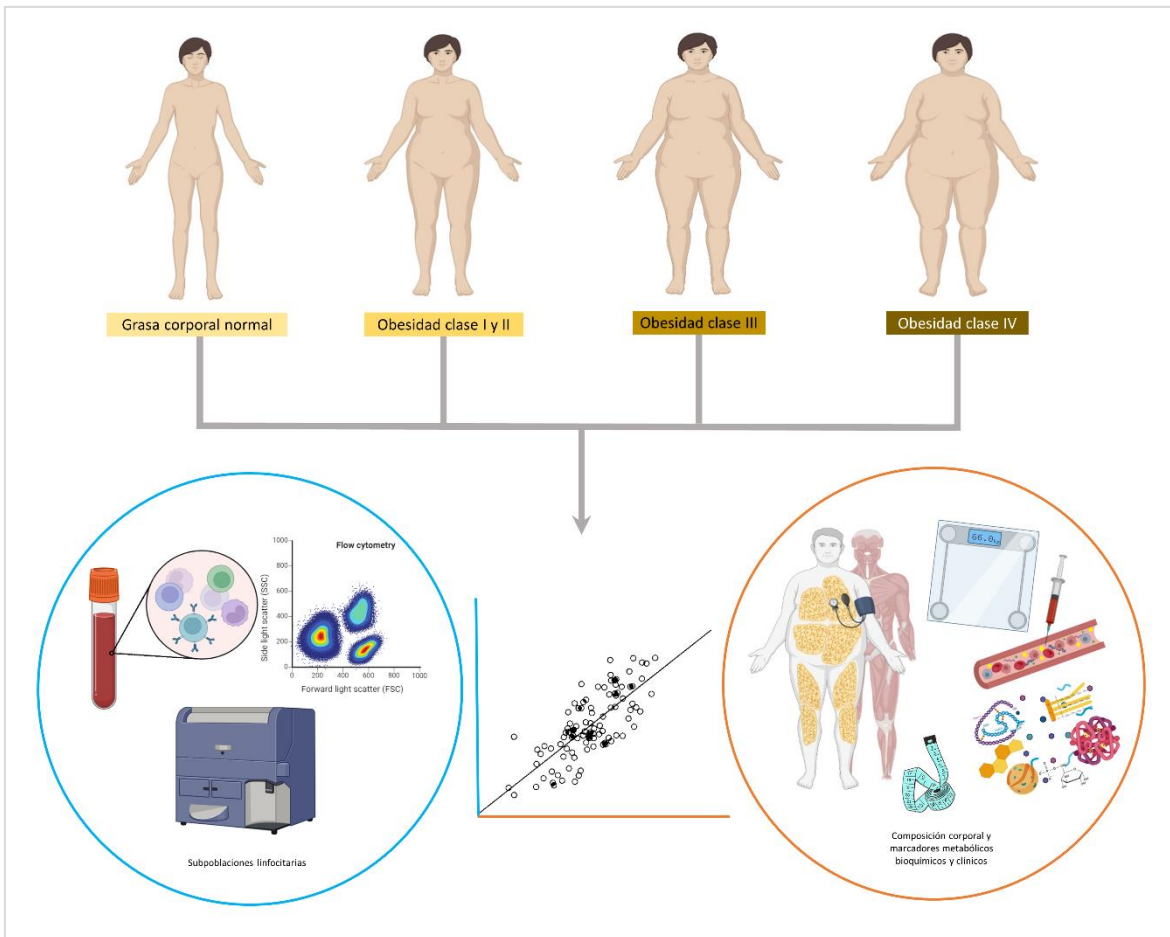


Figura 9. Diseño de estudio en población con diferentes grados de obesidad.

Los individuos se organizaron en 4 grupos según su porcentaje de grasa corporal total, a cada individuo se midió concentración en sangre periférica de células inmunológicas mediante citometría de flujo, medidas antropométricas y de composición corporal, así como otros marcadores metabólicos bioquímicos y clínicos, con el fin de comparar las diferencias que existen por cada variable entre los grupos y llevar a cabo correlaciones entre variables inmunológicas y metabólicas.

Fuente: Se construyó utilizando imágenes libres del software Biorender.

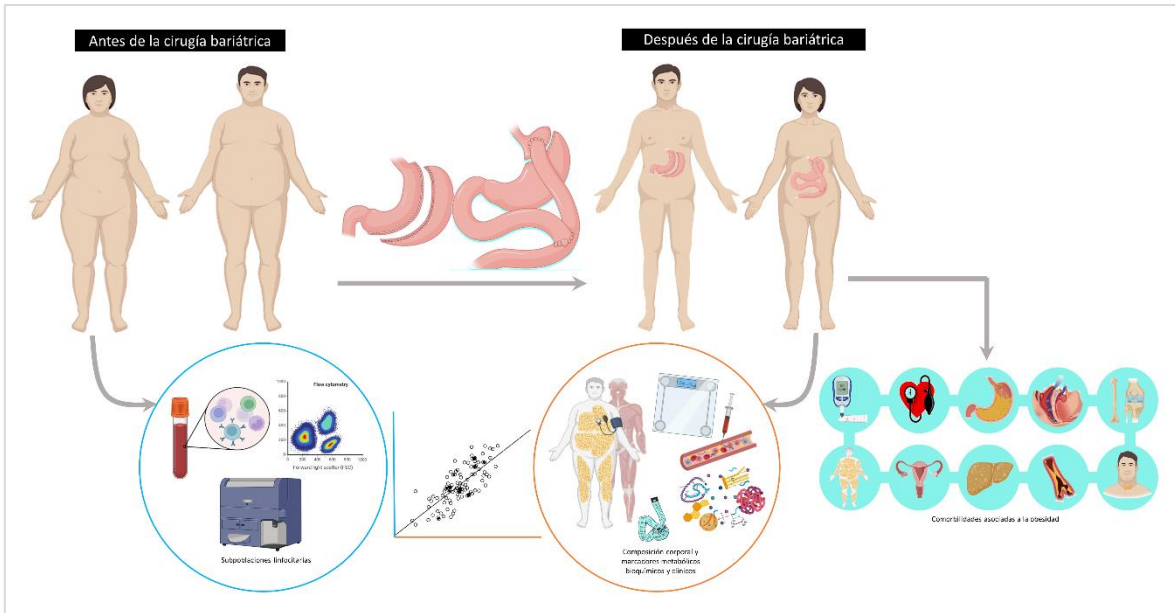


Figura 10. Diseño de estudio en pacientes antes y después de la cirugía bariátrica.

Los individuos se organizaron en 2 cortes (antes y después de la cirugía) y en 2 subgrupos según la técnica quirúrgica bariátrica recibida. A cada individuo se midió concentración en sangre periférica de células inmunológicas mediante citometría de flujo, medidas antropométricas y de composición corporal, así como otros marcadores metabólicos bioquímicos y clínicos con el fin de comparar las diferencias antes y después de la cirugía. Posteriormente se llevaron a cabo correlaciones entre variables inmunológicas y metabólicas. Fuente: Se construyó utilizando imágenes libres del software Biorender.

III.2. Consideraciones éticas

Para participar en el estudio se les solicitó a todos los participantes firmar una carta de consentimiento informado (**Anexo 2 y Anexo 3**) con las normas de ética de los tratados de Helsinki y agregados con aprobación del comité de Ética e Investigación del Hospital Gea González (números de referencia de aprobación: 46-119-2019) y la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco (Acuerdo 7/22.5.2) para la obtención de las muestras biológicas, mediciones corporales y el acceso a los expedientes clínicos de los pacientes del hospital. A cada participante se les realizó una historia clínica (**Anexo 4**).

Los criterios de inclusión fueron pacientes adultos de 18 a 60 años con obesidad y un grupo control con normopeso, de ambos sexos, diagnosticados por porcentaje de GCT de la UAM Xochimilco y pacientes con obesidad severa dentro del protocolo de cirugía bariátrica para LRYGB y LSG de la Clínica de Obesidad del Hospital Gea González. Los criterios de

exclusión fueron pacientes con infección, embarazo, enfermedades autoinmunes, enfermedad renal con diálisis y/o cáncer, que estuvieran tomando medicamentos antiinflamatorios y/o inmunosupresores. Los criterios de eliminación fueron individuos que deseaban retirarse del estudio, aquellos con alguna de las enfermedades y/o tratamientos mencionados en los criterios de exclusión, y en el caso de los pacientes quirúrgicos, aquellos que desarrollaran una complicación posquirúrgica durante los primeros 6 meses del postoperatorio.

III.3. Toma de medidas antropométricas y de composición corporal.

El peso y la estatura se midieron con una báscula Seca 704s TM con estadiómetro (Seca, México). La circunferencia de la cintura (CC) se midió con una cinta métrica de acero inoxidable Executive 6FT W606P (Lufkin, Englewood, USA). En el caso de pacientes quirúrgicos, la medición de anchura de codo, para obtener la complejión se realizó con un vernier de acero inoxidable Nipponlabs STK-781BC, se obtuvo el peso teórico por complejión y se interpretó con el rango mayor de las tablas de Metropolitan Life Insurance Company (1983). El peso teórico se necesitó para calcular el *peso excedido* = $(\text{peso actual} - \text{peso teórico}) \times 100 / \text{peso teórico}$. Para realizar todas las mediciones antropométricas se siguió el protocolo estandarizado de la Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría (ISAK: por sus siglas en inglés *The International Society for the Advancement of Kinanthropometry*).

Se obtuvo el IMC, GCT, MLG, GV por medio de un analizador de composición corporal InBody 720 (BioSpace Co., Ltd.). Se solicitó a cada paciente que no realizara ejercicio físico intenso durante las 24 horas previas al estudio y que acudiera a su cita en ayunas, de al menos 4 horas, no haber ingerido líquidos, no haber consumido bebidas alcohólicas y no estar menstruando. De lo contrario, la distribución de líquidos en el cuerpo cambia y se subestima o sobreestima la masa libre de grasa. Para diagnosticar el grado de obesidad se utilizó el porcentaje de GCT según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (**Tabla 1**).

III.4. Análisis bioquímicos y de presión arterial.

Para la realización de las pruebas bioquímicas, los participantes llegaron en estado de ayuno mínimo de 8 horas. Las muestras de sangre periférica se obtuvieron en tubos Vacutainer™ Becton Dickinson (BD, México) de 5 mL. Los análisis bioquímicos se midieron con un analizador bioquímico clínico automatizado (iKem YY/T0654-2008 KontrolLab, México). La insulina se determinó mediante ensayo inmunoenzimático de un solo paso simultáneo, la HbA1c mediante electroforesis capilar y la CRP mediante inmunoensayo de alta sensibilidad de sondas de fluorescencia de infrarrojo. El HOMA-IR se calculó según la fórmula: $\text{insulina en ayunas } (\mu\text{U/L}) \times (\text{glucosa en ayunas } (\text{mg/dL}) \times 0.0551 / 2.5$. Valores superiores a 3.0 indicaron RI (Matthews y cols., 1985). Se tomó dos veces la presión arterial de acuerdo con los lineamientos de la Norma Oficial Mexicana para la Prevención, Detección, Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Hipertensión Arterial Sistémica (PROY-NOM-030-SSA2-2017).

III.5. Análisis de subpoblaciones linfocitarias por medio de citometría de flujo.

Las muestras de sangre periférica se recolectaron en tubos Vacutainer® de plástico para suero K2 EDTA (ácido dipotásico etilendiaminotetraacético, es un anticoagulante) (BD, México) de 5 mL. Para identificar las diferentes subpoblaciones celulares se empleó una mezcla de anticuerpos monoclonales comerciales conjugados con fluorocromos (BD, México) (Tabla 5).

Tabla 5. Combinación de anticuerpos monoclonales conjugados con fluorocromos utilizados para la citometría de flujo.

Combinación de anticuerpos	Tipos de células identificadas
Isotipo de control: Se determinó con FSC y SSC e identificó por morfología.	Linfocitos totales, monocitos y granulocitos.
FITC-anti- CD3 /PE-anti-(CD16+CD56)/PerCP-anti- CD19	Linfocitos T, células asesinas naturales (<i>natural killer</i> [NK]), linfocitos T NK y linfocitos B.
FITC-anti- CD4 /PE-anti- CD62L /APC-anti- CD3	Linfocitos T cooperadores con funciones efectoras.
FITC-anti- CD45RA /PE-anti- CD45RO /PerCP-anti- CD4 /APC-anti- CD3	Linfocitos T cooperadores vírgenes, de memoria y en transición virgen a memoria.
FITC-anti- CD8 /PE-anti- CD28 /APC-anti- CD3	Linfocitos T citotóxicos con funciones efectoras.
FITC-anti- CD45RA /PE-anti- CD45RO /PerCP-anti- CD8 /APC-anti- CD3	Linfocitos T citotóxicos vírgenes, de memoria y en transición virgen a memoria.

Fuente: Nájera-Medina y cols., 2017; Rodríguez y cols., 2018.

Para la tinción de las células, se incubó la sangre completa con la combinación de anticuerpos durante 20 minutos. Posteriormente, se aplicó la solución de lisis 10 minutos, se lavaron las células en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se fijaron con paraformaldehído al 1% que contenía azida de sodio al 0.1% (NaN₃). Las muestras se analizaron en un citómetro de flujo (FACScanto TM II; BD) dentro de las 24 h posteriores a la tinción. El análisis incluyó un total de 10,000 células para cada evento. Se usó Forward-Scatter y FL-3-Scatter para obtener los porcentajes de las poblaciones celulares deseadas y luego se realizaron gráficas de puntos de dos fluorescencias para obtener las subpoblaciones deseadas (Nájera-Medina y cols., 2017; Rodríguez y cols., 2018) utilizando el software estadístico FACSDiva versión 6.1.3 (**Figura 11**). Los números absolutos de las subpoblaciones de linfocitos se obtuvieron con los valores de leucocitos de la biometría hemática de los pacientes con las siguientes fórmulas: *Conteo celular de linfocitos totales, monocitos y granulocitos (cel/ μ L)= (Porcentaje de linfocitos xLeucocitos)/100. *Conteo celular de subpoblaciones de linfocitos (cel/ μ L)= (Porcentaje de subpoblación de linfocitos x conteo celular de linfocitos totales)/100.

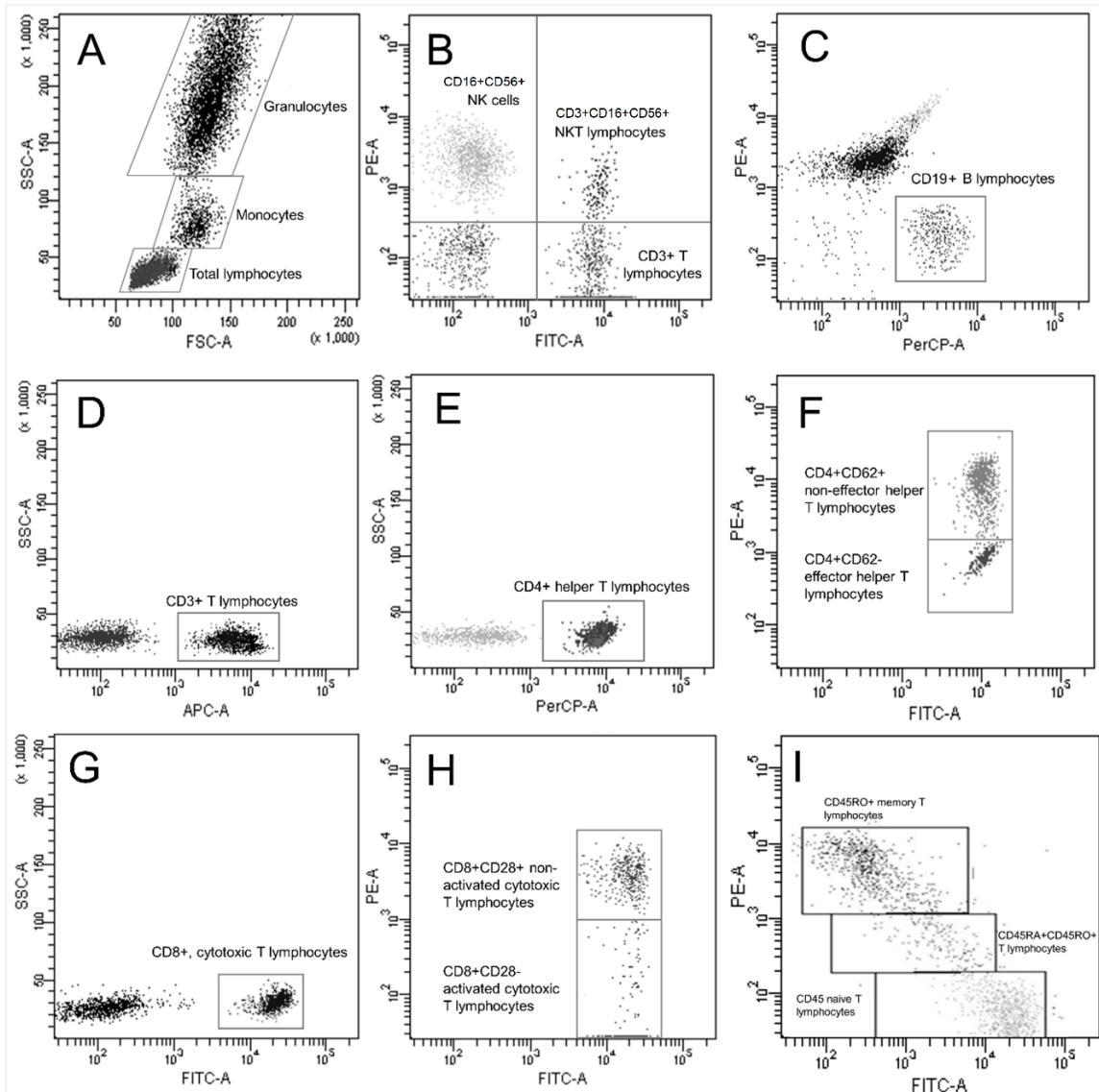


Figura 11. Gráficas de inmunofluorescencia para determinar las subpoblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo.

(A) Isotipo de control con FSC/SSC identificó linfocitos totales, monocitos y granulocitos. **(B y C)** linfocitos T, NK y linfocitos B. **(D, E, F)** Linfocitos T efectoras con funciones cooperadoras. **(G y H)** Linfocitos T efectoras con funciones citotóxicas. **(E y I)** Linfocitos T cooperadores vírgenes y de memoria; **(G y I)** Linfocitos T citotóxicos vírgenes y de memoria.

Abreviaturas: FSC: *forward scatter* o dispersión frontal de la luz; SSC: *side scatter* dispersión lateral; FITC-A: fluorocromo isotiocianato de fluoresceína (amarillo); PE-A; fluorocromo ficoeritrina (rojo); PerCP-A: fluorocromo proteína de clorofila de peridina (azul-verde); APC-A: fluorocromo aloficocianina (azul).

III.6. Análisis estadístico

Los resultados se determinaron por grupos con base en el porcentaje de GCT según los criterios descritos en la **Tabla 1** (WHO, 1995; Okorodudu y cols., 2010; Fried y cols., 2014). Se utilizó el método de Kolmogórov-Smirnov ajustado (prueba de Lilliefors) para determinar la normalidad de los datos. Fueron transformadas las variables que no pasaron la prueba de Lilliefors para lograr una distribución normal. Las variables que se distribuyen de forma normal se presentan con la media y su desviación estándar, y las variables que no se distribuyen de forma normal se presentan con la mediana y el intervalo intercuartílico. Para analizar los datos de la población con diferentes grados de obesidad se llevó a cabo el análisis de varianza (ANOVA) de un factor para estimar la diferencia entre los grupos. Después se utilizó ANOVA de 2 factores para estimar la diferencia entre los grupos por sexo. Se utilizó la prueba **post-hoc** de Bonferroni para determinar las diferencias de medias intra-grupos. Para obtener las correlaciones entre las variables inmunológicas con las variables metabólicas, se utilizó la matriz de correlación de Pearson. Para analizar los datos de la población sometida a cirugía bariátrica se realizó la prueba t para muestras relacionadas para obtener la diferencia de medias antes y después de la cirugía. Se usó la prueba ANOVA 1 factor para obtener la diferencia media antes y después de la cirugía por sexo. Se calculó ANOVA 2 factores de las deltas para obtener la diferencia de medias entre las dos técnicas quirúrgicas ajustado por sexo. Para obtener las correlaciones entre las deltas de las variables inmunológicas con las deltas de variables metabólicas, se utilizó la matriz de correlación de Pearson

La diferencia estadísticamente significativa se determinó con un valor de $p < 0.05$ con un intervalo de confianza del 95%. Los análisis estadísticos y los gráficos se realizaron utilizando paquetes estadísticos compatibles con Python v3.6.7 (CreateSpace 2009; Scotts Valley, CA, USA.) e IBM SPSS Statistics versión 25.0.

Capítulo IV. RESULTADOS

IV.1. Descripción de los aspectos metabólicos, clínicos y de la inmunidad celular en pacientes con diferentes grados de obesidad.

IV.1.1. Características de la población, diferencias metabólicas y de composición corporal.

Se evaluaron 124 individuos con una edad media de 34.3 ± 8.8 años, de ambos sexos, la mayoría fueron mujeres (64.5%). El 21% (n = 26) de los participantes formaron el grupo control (porcentaje de GCT normal), el 20.2% (n = 25) presentaban obesidad clase 1 & 2, el 25.0% (n = 31) presentaban obesidad clase 3 y el 33.8% (n = 42) tenía obesidad clase 4. Todos los pacientes con obesidad clase 3 y 4 presentaban SM y recibían tratamiento para la obesidad. No hubo diferencias significativas en edad entre los grupos ($p < 0.073$).

De acuerdo con el porcentaje de GCT de la población de estudio, se encontraron diferencias significativas en la mayoría de las variables metabólicas, de composición corporal y clínicas, a excepción del colesterol total. Las personas con obesidad clase 4 presentaron mayor peso, IMC (**Figura 12A**), CC, GV, glucosa (**Figura 12B**), LDL-c (en LDL-c solo hubo diferencia significativa por sexo), triglicéridos, CRP (**Figura 12C**) y presión arterial sistólica (PAS). Por otro lado, las personas con obesidad clase 3 presentaron MLG, HbA1c, insulina y presión arterial diastólica (PAD) más altas y el HDL-c más bajo (**Tabla 6**). El grupo de grasa corporal normal presentó la MLG más alta de todos los grupos (**Figura 12D**).

Tabla 6. Características metabólicas, de composición corporal y clínicas en la población con diferentes grados de obesidad según el porcentaje de GCT.

Variable (n = 124)	Grasa Corporal Normal (n = 26)	Obesidad clase 1 & 2 (n = 25)	Obesidad clase 3 (n = 31)	Obesidad clase 4 (n = 42)	p	p [@]
GCT (%)	22.5 ± 4.4	34.5 ± 3.9^a	$40.9 \pm 2.7^{a,b}$	$50.7 \pm 4.7^{a,b,c}$	<0.001	<0.001
Edad (años)	32.5 ± 5.9	34.8 ± 8.1	34.5 ± 7.9	35.2 ± 2.1	0.073	0.050
Peso (kg)	62.0 ± 12.9	77.8 ± 22.2	$104.4 \pm 30.3^{a,b}$	$117.1 \pm 24.6^{a,b}$	<0.001	<0.001

IMC (kg/m ²)	22.7 (19.6–24.1)	28.1 (24.6–29.8) ^a	37.3 (32.9–42.6) ^{a,b}	43.6 (39.5–50.1) ^{a,b,c}	<0.001	<0.001
CC (cm)	78.5 ± 8.8	97.4 ± 14.6 ^a	120.2 ± 20.1 ^{a,b}	129.3 ± 16.0 ^{a,b}	<0.001	<0.001
MLG (%)	77.4 ± 4.4	65.4 ± 3.9 ^a	59.0 ± 2.7 ^{a,b}	49.2 ± 4.7 ^{a,b,c}	<0.001	<0.001
MLG (kg)	48.4 (37.2–57.0)	47.0 (41.9–54.7)	55.7 (47.7–78.9) ^a	53.0 (48.5–60.6) ^a	0.001	<0.001
GV (cm ²)	69.0 (43–95)	112.6 (98.5–137.7) ^{a,b}	173.0 (147.0–277.0) ^{a,b}	264 (199–290) ^{a,b,c}	<0.001	<0.001
Glucosa (mg/dL)	80.2 (77.6–86.7)	85.3 (75.5–95.2)	99 (83.0–113.6) ^a	103 (95–111) ^{a,b}	<0.001	<0.001
HbA1c (%)	5.4 (5.3–5.5)	5.4 (5.3–10.5) ^a	5.8 (5.5–6.7) ^b	5.7 (5.5–6.0) ^{b,c}	<0.001	0.040
Insulina (μUI/mL)	6.3 (4.2–7.2)	14.9 (11.3–31.2) ^a	22.4 (12.7–27.6) ^a	21.1 (14.4–30.3) ^a	<0.001	<0.001
Colesterol Total (mg/dL)	164.5 ± 27.9	171.9 ± 35.8	173.3 ± 32.6	175.2 ± 31.3	0.595	0.080
HDL-c (mg/dL)	49.9 (44.6–60.6)	43.9 (34.5–53.4)	37 (33–42) ^a	41.4 (36.7–48.1) ^a	<0.001	<0.001
LDL-c (mg/dL)	86.1 ± 21.6	93.4 ± 24.1	97.9 ± 28.4	103.1 ± 27.8 ^a	0.069	0.027
Triglicéridos (mg/dL)	100 (81.8–141)	128.3 (107.5–184.4) ^a	138.8 (105.0–186.0) ^a	150.0 (106.7–195.2) ^{a,b}	0.006	<0.001
CRP (mg/dL)	0.077 (0.042–0.230)	0.720 (0.357–0.883)	0.600 (0.397–1.340) ^a	0.835 (0.439–1.155) ^a	<0.001	<0.001
PAS (mmHg)	106 (100–117)	110 (107–120)	120 (110–126) ^a	125 (110–132) ^{a,b}	<0.001	<0.001
PAD (mmHg)	70 (64–76)	76 (67–80)	80 (72–84) ^a	77 (70–82)	<0.001	<0.001

^a Diferencia estadísticamente significativa versus individuos con grasa corporal normal

^b Diferencia estadísticamente significativa versus individuos con obesidad grado 1 & 2.

^c Diferencia estadísticamente significativa versus individuos con obesidad grado.

Nota: Los datos se presentan como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico), p < 0.05 es estadísticamente significativo.

Abreviaturas: n: número de individuos; p: valor; p@: valor p ajustado por sexo; GCT: grasa corporal total; IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de la cintura; MLG: masa libre de grasa; GV: grasa visceral; HbA1c: hemoglobina glicosilada; LDL-c: colesterol de baja densidad; HDL-c: colesterol de alta densidad; CRP: proteína C reactiva; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

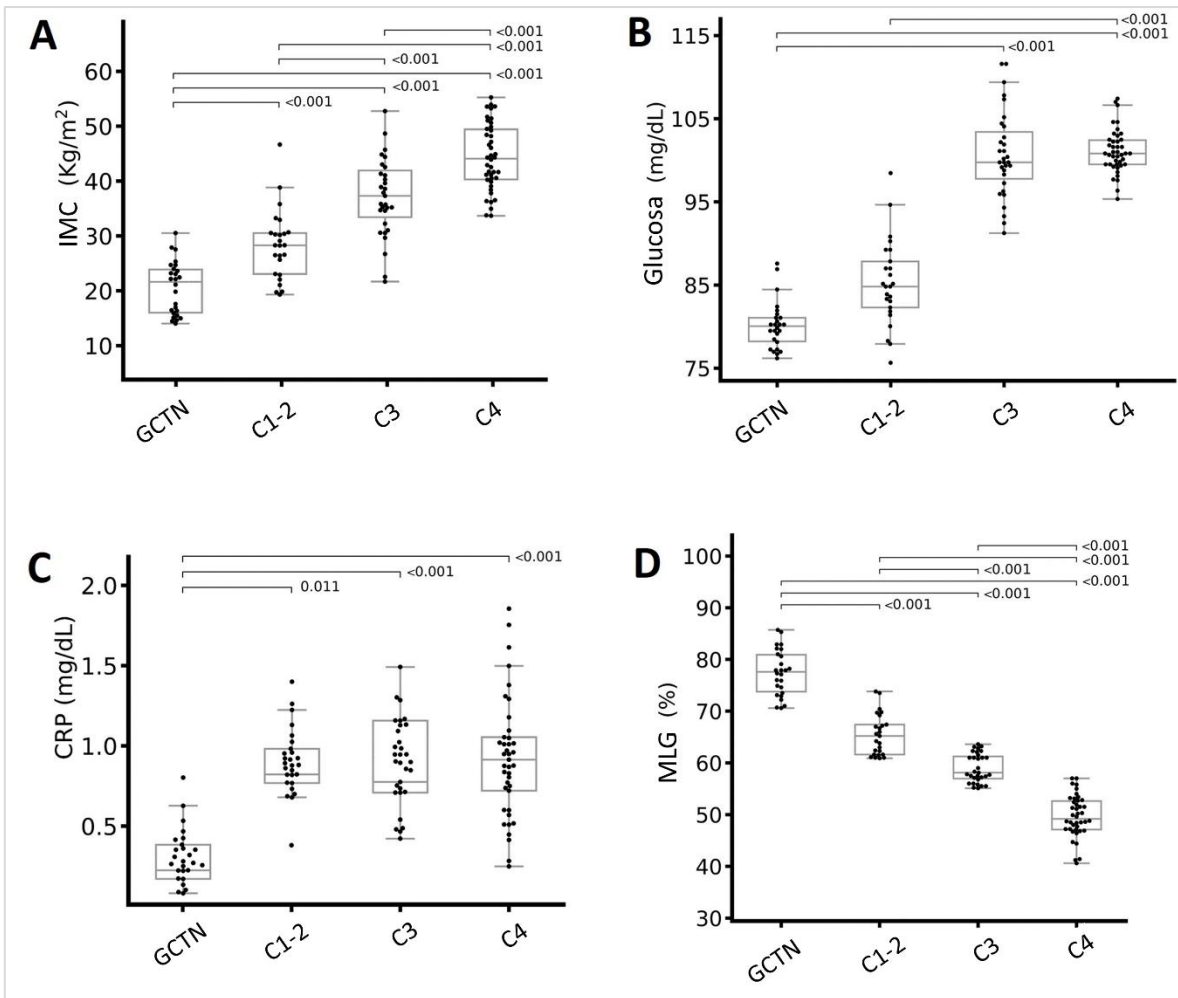


Figura 12. Diferencias destacadas en las variables metabólicas con diferentes grados de obesidad.

(A) Diferencias en el IMC, **(B)** diferencias en glucosa, **(C)** diferencias en CRP y **(D)** diferencias en porcentaje de MLG entre los diferentes grados de obesidad.

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; CRP: Proteína C reactiva; MLG: Masa libre de grasa; GCTN: grupo de grasa corporal total normal, C1-2: grupo de obesidad clase 1 & 2, C3: grupo de obesidad clase 3, C4: grupo de obesidad clase 4, p: significancia estadística.

IV.1.2. Recuento de células inmunológicas en población con diferentes grados de obesidad.

Se analizaron los porcentajes y números absolutos de poblaciones de células inmunes en sangre periférica para cada grupo de estudio (clasificados según el porcentaje de GCT). Se encontraron diferencias significativas en leucocitos, linfocitos B (CD19+, $p < 0.028$), linfocitos T cooperadores (CD4+, $p < 0.001$), linfocitos T CD4+ efectores (CD4+CD62-, $p < 0.001$),

linfocitos T citotóxicos (CD8+, $p < 0.001$) y linfocitos T citotóxicos vírgenes (CD8+CD45RA+, $p < 0.027$). Los porcentajes de linfocitos B (CD19+) y linfocitos T CD8+ disminuyeron a medida que aumentaba el grado de obesidad; sin embargo, no ocurrió lo mismo con los números absolutos (**Tabla 7**). Los porcentajes de CD4+ (**Figura 13A**), CD4+CD62- (**Figura 13B**) y CD8+CD45RO+ (**Figura 13C**) aumentaron a medida que aumentaba el grado de obesidad. El porcentaje de linfocitos T CD8+CD45RA+ fue menor en los individuos con obesidad clase 3 en comparación con el resto de los grupos (**Figura 13D**).

Tabla 7. Porcentajes y números absolutos de células inmunes en población con diferentes grados de obesidad según el porcentaje de GCT.

Variable (n = 124)	Grasa Corporal Normal (n = 26)	Obesidad clase 1 & 2 (n = 25)	Obesidad clase 3 (n = 31)	Obesidad clase 4 (n = 42)	p	p [@]
Leucocitos	5800 (4900–6675)	6800 (6100–7642)	8200 (6400–10800) ^a	7965 (5825–9825) ^a	0.013	0.001
Monocitos	7.3 ± 1.8	7.7 ± 3.2	7.3 ± 2.7	7.6 ± 3.0	0.916	0.233
	419.5 (332–488)	418.9 (339–644)	569.0 (348–889)	584.5 (383–797) ^a	0.138	0.003
Granulocitos	65.2 ± 11.4	56.9 ± 14.3	61.0 ± 11.4	63.2 ± 11.4	0.090	0.337
	4167.9 (3123–4585)	4886.0 (4080–5214)	4349.8 (3804–6511)	4552.3 (3602–6548)	0.255	0.097
Linfocitos totales	27.0 ± 12.0	34.9 ± 13.5	31.6 ± 10.6	29.1 ± 11.4	0.095	0.730
	1188 (749–1725)	1464 (844–2010)	2365 (1613–3630) ^a	2014 (1498–2704) ^a	<0.001	<0.001
CD16+CD56+ Linfocitos NK	22.4 (11.3–30.2)	12.6 (9.3–18.7)	19.5 (12.2–25.1)	18.4 (11.9–25.7)	0.105	0.618
	308 (188–420)	182 (145–388)	467 (397–726) ^b	332 (223–475)	<0.001	0.086
CD3+CD16+CD56 + Linfocitos NKT	3.9 (1.4–5.4)	2.9 (2.3–6.7)	2.5 (1.1– 9.8)	3.5 (1.6– 5.3)	0.984	0.836
	41 (20–101)	48 (20–93)	51 (27–174)	62 (26–103)	0.809	0.357
CD19+ Linfocitos B	14.6 (10.1– 20.9)	9.8 (7.6– 15.6)	9.6 (6.9– 11.9)	9.0 (6.4– 12.6) ^a	0.028	0.010
	154 (114–200)	172 (125–277)	237 (115–383) ^a	205 (120–350)	0.310	0.043
CD3+ Linfocitos T	59.2 (47.1– 66.5)	77.5 (12.2– 49.7)	73.2 (56.7– 78.5)	68.3 (60.7– 79.1)	0.130	0.063
	716 (390–973)	952 (543–1384)	1412 (863–2484) ^a	1438 (1058–2091) ^a	<0.001	<0.001
CD4+ Linfocitos T cooperadores	49.4 ± 10.1	52.8 ± 11.3	58.7 ± 14.2 ^a	59.7 ± 8.8 ^a	0.001	<0.001
	507 (374–904)	804 (525–1076)	1122 (870–2213) ^a	1288 (931–1650) ^a	<0.001	<0.001
CD4+CD62- Linfocitos T cooperadores efectores	23.6 ± 18.0	35.9 ± 12.4	37.2 ± 20.4 ^a	44.0 ± 18.7 ^a	<0.001	<0.001
	150 (92–401)	413 (330–723)	844 (598–1350) ^a	873 (667–1380) ^a	<0.001	<0.001
CD4+CD62+	75.8 ± 18.5	59.5 ± 13.2 ^a	54.4 ± 21.9 ^a	54.8 ± 18.6 ^a	<0.001	<0.001

Linfocitos T cooperadores no efectores	877 (624–1478)	840 (393–1283)	1120 (730–2163)	1164 (694–1883)	0.258	0.009
CD4+CD45RA+ Linfocitos T cooperadores vírgenes	23 (13.5–32.5) 307 (131–602)	32.4 (21.3–48.9) 392 (196–839)	21.9 (14.9–32) 459 (294–598)	24.3 (14.3–42.3) 539 (256–1118) ^a	0.152	0.394
CD4+CD45RO+ Linfocitos T cooperadores de memoria	61.3 (55.8–73.9) 773 (434–1083)	42.0 (34.7–62.4) 773 (414–1215)	65.2 (41.4–74.7) 1560 (1219–2497) ^a	65.0 (43.1–72.5) 1220 (707–1785) ^a	0.117	0.566
CD4+CD45RA+CD45RO+ Linfocitos T cooperadores dobles positivos	9.6 (8.2–12.8) 118 (69–141)	13.2 (8.5–18.7) 146.6 (102–485)	11.9 (7.1–16.9) 209.4 (131–504) ^{a,b}	12.8 (8.1–16.5) 247.4 (153–491) ^{a,b}	0.523	0.324
CD8+ Linfocitos T citotóxicos	56.8 (21.7–65.8) 626 (493–859)	36.1 (25.7–41.0) 403 (222–866)	31.6 (26.8–43.0) 957 (439–1160) ^b	29.0 (25.9–34.2) ^a 624 (416–834)	0.001	<0.001
CD8+CD28- Linfocitos T citotóxicos efectores	47.6 ± 23.6 508 (251–875)	40.3 ± 16.7 401 (247–1146)	45.6 ± 19.1 955 (505–1660) ^a	44.0 ± 19.7 798 (565–1075) ^a	0.571	0.275
CD8+CD28+ Linfocitos T citotóxicos no efectores	46.1 ± 21.4 338 (249–794)	57.3 ± 17.4 580 (515–1348)	49.6 ± 18.1 1075 (686–1843) ^a	53.5 ± 19.1 1016 (572–1656) ^a	0.191	0.196
CD8+CD45RA+ Linfocitos T citotóxicos vírgenes	44.9 ± 11.9 495 (373–740)	45.8 ± 16.4 455 (218–826)	34.9 ± 14.9 702 (487–1107)	35.4 ± 17.3 ^b 702 (436–1026)	0.196	0.066
CD8+CD45RO+ Linfocitos T citotóxicos de memoria	34 (28.3–46.5) 392 (246–602)	36.1 (23–43.7) 638 (438–799)	45.2 (26.6–64.6) 931 (736–15871) ^a	46.5 (35.5–70) ^{a,b} 1173 (713–1706) ^{a,b}	0.250	0.004
CD8+CD45RA+CD45RO+ Linfocitos T citotóxicos dobles positivos	16.5 ± 9.4 178 (112–311)	15.1 ± 6.8 169 (76–516)	15.9 ± 9.0 220 (172–381)	15.5 ± 7.2 268 (178–580) ^a	0.840	0.794

^a Diferencia estadísticamente significativa versus individuos con grasa corporal normal.

^b Diferencia estadísticamente significativa versus individuos con obesidad grado 1 & 2.

^c Diferencia estadísticamente significativa versus individuos con obesidad grado 3.

p: diferencia estadística, p@: diferencia estadística ajustada por sexo. Los datos se presentan como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico); p < 0.05 es estadísticamente significativo.

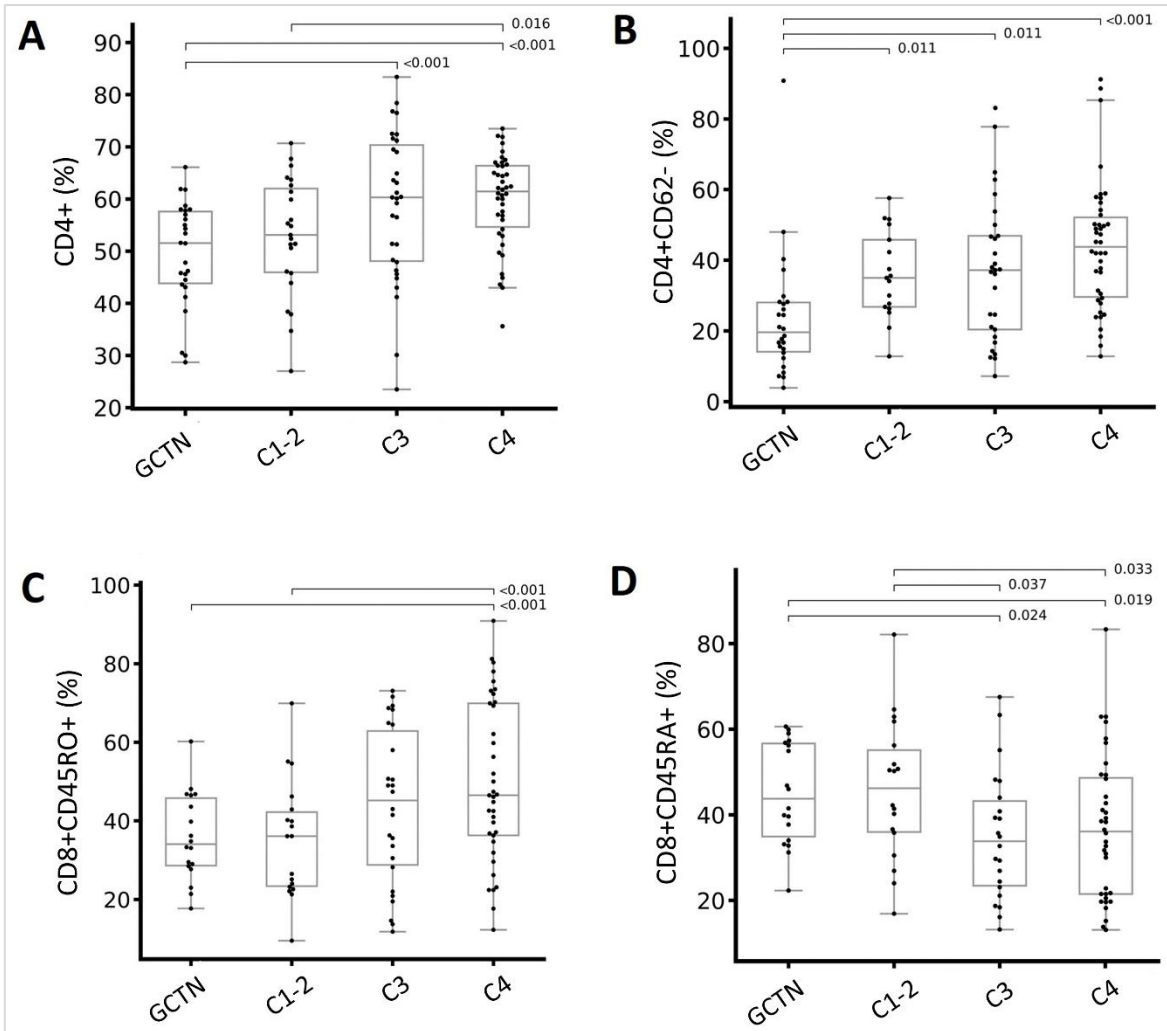


Figura 13. Diferencias destacadas en las células inmunitarias en población con diferentes grados de obesidad.

(A) Linfocitos T cooperadores, **(B)** Linfocitos T cooperadores efectores, **(C)** Linfocitos T citotóxicos de memoria y **(D)** Linfocitos T citotóxicos de vírgenes.

Abreviaturas: GCTN: grupo de grasa corporal total normal, C1-2: grupo de obesidad clase 1 & 2, C3: grupo de obesidad clase 3, C4: grupo de obesidad clase 4, p: significancia estadística.

IV.1.3 Correlación entre la inmunidad celular con variables metabólicas y clínicas en población con diferentes grados de obesidad.

En participantes con obesidad clase 1 & 2 se encontró correlación positiva entre el porcentaje de linfocitos T CD3+ y la edad (**Figura 14A**, $p < 0.014$), entre el porcentaje de CD8+CD45RO+ y CC (**Figura 14B**, $p < 0.001$) y entre el porcentaje de CD4+CD45RO+ y MLG (**Figura 14C**, $p < 0.001$). Así como una correlación negativa entre CD4+CD45RA+ y MLG (**Figura 14D**, $p < 0.001$).

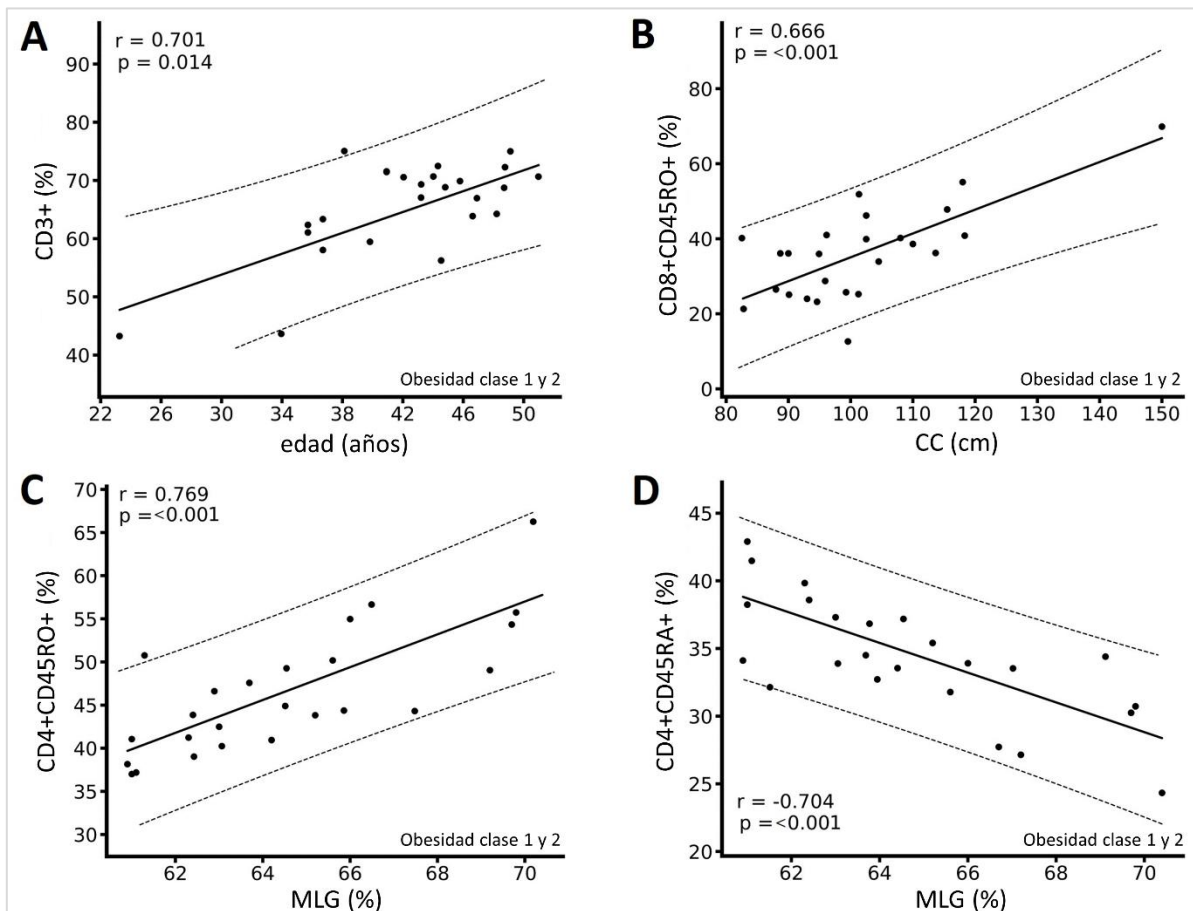


Figura 14. Correlación entre variables inmunológicas (porcentaje de células), metabólicas y clínicas, en población con obesidad clase 1 & 2.

Abreviaturas: CC: circunferencia de cintura; MLG: masa libre de grasa; r: coeficiente de correlación, p: significancia estadística.

En el grupo de obesidad de clase 3, se encontraron correlaciones positivas en los números absolutos entre leucocitos y GV y CRP (**Figura 15A y 15B**) y entre granulocitos y CRP (**Figura 15C**), y una correlación negativa entre CD8+CD45RA+CD45RO+ y GV (**Figura 15D**). Asimismo, en el grupo de obesidad clase 4, se encontró correlaciones positivas entre el número absoluto de CD4+CD45RO+ y GCT (**Figura 15E**), y una correlación negativa de CD8+CD28- y la edad (**Figura 15F**). En todo el grupo de estudio se encontró correlación positiva entre el número absoluto de linfocitos T CD8+CD45RO con el IMC y CC (**Figura 15G y 15H**).

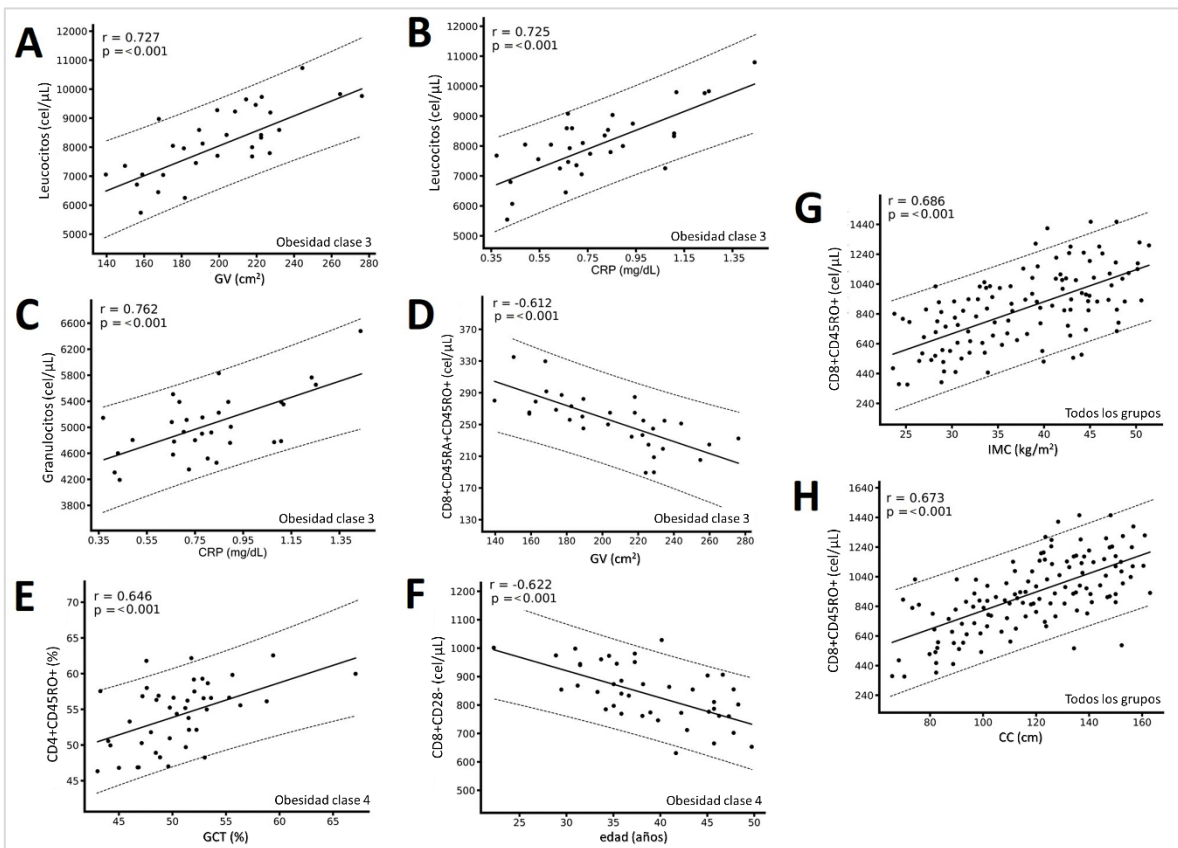


Figura 15. Correlación entre variables inmunológicas (valores absolutos) con las variables metabólicas y clínicas del grupo de obesidad clase 3, clase 4 y de todo el grupo de estudio.

Abreviaturas: GV: grasa visceral; CRP: proteína C reactiva; IMC: índice de masa corporal, GCT: Grasa corporal total; CC: circunferencia de cintura; r: coeficiente de correlación, p: significancia estadística.

IV.2. Definición de los cambios metabólicos, clínicos y de la inmunidad celular en pacientes antes y después de la cirugía bariátrica.

IV.2.1. Características de la población bariátrica, cambios metabólicos, clínicos y de composición corporal antes y después de la cirugía.

Se estudiaron 50 individuos de ambos sexos, en 2 cortes: un mes antes y seis meses después de la cirugía bariátrica, con una edad media de 36.8 ± 9.4 años. La mayoría fueron mujeres (70%, n=35). El grupo de pacientes operados de LRYGB representó el 60% (n=30) y el grupo de LSG representó el 40% (n=20).

Antes de la cirugía la mayoría de los individuos (74%, n = 37) presentaban obesidad clase 4; el 18% (n = 9) presentaba obesidad clase 3 y el 8% (n = 4) presentaba obesidad clase 1 & 2. Después de la cirugía solo el 12% (n = 6) presentó obesidad clase 4, el 28% (n = 14) obesidad clase 3; el 54% (n = 27) obesidad clase 1 & 2 y sólo el 6% (n = 3) alcanzó el normopeso. En general las mujeres y hombres después de la intervención quirúrgica cambiaron de obesidad clase 4 a obesidad clase 1 & 2.

Después de la cirugía bariátrica se observó disminución con diferencia significativa en todos los parámetros metabólicos y de composición corporal, como glucosa, insulina, HbA1c y colesterol total, excepto en HDL-c que tuvo un ligero aumento sin ser estadísticamente significativo para ambos. Los hombres tuvieron mayor disminución de peso, IMC, peso excedido (PE) y GV comparado con las mujeres (**Tabla 8**). También se encontró que los pacientes después de la cirugía disminuyeron significativamente GCT en un 22.3% (**Figura 16A**), GV en 43.4% (**Figura 16B**), HOMA-IR en 66% (**Figura 16C**), LDL-c en 13.1% (**Figura 16D**), PAD en 7.9% (**Figura 16E**), y aumentó el porcentaje de MLG en 19.4% (**Figura 16F**).

Tabla 8. Diferencias en las variables de composición corporal, metabólicas y clínicas en pacientes 1 mes antes y 6 meses después de la cirugía bariátrica.

Variable	Antes de la cirugía (n=50)	Después de la cirugía (n=50)	Porcentaje de cambio después de la cirugía*	p	pΔ@
Edad (años)	36.8 ± 9.4 años		0	0.999	0.378
Peso (kg)	115.0 ± 26.1	87.5 ± 19.8	↓ 24.1	<0.001	<0.001
IMC (kg/m ²)	42.6 ± 7.0	32.3 ± 5.2	↓ 24.1%	<0.001	0.039
GCT (%)	46.6 ± 6.9	35.9 ± 8.6	↓ 22.3%	<0.001	0.997
MLG (%)	53.3 ± 6.9	64.0 ± 8.6	↑ 19.1%	<0.001	0.997
MLG (kg)	54.3 (50.0-75.7)	49.5 (45.6-66.7)	↓ 9.7%	<0.001	0.012
CC (cm)	127.6 ± 17.8	107.9 ± 15.9	↓ 16.1%	<0.001	0.194
PE (%)	66.5 ± 25.5	26.6 ± 19.5	↓ 63.2%	<0.001	<0.001
(kg)	46.3 ± 20.29	18.72 ± 14.3	↓ 60.7%	<0.001	<0.001
GV (U)	18.5 (13-20)	8 (7-12)	↓ 43.4%	<0.001	0.042
Glucosa (mg/dL)	104.0 (95.4-118.6)	87.0 (80.0-93.5)	↓ 22.8%	<0.001	0.354
Insulina (μUI/mL)	22.5 (15.0-31.6)	7.9 (5.7-12.0)	↓ 56.2%	<0.001	0.205
HbA1c (%)	5.7 (5.5-6.0)	5.3 (5.0-5.4)	↓ 15.6%	<0.001	0.145
HOMA-IR	5.9 (3.8-9.3)	1.5 (1.1-2.5)	↓ 66.0%	<0.001	0.127
Colesterol total (mg/dL)	177.6 ± 31.4	153.1 ± 23.0	↓ 12.9%	<0.001	0.639
HDL-c (mg/dL)	40.4 (35.0-47.2)	43.0 (36.0-49.5)	↑ 2.4%	0.075	0.989
LDL-c (mg/dL)	102.5 ± 27.2	88.2 ± 18.9	↓ 13.1%	0.001	0.649
Triglicéridos (mg/dL)	150.0 (106.7-195.0)	110.0 (86.5-136.0)	↓ 30.5%	<0.001	0.822
CRP (mg/dL)	0.767 (0.315-1.055)	0.234 (0.104-0.630)	↓ 49.2%	<0.001	0.802
PAS (mmHg)	121.3 ± 11.7	110.9 ± 10.8	↓ 9.1%	<0.001	0.616
PAD (mmHg)	80 (70-84)	70 (69-77.5)	↓ 7.9%	<0.001	0.376

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; CC: Circunferencia de la cintura; GCT: grasa corporal total; MLG: masa libre de grasa; PE: peso excedido; GV: grasa visceral; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina; HDL-c: Colesterol de alta densidad; LDL-c: Colesterol de baja densidad; CRP: Proteína C Reactiva; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; $\bar{x}\Delta$: media delta; n: número de individuos.

p: significación estadística antes vs después de la cirugía bariátrica; pΔ@: significación estadística ajustada por sexo. p < 0.05 es estadísticamente significativo.

En la columna de porcentaje de cambio la flecha hacia arriba (↑) indica aumento y abajo (↓) indica disminución.

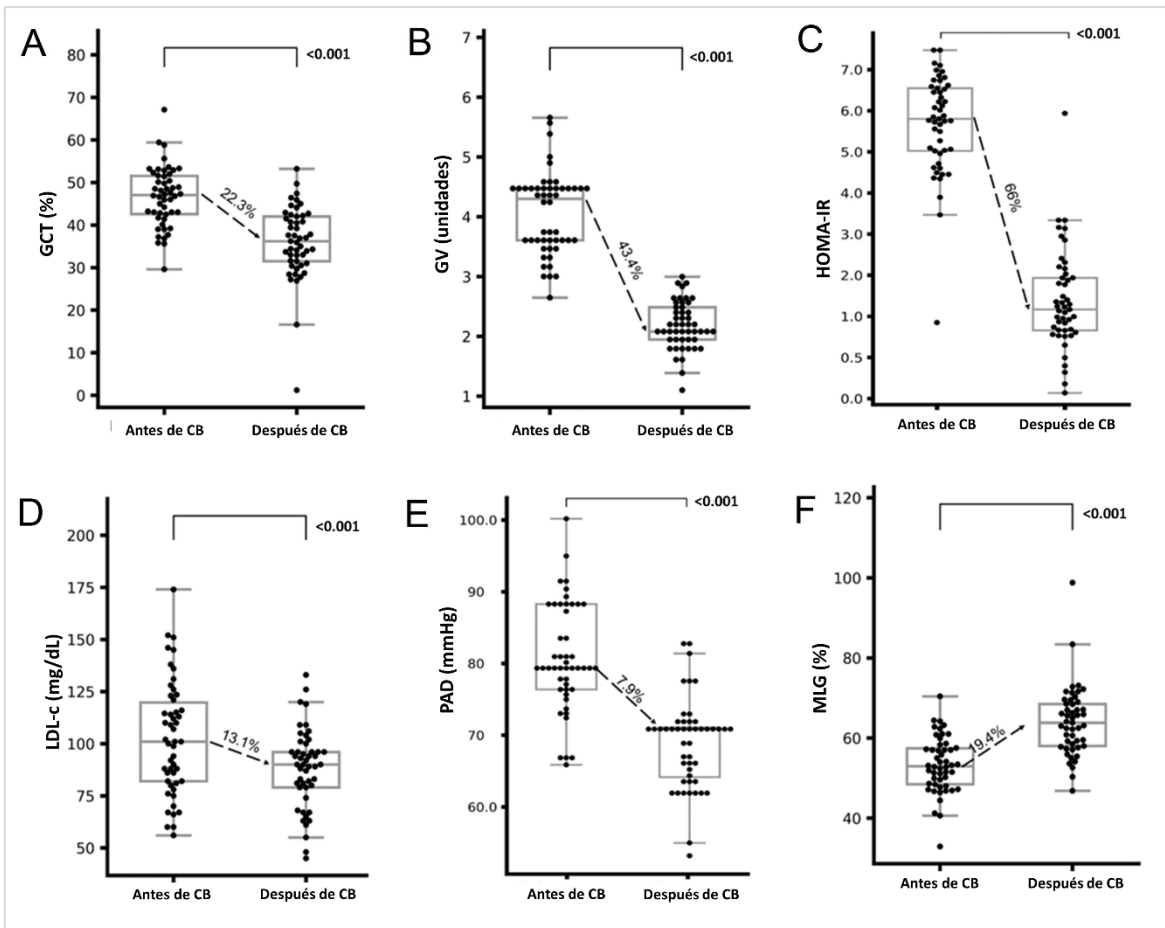


Figura 16. Diferencias destacadas en la composición corporal, variables metabólicas y clínicas en pacientes antes y después de la cirugía bariátrica.

(A) Grasa corporal total, (B) Grasa visceral, (C) Índice de resistencia a la insulina, (D) colesterol LDL, (E) Presión arterial diastólica y (F) Masa libre de grasa.

Abreviaturas: CB: cirugía bariátrica, $p < 0.05$ indica que existe diferencia significativa.

IV.2.1.1. Remisión de comorbilidades asociadas a la obesidad en población bariátrica.

A través del expediente clínico de cada uno de los pacientes, se pudo constatar con las notas médica que hubo una remisión de las comorbilidades de los participantes después de las cirugías. En todo el grupo de estudio se encontró que SHO y/o síndrome apnea obstructiva del sueño (SAOS), así como la enfermedad venosa periférica (EVP) remitieron al 100%. La HAS remitió al 87.5%, EHNA o MAFLD al 82.4%, la ERGE al 75%, SM al 72.7%, la RI y/o DM2 al 70.5%, el SOP, las osteoartritis asociadas a la obesidad y el hipotiroidismo remitieron al 50%. La dislipidemia remitió al 12.8% de la cual,

hipercolesterolemia remitió al 85%, Hipertrigliceridemia al 68%, hiperlipemia por LDL al 52% e Hipoalfalipoproteínemia por HDL remitió al 15% (**Figura 17**).

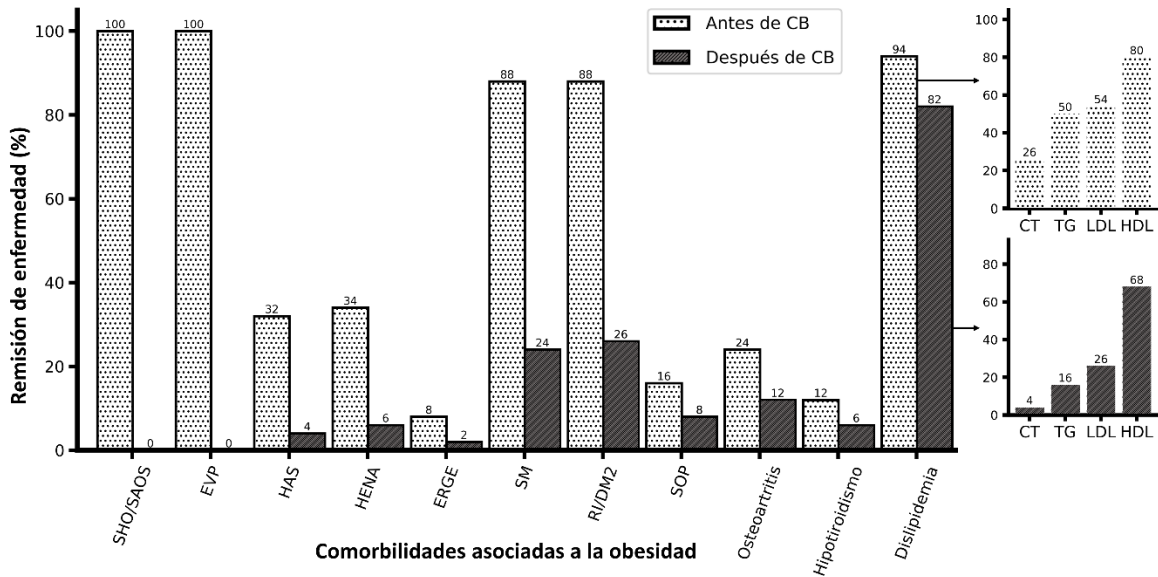


Figura 17. Porcentaje de remisión de comorbilidades asociadas a la obesidad.

Abreviaturas: CB: cirugía bariátrica, SHO: síndrome de hipoventilación asociado a la obesidad, SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño, EVP: enfermedad venosa periférica, HAS: hipertensión arterial sistémica, EHNA o MAFLD: esteatosis hepática no alcohólica o enfermedad de hígado graso asociado a la disfunción metabólica, ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico, SM: síndrome metabólico, RI/DM2: resistencia a la insulina y/o diabetes mellitus tipo 2, SOP: síndrome de ovario poliquístico, CT: hipercolesterolemia, TG: Hipertrigliceridemia, LDL: hiperlipemia por LDL, HDL: Hipoalfalipoproteínemia por HDL.

IV.2.1.2. Diferencias de composición corporal, metabólicas y clínicas en el grupo de estudio de acuerdo con el tipo de intervención, por **baipás gástrico** o por **gastrectomía en manga**

El 88.6% de los pacientes de ambos sexos sometidos a LRYGB pasaron de obesidad clase 4 a obesidad clase 1 & 2; y el 80% de los pacientes sometidos a LSG pasaron de obesidad clase 4 a obesidad clase 3. Los pacientes sometidos a LRYGB tuvieron mejorías significativas en todos los marcadores metabólicos y de composición corporal, excepto en HDL-c. Los pacientes sometidos a LSG también presentaron mejorías metabólicas significativas, excepto en colesterol total, HDL-c y LDL-c. El LRYGB en comparación con la LSG promovió más mejoría metabólica en pacientes con obesidad (**Tabla 9**), ya que disminuyó en mayor proporción el peso [LRYGB: 26.2% vs LSG: 21.8%], el IMC [LRYGB:

26.2% vs LSG: 8.2%], la GCT [LRYGB: 24.7% vs LSG: 9.2%], el porcentaje de PE [LRYGB: 64.2% vs LSG: 54.1%], PE en kilogramos [LRYGB: 64.2% vs LSG: 53.6], HbA1c [LRYGB: 22.1% vs LSG: 5.0%] y LDL-c [LRYGB: 20.5% vs LSG: 3.1%]. Las mujeres con LRYGB tuvieron mayor pérdida de MLG en kilogramos [LRYGB: 10.5% vs LSG: 5.8%] y de triglicéridos [LRYGB: 32.9% vs LSG: 26.1%]. Los hombres con LRYGB tuvieron mayor disminución de peso, IMC, PE y LDL-c (datos no mostrados).

Tabla 9. Diferencias en las variables de composición corporal, metabólicas y clínicas en los pacientes sometidos a baipás gástrico y gastrectomía en manga antes y después de la cirugía.

Variable (n=50)	LRYGB			LSG			LRYGB vs LSG	
	n=30		p	n=20		p	pΔ	pΔ@
	Antes	Después		Antes	Después			
Edad (años)	34.2			38.5			0.110	0.110
Peso (kg)	120 ± 24	89 ± 18	<0.001	108 ± 28	85 ± 22	<0.001	0.002	<0.001
IMC (kg/m ²)	44 ± 6.8	33 ± 5	<0.001	41 ± 7	32 ± 6	<0.001	0.002	0.003
GCT (%)	46 ± 6.7	35 ± 10	<0.001	48 ± 7	39 ± 6	<0.001	0.002	0.467
MLG (%)	54 ± 6.7	65 ± 10	<0.001	53 ± 7	61 ± 6	<0.001	0.197	0.438
MLG (kg)	58 (52-78)	50 (46-70)	<0.001	52 (47-60)	48 (46-53)	0.020	0.190	0.043
CC (cm)	132 ± 17	111 ± 17	<0.001	122 ± 17	101 ± 13	<0.001	0.965	0.482
PE (%)	70 ± 26	26 ± 20	<0.001	63 ± 25	28 ± 19	<0.001	0.005	0.008
PE (kg)	50 ± 20	18 ± 14	<0.001	42 ± 21	19 ± 15	<0.001	0.002	<0.001
GV (U)	19 (13-21)	9 (7-13)	<0.001	18.0 (11-20)	8 (7-10)	<0.001	0.037	0.024
Glucosa (mg/dL)	111 (98-126)	90 (83-95)	<0.001	101 (93-106)	86 (78-91)	<0.001	0.414	0.347
Insulina (μUI/mL)	23 (16-34)	8 (6-12)	<0.001	21 (13-31)	9 (6-14)	0.001	0.155	0.361
HbA1c (%)	5.9 (5.6-6.9)	5.1 (4.9-5.5)	<0.001	5.6 (5.5-5.8)	5.3 (5.1-5.4)	<0.001	0.031	0.082
HOMA-IR	6.3 (4.3-10.4)	1.5 (1.2-2.5)	<0.001	5.6 (2.9-8.5)	1.6 (1.1-2.8)	<0.001	0.251	0.211
Colesterol total (mg/dL)	180± 33	145± 25	<0.001	175 ± 30	169 ± 16	0.451	0.974	0.976
HDL-c (mg/dL)	40 (34-44)	43 (36-48)	0.108	41 (37-52)	45 (38-56)	0.397	0.991	1.000
LDL-c (mg/dL)	103 ± 27	81 ± 19	<0.001	104 ± 22	101 ± 13	0.655	0.022	0.047
Triglicéridos (mg/dL)	164 (98-208)	119 (111-136)	0.001	112 (89-116)	115 (83-136)	0.001	0.985	0.015
CRP (mg/dL)	0.825 (0.235-1.160)	0.237 (0.153-0.818)	<0.001	0.570 (0.238-1.035)	0.210 (0.104-0.547)	0.024	0.752	0.939

PAS (mmHg)	124 ± 12	112 ± 10	<0.001	120 ± 14	109 ± 11	0.015	0.810	0.784
PAD (mmHg)	80 (70-84)	71 (70-80)	0.001	78 (69-80)	70 (66-76)	0.010	0.331	0.461

Abreviaturas: LRYGB: baipás gástrico en Y de Roux por laparoscópica; LSG: gastrectomía en manga por laparoscópica; IMC: índice de masa corporal; CC: Circunferencia de la cintura; GCT: grasa corporal total; MLG: masa libre de grasa; PE: peso excedido; GV: grasa visceral; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina; HDL-c: Colesterol de alta densidad; LDL-c: Colesterol de baja densidad; CRP: Proteína C Reactiva; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; n: número de individuos.

p: significancia estadística antes vs después de la cirugía bariátrica; pΔ: significancia estadística entre LRYG y LSG; pΔ@: significancia estadística entre LRYG y LSG ajustado por sexo. p < 0.05 es estadísticamente significativo. Los datos se presentan como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico).

IV.2.1.2.1 Diferencia en la remisión de comorbilidades entre baipás gástrico y gastrectomía en manga.

Se observa que la prevalencia de comorbilidades antes de la cirugía era más alta en los individuos con LRYGB. SHO/SAOS remitieron al 100% y SOP al 50% en ambas técnicas quirúrgicas. En individuos sometidos a LRYGB disminuyó más la prevalencia de EHNA o MAFLD, ERGE e RI/DM2, hipercolesterolemia, hiperlipemia por LDL e Hipoalfalipoproteínemia por HDL. Por otro lado, en individuos sometidos a LSG disminuyó más la prevalencia de HAS, osteoartritis, hipotiroidismo e Hipertrigliceridemia. Sin embargo, en general LRYGB promovió mayores porcentajes de mejorías de comorbilidades en comparación con la LSG (Figura 18).

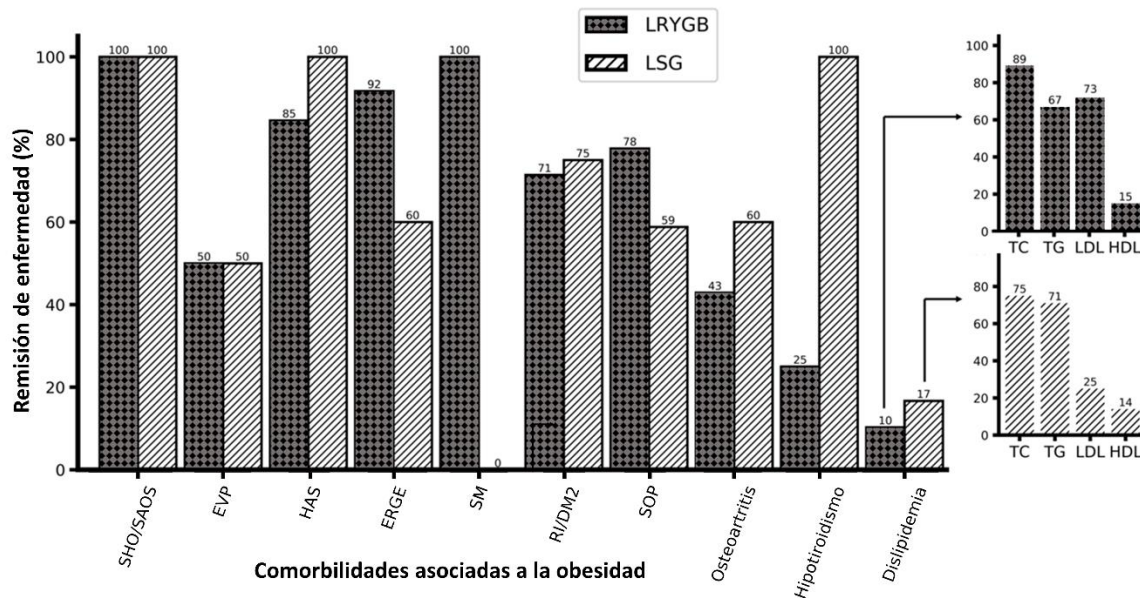


Figura 18. Porcentaje de remisión de comorbilidades asociadas a la obesidad entre bypass gástrico y gastrectomía en manga.

Abreviaturas: LRYGB: bypass gástrico en Y de Roux por laparoscopia, LSG: gastrectomía en manga por laparoscopia, SHO: síndrome de hipoventilación asociado a la obesidad, SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño, EVP: enfermedad venosa periférica, HAS: hipertensión arterial sistémica, EHNA o MAFLD: esteatosis hepática no alcohólica o enfermedad de hígado graso asociado a la disfunción metabólica, ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico, SM: síndrome metabólico, RI/DM2: resistencia a la insulina y/o diabetes mellitus tipo 2, SOP: síndrome de ovario poliquístico, CT: hipercolesterolemia, TG: Hipertrigliceridemia, LDL: hiperlipemia por LDL, HDL: Hipoalfalipoproteinemia por HDL.

IV.2.2. Cambios en las subpoblaciones linfocitarias en pacientes antes y después de la cirugía bariátrica.

Al analizar las subpoblaciones linfocitarias se encontraron diferencias significativas de linfocitos B (**Figura 19D**, $p < 0.002$), CD4+CD45RO+ (memoria, **Figura 19B**, $p < 0.022$), CD8+ (**Figura 19E**, $p < 0.002$), CD8+CD28- (efectores, **Figura 19F**, $p < 0.000$), que aumentaron después de la intervención. En cambio, los linfocitos CD4+CD45RA+ (vírgenes, **Figura 19A**, $p < 0.001$) y los CD8+CD45RO+ (memoria, **Figura 19C**, $p < 0.03$) disminuyeron después de la intervención. Asimismo, en los números absolutos hubo diferencias en monocitos, granulocitos, células NK, CD3+, CD4+, CD4+CD62- y CD8+CD45RO+ (**Tabla 10**).

Tabla 10. Diferencias en subpoblaciones linfocitarias de porcentajes (%) y números absolutos (células/ μ L) del grupo de estudio 1 mes antes y 6 meses después de la cirugía bariátrica.

Variable	Antes de la cirugía (n= 50)	Después de la cirugía (n= 50)	p	p Δ @
Leucocitos	7615 (6525-9725)	6000 (5300-7850)	<0.001	0.960
Monocitos	8.0 (6.0-9.2)	7.0 (5.1-9.3)	0.820	0.537
Granulocitos	617.4 (456.3-794.3)	475 (333.1-599.2)	0.001	0.552
	64.9 \pm 10.6	64.3 \pm 10.2	0.812	0.576
Linfocitos totales	5463.9 \pm 2073.8	4255.7 \pm 1413.8	<0.001	0.909
	27.1 \pm 10.2	27.0 \pm 9.7	0.807	0.713
CD16+CD56+ Linfocitos NK	2223.6 \pm 979.4	1796.4 \pm 719.1	0.050	0.843
	18.8 (12.5-25.4)	16.6 (8.9-22.9)	0.122	0.049
CD3+CD16+CD56+ Linfocitos NKT	346.4 (232.2-523.9)	279.6 (153.0-246.9)	0.001	0.162
	3.3 (2.4-5.6)	3.6 (2.2-3.6)	0.905	0.908
CD19+ Linfocitos B	70.4 (41-93.5)	65.4 (38.5-86.1)	0.604	0.820
	9.4 (6.2-11.6)	11.3 (8.0-18.3)	0.002	0.380
CD3+ Linfocitos T	167.1 (109.6-322.3)	184.3 (124.3-212.1)	0.580	0.273
	67.0 \pm 11.2	64.5 \pm 10.5	0.225	0.232
CD4+ Linfocitos T cooperadores	1506.2 \pm 707.3	1171.8 \pm 538.9	<0.001	0.413
	60.2 (51.2-64.9)	55.5 (49.5-64.7)	0.272	0.299
CD4+CD62-	1186.1 (902.0-1658.5)	859 (668.8-1299.2)	<0.001	0.870
	63.4 \pm 11.8	65.5 \pm 15.2	0.443	0.966

Linfocitos T cooperadores efectores	1274.6 (870.3-2018.6)	1165.1 (773.5-1641.9)	0.019	0.656
CD4+CD62+	36.9 ± 11.9	33.4 ± 15.7	0.367	0.951
Linfocitos T cooperadores no efectores	700.8 (503.7-965.7)	522.7 (291.1-929.1)	0.002	0.949
CD4+CD45RA+	22.9 (16.4-30.5)	15.2 (10.7-21.2)	<0.001	0.684
Linfocitos T cooperadores vírgenes	474.5 (268.9-633.5)	266.6 (186.6-350.2)	<0.001	0.496
CD4+CD45RO+	67.2 (60.3-73.2)	73.0 (66.7-79.4)	0.022	0.387
Linfocitos T cooperadores de memoria	1388.6 (899.2-1733.4)	1309.8 (866.4-1687.8)	0.283	0.370
CD4+CD45RA+CD45RO+	10 (7.4-13.7)	8.4(6.3-11.8)	0.030	0.423
Linfocitos T cooperadores dobles positivos	207.7 (150.6-278.1)	143.6 (93.7-221.5)	<0.001	0.303
CD8+	30 (26.1-39.4)	36.7 (29.9-42.0)	0.006	0.549
Linfocitos T citotóxicos	637.3 (435.8-896.2)	621.0 (436.1-870.4)	0.304	0.575
CD8+CD28-	59.9 ± 16.9	61.0 ± 14.7	0.050	0.849
Linfocitos T citotóxicos efectores	1240.9 ± 704.2	1065.3 ± 435.7	0.049	0.933
CD8+CD28+	44.5 ± 16.6	38.7 ± 14.7	0.066	0.998
Linfocitos T citotóxicos no efectores	844.4 (577.4-1246.0)	598.6 (384.7-867.4)	0.001	0.887
CD8+CD45RA+	27.3 ± 9.0	31.4 ± 9.4	0.057	0.585
Linfocitos T citotóxicos vírgenes	600 (374.4-729.8)	506.7 (376.0-712.6)	0.283	0.590
CD8+CD45RO+	57.5 ± 12.9	51.8 ± 12.2	0.024	0.836
Linfocitos T citotóxicos de memoria	1292.9 (830.4-1637.9)	940.7 (561.3-1196.2)	<0.001	0.726
CD8+CD45RA+CD45RO+	14.5 ± 6.4	16.1 ± 6.2	0.246	0.670
Linfocitos T citotóxicos dobles positivos.	281.2 (176.6-396.8)	288.9 (173.2-428.2)	0.566	0.706

p: significancia estadística antes vs después de la cirugía bariátrica; pΔ@: significación estadística ajustada por sexo.
p < 0.05 es estadísticamente significativo. Los datos se presentan como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico).

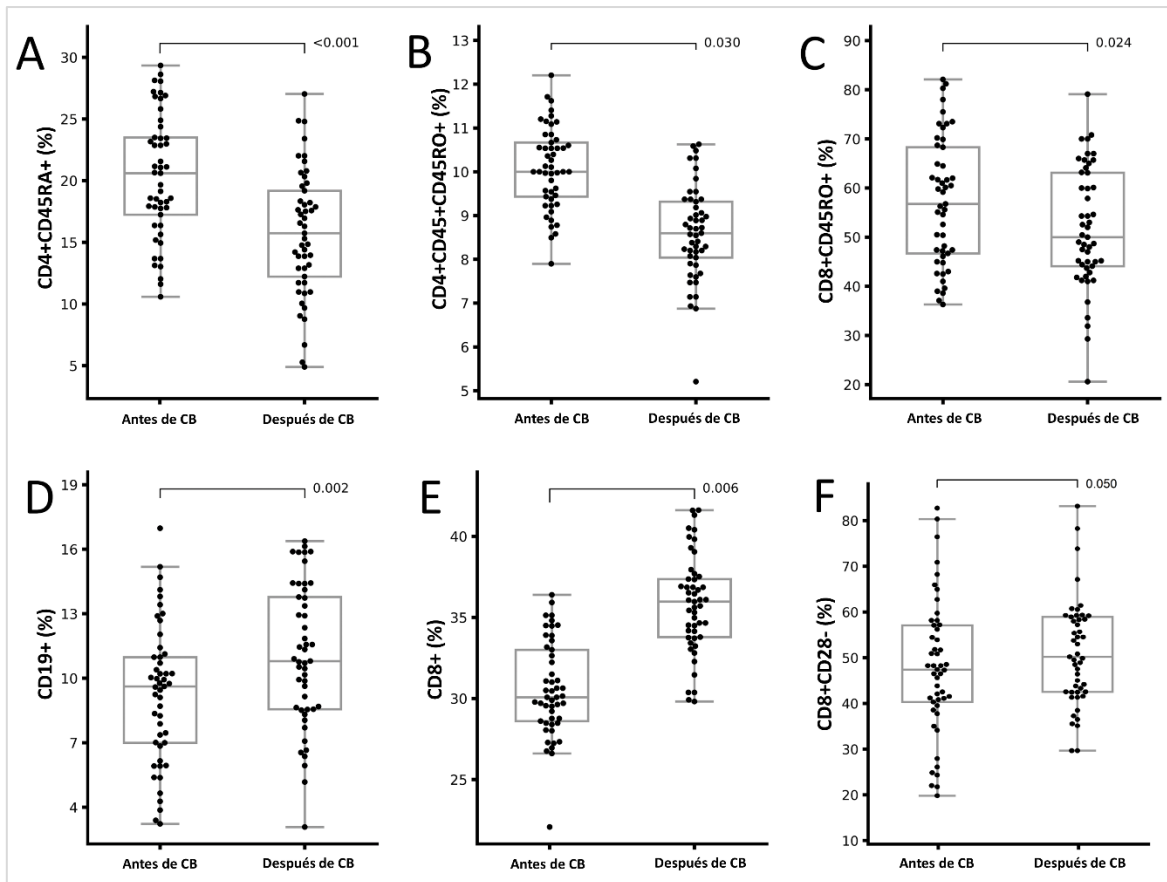


Figura 19. Diferencias destacadas en las células inmunitarias en pacientes antes y después de la cirugía bariátrica.

(A) Linfocitos T cooperadores vírgenes; (B) linfocitos T cooperadores de la memoria; (C) Linfocitos T citotóxicos de memoria; (D) células B; (E) linfocitos T citotóxicos y (F) linfocitos T citotóxicos efectores. $p < 0.05$ indica una diferencia estadísticamente significativa.

IV.2.2.1. Diferencias en subpoblaciones linfocitarias entre baipás gástrico y gastrectomía en manga.

Los pacientes sometidos a LRYGB presentaron disminución significativa en el porcentaje de monocitos, T CD4+, células vírgenes (CD4+CD45RA+), dobles positivas CD4+CD45RA+CD45RO+ y CD8+CD45RO+ (de memoria). En cambio, el porcentaje, en linfocitos B, CD8+, CD4+CD45RO+ aumentaron después de la cirugía. En el caso de los pacientes sometidos a LSG sólo tuvieron cambios significativos en porcentajes de linfocitos T CD4+CD62- y CD4+CD45RA+. Comparando entre las dos técnicas quirúrgicas, LSG promovió más la disminución del porcentaje de T CD4+ efectores (CD4+CD62-) que LRYGB ($p < 0.023$) (Tabla 11).

Tabla 11. Diferencias en porcentajes (%) y números absolutos (cells/ μ L) de subpoblaciones linfocitarias entre pacientes intervenidos por baipás gástrico y gastrectomía en manga.

Variable (n= 50)	LRYGB		p	LSG		LRYGB vs LSG		
	n=30			n=20		p Δ	p Δ @	
	Antes	Después	Antes	Después				
Leucocitos	8700 (6600-11225)	6500 (5700-7900)	<0.001	7730 (6250-9100)	5800 (4800-7550)	0.009	0.203	0.443
Monocitos	8 (6-9)	7 (5-9)	0.488	8 (6-10)	7 (5-10)	0.216	0.201	0.100
	617 (454-814)	475 (383-599)	0.020	648 (458-816)	400 (261-621)	0.018	0.955	0.879
Granulocitos	64 \pm 12	62.8 \pm 10.2	0.678	66 \pm 9	67 \pm 10	0.868	0.691	0.751
	5674 \pm 2310	4354 \pm 1260	<0.001	5174 \pm 1626	4251 \pm 1645	0.055	0.276	0.527
Linfocitos totales	29 \pm 10	29 \pm 11	0.784	25 \pm 9	28 \pm 15	0.967	0.510	0.182
	2429 \pm 1025	1942 \pm 756	0.002	1919 \pm 817	1628 \pm 635	0.088	0.316	0.605
CD16+CD56+ Linfocitos NK	19 (12-25)	17 (9-22)	0.205	19 (14-26)	15 (9-29)	0.391	0.456	0.109
	375 (259-653)	279 (165-474)	0.008	303 (209-475)	258 (131-387)	0.062	0.605	0.229
CD3+CD16+CD56+ Linfocitos NKT	3 (2-6)	4 (2-5)	0.928	4 (2-7)	4 (2-7)	0.659	0.909	0.984
	65 (41-81)	65 (43-80)	0.788	83 (30-109)	67 (24-104)	0.182	0.365	0.612
CD19+ Linfocitos B	9 (6-11)	11 (8-19)	0.004	10 (7-15)	12 (10-17)	0.160	0.274	0.297
	170 (135-325)	176 (132-325)	0.538	164 (102-332)	187 (118-287)	0.916	0.321	0.245
CD3+ Linfocitos T	68 \pm 11	66 \pm 11	0.360	65 \pm 11	63 \pm 10	0.430	0.893	0.491
	1665 \pm 733	1296 \pm 596	0.003	1259 \pm 593	990 \pm 389	0.069	0.518	0.634
CD4+ Linfocitos T cooperadores	60 (53-65)	55 (49-63)	0.041	61 (51-66)	57 (50-69)	0.549	0.083	0.080
	1294 (936-1798)	822 (694-1390)	0.001	1037 (693-1423)	884 (587-1239)	0.223	0.105	0.242
CD4+CD62- Linfocitos T cooperadores efectores	35 \pm 11	37 \pm 16	0.422	38 \pm 14	28 \pm 14	0.039	0.023	0.070
	760 (540-982)	745 (337-1054)	0.043	592 (431-978)	350 (245-578)	0.026	0.594	0.744
CD4+CD62+ Linfocitos T cooperadores no efectores	64 \pm 11	62 \pm 16	0.440	61 \pm 14	70 \pm 13	0.054	0.699	0.703
	1325 (931-2196)	1166 (733-1735)	0.005	989 (708-1713)	1047 (767-1458)	0.728	0.153	0.355
CD4+CD45RA+ Linfocitos T cooperadores vírgenes	24 (16-33)	15 (11-19)	0.001	20 (17-29)	18 (10-24)	0.049	0.551	0.729
	547 (317-699)	266 (192-333)	<0.001	382 (241-538)	265 (144-378)	0.018	0.486	0.520
CD4+CD45RO+ Linfocitos T cooperadores de memoria	67 (57-73)	76 (72-81)	0.050	67 (61-74)	68 (66-76)	0.383	0.140	0.168
	1430 (1044-1951)	1460 (986-1771)	0.445	1150 (785-1504)	1202 (658-1359)	0.466	0.908	0.644
CD4+CD45RA+ CD45RO+ Linfocitos T cooperadores dobles positivos	10 (8.0-15.2)	8 (6-12)	0.010	11 (7-13)	9 (7-13)	0.874	0.170	0.215
	228 (153-326)	143 (97-203)	<0.001	204 (122-264)	143 (80-231)	0.249	0.471	0.160
CD8+ Linfocitos T citotóxicos	30 (27-38)	37 (31-46)	0.004	31 (26-42)	34 (28-40)	0.377	0.674	0.396
	689 (555-1020)	802 (466-1084)	0.551	521 (373-724)	501 (427-673)	0.404	0.352	0.603

CD8+CD28- Linfocitos T citotóxicos efectores	45 ± 17 873 (645-1266)	39 ± 16 598 (446-1123)	0.270 0.006	45 ± 18 636 (445-1199)	38 ± 14 605 (284-696)	0.136 0.044	0.603 0.829	0.871 0.969
CD8+CD28+ Linfocitos T citotóxicos no efectores	56 ± 16 1400 ± 747	60 ± 16 1155 ± 504	0.262 0.042	54 ± 17 1002 ± 557	62 ± 14 934 ± 377	0.090 0.620	0.533 0.288	0.819 0.538
CD8+CD45RA+ Linfocitos T citotóxicos vírgenes	27 ± 10 633 (370-821)	32 ± 10 515 (376-845)	0.061 0.390	28 ± 8 545 (377-653)	31 ± 8 489 (373-570)	0.305 0.538	0.450 0.834	0.589 0.861
CD8+CD45RO+ Linfocitos T citotóxicos de memoria	58 ± 14 1314 (839-1809)	51 ± 13 937 (616-1205)	0.031 <0.001	56 ± 12 1199 (753-1399)	53 ± 12 946 (540-1132)	0.350 0.091	0.929 0.299	0.686 0.501
CD8+CD45RA+ CD45RO+ Linfocitos T citotóxicos dobles positivos	14 ± 6 287 (169-470)	16 ± 7 288 (178-476)	0.286 0.441	15 ± 7 290 (184-370)	16 ± 5 290 (163-333)	0.605 0.954	0.801 0.627	0.900 0.794

Abreviaturas: LRYGB: baipás gástrico en Y de Roux por laparoscópica; LSG: gastrectomía en manga por laparoscópica; p: significancia estadística antes vs después de la cirugía bariátrica; pΔ: significancia estadística entre LRYG y LSG; pΔ@: significancia estadística entre LRYG y LSG ajustado por sexo. p < 0.05 es estadísticamente significativo. Los datos se presentan como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico).

IV.2.3 Correlación de los cambios en la inmunidad celular con los cambios metabólicos y clínicos en pacientes sometidos a cirugía bariátrica.

Se buscaron correlaciones entre el porcentaje de subpoblaciones linfocitarias, variables de composición corporal y bioquímicas en el total de la población estudiada después de la cirugía y por tipo de cirugía, sin encontrar que fueran significativas.

Capítulo V. DISCUSIÓN

Existió la necesidad de observar primero las características inmunometabólicas en población con obesidad para después observar si hay diferencias al perder peso. Por lo que la discusión es realizada en los dos grandes apartados de esta investigación, como los resultados, primero se aborda la discusión de las diferencias inmunometabólicas encontradas en los pacientes con diferentes grados de obesidad, para posteriormente incluir la discusión de los hallazgos de las diferencias de inmunidad celular, metabólicas y clínicas antes y después de la cirugía bariátrica.

V.1. Aspectos metabólicos, clínicos, de composición corporal y de inmunidad celular, en población con diferentes grados de obesidad.

El presente estudio se realizó para identificar los cambios inmunometabólicos entre individuos con diferentes grados de obesidad, particularmente en la obesidad severa.

Se observó que los parámetros antropométricos (peso, CC e IMC) y composición corporal (GV) aumentaron significativamente conforme aumentó el porcentaje de GCT (**Tabla 6**). Solo MLG no demostró este patrón: el porcentaje de MLG disminuyó significativamente a medida que aumentaba la gravedad de la obesidad (**Figura 12D**). Estos datos son consistentes con otros estudios donde mencionan que la obesidad se asocia con un aumento de peso, IMC, CC (Bauce y Moya-Sifontes, 2019) y GV (Valentino y cols., 2015), así como con la disminución de la MLG lo que puede indicar obesidad sarcopénica (Barazzoni y cols., 2018; Poggiogalle y cols., 2020) y mayor riesgo de presentar comorbilidades asociadas a la obesidad (Valentino y cols., 2015).

Los individuos con obesidad clase 3 presentaron medias más altas de HbA1c, insulina y PAD, y medias más bajas de HDL-c (**Tabla 6**). Por lo que se consideró, que el peor perfil metabólico lo presentan los pacientes con obesidad de clase 3 en comparación con los de clase 4. Algunos de los individuos con obesidad clase 3 pueden no saberlo y no estar llevando a cabo tratamiento para perder peso. O los que están dentro la clínica de obesidad del hospital, son seleccionados como candidatos a cirugía bariátrica porque presentan comorbilidades asociadas a la obesidad que ponen en riesgo su vida a corto plazo, y pueden someterse a cirugía bariátrica antes, sin necesidad estricta de perder peso antes de la cirugía. Además, al presentar menor peso prequirúrgico tienen menor riesgo de

complicaciones perioperatorias y son aceptados con mayor facilidad para ser operados. Por el contrario, a todos los individuos con obesidad de clase 4 se les pide que pierdan peso (el 5 % de su peso corporal) antes de la cirugía bariátrica ya que, un peso mayor aumenta el riesgo de complicaciones durante la cirugía (Hutcheon y cols., 2018). Este sesgo hace que los individuos con obesidad 4 se adhieran mejor a las recomendaciones dietéticas y de estilo de vida y, en consecuencia, su perfil metabólico mejora antes de ser sometidos a cirugía bariátrica. Por otro lado, se sabe que existe una adaptación o flexibilidad metabólica en individuos con obesidad a largo plazo, es decir el organismo se adapta para sobrevivir a la obesidad crónica, por lo que puede ser otra explicación del porque muestran un mejor perfil metabólico comparadas con los de individuos con obesidad de reciente diagnóstico (Goodpaster y Sparks, 2017). Por lo tanto, las intervenciones oportunas para el diagnóstico de comorbilidades y para el tratamiento de la obesidad (antes de que se agrave) son fundamentales para prevenir y mejorar las alteraciones inmunometabólicas (Hutcheon y cols., 2018).

V.1.1. La severidad de la obesidad conduce al aumento en los linfocitos T en sangre periférica.

Se observó que a medida que aumentó el grado de obesidad aumentaron también los linfocitos T CD4+ y los CD4+CD62- (**Tabla 7 y figura 13B**). Este hallazgo es consistente con otros estudios en los que los autores observaron un aumento de linfocitos T cooperadores en sangre periférica de individuos con obesidad y e individuos con GV aumentada (Rodríguez y cols., 2018) además se asoció positivamente a la presencia de marcadores inflamatorios sistémicos como CRP en plasma y con IR (Mclaughlin y cols., 2014). Es importante señalar que en estos estudios los autores determinaron la obesidad en función del IMC, a diferencia del presente estudio, en el que se clasificó en función del porcentaje de GCT. Sin embargo, la correlación entre IMC y GCT en el presente estudio es alta y significativa ($r > 0.8$, $p < 0.001$), por lo que es posible comparar los resultados del presente estudio con los estudios mencionados.

Respecto a los linfocitos T citotóxicos, se observó que a medida que aumentaba el grado de obesidad, es decir que, aumenta la GCT, también aumentan en números absolutos los CD8+CD45RO+ (**Tabla 7 y figura 13C**). También se encontró que cuanto mayor era la CC y el IMC, mayor es el recuento de linfocitos T CD8+CD45RO+ periféricos (**Figuras 13B,**

14G y 14H). Lo que se puede comparar con otros estudios donde en personas con obesidad y SM, hay gran cantidad de linfocitos T citotóxicos y linfocitos T de memoria en el TAV y sangre periférica (Cancello y cols., 2005; O'Rourke y cols., 2005; Anderson y cols., 2013; Ryder y cols., 2014; Patel y cols., 2023) lo que se promueve la MIAO. Además, se sabe que la estimulación de los linfocitos T con IL-15 (citocina proinflamatoria abundante en individuos con obesidad e hígado graso, y que consumen una dieta rica en grasas; (Cepero-Donates y cols., 2016)) aumenta la expresión del gen CPT1A, que, a su vez, promueve la oxidación de ácidos grasos, que son vitales para proporcionar energía para la proliferación y supervivencia de los linfocitos T citotóxicos (Van Der Windt y cols., 2013). Entonces, la activación de linfocitos T citotóxicos constituye uno de los primeros eventos en la respuesta inflamatoria asociada a la obesidad, debido a que promueve el reclutamiento y diferenciación de macrófagos en el TA (Nishimura y cols., 2009). Finalmente, los linfocitos T de memoria citotóxicos promueven la inflamación sistémica crónica (Schäfer y Zerneck, 2021). Estas podrían ser las razones por las cuales en el presente estudio se observa un aumento de células T citotóxicas.

También se encontró que los pacientes más jóvenes con obesidad de clase 4 presentaban niveles sanguíneos más altos de linfocitos CD8+CD28- (linfocitos T citotóxicos efector) (**Figura 15F**). La razón de estos resultados se podría explicar porque la infiltración de esta subpoblación en TA nos habla de un evento temprano en el desarrollo de la respuesta inflamatoria asociada a la obesidad, ya que promueve el reclutamiento y diferenciación de macrófagos, por lo el aumento de CD8+CD28- puede tener funciones esenciales en el inicio y mantenimiento de la inflamación del TA y a nivel sistémico y con ello el desarrollo de comorbilidades asociadas a la obesidad como la RI (Nishimura y cols., 2009).

Además, el aumento de linfocitos T citotóxicos de memoria en la sangre periférica se ha notificado que es la causa de la lesión endotelial aguda que conduce a enfermedades circulatorias, como la aterosclerosis. También se sabe que, en individuos con obesidad, este daño endotelial producido por los linfocitos CD8+, se ve agravado por altas concentraciones de LDL-c y bajas concentraciones de HDL-c (Schäfer y Zerneck, 2021). Se ha señalado que la activación y proliferación constante y mantenida de células T de memoria y células T citotóxicas condicionan a las personas con obesidad a experimentar un mayor riesgo de enfermedades asociadas con el envejecimiento y la inflamación crónica. Este envejecimiento prematuro favorece la generación de mitocondrias disfuncionales, lo

que conduce a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y activación de NF- κ B que contribuyen a perpetuar la MIAO. Por esta razón, las personas con obesidad son propensas a envejecer más rápido que las personas con GCT normal (Santos y Sanchari, 2021).

V.1.2. Cuanto mayor es la gravedad de la obesidad, menor es la proporción de MLG, un fenómeno asociado con cambios en la proporción de linfocitos T vírgenes y de memoria.

En individuos con obesidad severa que presentan obesidad sarcopénica, también existen trastornos endocrinos, envejecimiento prematuro y disminución de la actividad física que podrían generar cambios en las células inmunes (Kalinkovich y Livshits, 2017). En el presente estudio el grupo de obesidad clase 1 & 2 presentó una disminución en el porcentaje de MLG, el cual se asoció con una disminución de CD4+CD45RO+ y un aumento de CD4+CD45RA+ en sangre periférica (**Figura 14C y 14D**). Otro aspecto que se ha señalado es que la obesidad promueve una mayor infiltración de células inmunitarias en el músculo, un fenómeno que podría contribuir a la metainflamación crónica de bajo grado asociada con la obesidad (Patsouris y cols., 2014; Siervo y cols., 2021). Sin embargo, se necesitan más estudios para explorar este tema.

V.1.3. Los linfocitos B de sangre periférica cambian con la gravedad de la obesidad.

Se observó que a medida que aumentaba el porcentaje de GCT, en sangre disminuía el porcentaje de linfocitos B, pero aumentaba su número absoluto (**Tabla 7**). Este hallazgo se puede comparar con el estudio de Frasca y cols. (2016), realizado en una población estadounidense de 18 adultos jóvenes entre 20 y 40 años y adultos mayores de 60 años, donde el porcentaje y número de linfocitos B era menor en individuos con obesidad en comparación con individuos delgados. Asimismo, en una población de 169 adultos jóvenes mexicanos, Rodríguez y cols. (2018), reportaron un aumento no significativo, es decir una tendencia a aumentar en el porcentaje de linfocitos B totales en sangre periférica de individuos con GV alta. En una población de 40 mujeres estadounidenses jóvenes con obesidad (27-55 años), Frasca y cols. (2021), indicaron que los linfocitos B en sangre periférica son metabólicamente menos activos en cuanto a la producción de sustancias proinflamatorias y en la expresión de enzimas del metabolismo de oxidación de la glucosa

que en el TA (Frasca y cols., 2021). Por lo que se podría considerar que a mayor obesidad las células B son menos provechosas en el metabolismo energético.

En contraste, se ha demostrado que a medida que aumenta la obesidad, aumentan los linfocitos B porque se encuentran entre las primeras células inmunes en infiltrar el TA, principalmente VAT (Harmon y cols., 2016; Srikakulapu y McNamara, 2020). Una vez dentro del TA y el plasma de las personas con obesidad, los linfocitos B producen mediadores proinflamatorios que regulan los linfocitos T y los macrófagos; además secretan anticuerpos IgG autoinmunes específicos de adipocitos (Frasca y cols., 2018; Frasca y Blomberg, 2020). También se ha documentado que en la obesidad y en el envejecimiento, la función de los linfocitos B disminuye, un fenómeno que se asociado a respuestas deficientes a infecciones y vacunas (Muramatsu y cols., 2000; Sayegh y cols., 2003; Frasca y cols., 2008, 2016; Zhai y cols., 2016).

Por todo lo anterior, el presente estudio nos permite formular dos hipótesis para explicar el por qué en individuos con obesidad, el porcentaje en sangre de linfocitos B disminuye pero en números absolutos aumenta: 1) por que probablemente una gran cantidad de linfocitos B y algunas de sus variantes fenotípicas pueden estar en TA y 2) porque probablemente el número de linfocitos T aumenta considerablemente a medida que aumenta la severidad de la obesidad, y por lo tanto hay una disminución de linfocitos. Sin embargo, es importante agregar que en el presente estudio se incluyeron personas mexicanas de ambos sexos adultas jóvenes con diferentes grados de obesidad, incluidas con obesidad severa y por tanto las poblaciones que se comparan con los otros estudios pueden ser diferentes para llegar a una conclusión objetiva y homogénea. Por lo que es necesario continuar haciendo estudios en poblaciones similares para aclarar las discrepancias.

V.2. Cambios metabólicos, clínicos, de composición corporal y de la inmunidad celular, en pacientes antes y después de la cirugía bariátrica.

V.2.1. La mejora en el perfil metabólico disminuye el riesgo de enfermedades asociadas a la obesidad.

Los pacientes con obesidad mórbida después de ser sometidos a cirugía bariátrica presentaron mejorías metabólicas significativas, excepto HDL-c, logrando llegar a

parámetros de normalidad en glucosa, insulina, HbA1c, HOMA-RI, colesterol total, triglicéridos, CRP y PAD. Además de remitir al 100% SHO/SAOS y EVP, remitir al 87.5% HAS, al 82.4% EHNA o MAFLD, al 75% SM, al 70.5% RI/DM2, al 50% SOP, osteoartritis, hipotiroidismo y al 12.8% las dislipidemias en tan solo 6 meses posteriores al tratamiento. Estos resultados demuestran los beneficios metabólicos de los procedimientos quirúrgicos bariátricos dentro de un equipo multidisciplinario (bariatria, nutrición y psicología) lo que contribuyen de forma significativa a disminuir la morbimortalidad cardiometabólica (Aasbrenn y cols., 2019; Askarpour y cols., 2019; Paganelli y cols., 2019; Zhang y cols., 2021; Abad-Jiménez y cols., 2022; Khanaghaei y cols., 2022; Lo y cols., 2022).

Sin embargo, en los individuos del presente estudio se observa todavía la existencia peso excedido de 18.7 ± 14.3 kg en relación con el peso ideal o saludable de cada individuo, lo mismo ocurre con la media de IMC, GCT, CC, los cuales siguen estando en parámetros altos (**Tabla 8**). Es interesante añadir, que en individuos sometidos a LRYGB se espera como resultado excelente, la disminución de peso excedido mayor 65% después de un año de cirugía (Mechanick y cols., 2020; Academy of Nutrition and Dietetics, 2021), y en la población del presente estudio, actualmente es 64.2% para LRYGB y 54.1% para LSG que se logró en tan solo 6 meses (**Tabla 9**). Aun así, en la mayoría de los pacientes del presente estudio sigue existiendo obesidad, aunque de menor grado.

Se encontró después de las cirugías, que no hubo una mejora significativa de HDL-c (**Tabla 8 y tabla 9**) y que la remisión de dislipidemias fue solo del 12.18%, en el grupo de estudio. Este resultado se puede explicar porque, como ya se mencionó, la mayoría de los pacientes después de la cirugía aun presentan obesidad y por tanto inflamación (aunque en menor grado). El HDL-c se considera un marcador bioquímico proinflamatorio y se mantiene disminuido en presencia de inflamación (Pierart y Serrano, 2012). Además, se sabe que en población latina los niveles de HDL-c son menores por razones genéticas, socioculturales y ambientales comparados con otras poblaciones humanas (Rodriguez y cols., 2014). También se conoce que los niveles de HDL-c en sangre se ven disminuidos por la falta de actividad física (Kokkinos y Fernhall, 1999) y los pacientes del presente estudio después de la cirugía por indicaciones médicas no realizan ejercicio al menos durante los primeros tres meses del postoperatorio. Además, en el presente estudio se encontró que después de 6 meses de cirugía la mayoría de los individuos (84%, n=42) realizan ejercicio leve (menos de 3 veces por semana por menos de 60 minutos), el 12% (n=6) realizan ejercicio moderado

(3 o más veces por semana por 60 o más minutos) y solo el 3% (n=2) realizan ejercicio intenso (3 o más veces por semana por 60 o más minutos), es decir, que la mayoría de los individuos después de la cirugía llevan a cabo poco ejercicio. Por lo que la inflamación propia de la obesidad, la población latina y poca actividad física en la población del presente estudio, puede ser la causa por la que, a pesar de la cirugía bariátrica, siga existiendo una alta prevalencia (85%) de dislipidemia principalmente por HDL bajo.

En relación con el sexo se observó que las mujeres que fueron intervenidas con LRYGB presentaron más pérdida de MLG medida en kilogramos, comparado con las que fueron intervenidas con LSG (**Tabla 9**). Lo que coincide con los estudios de Nuijten y cols. (2021), donde observaron que en los primeros 6 meses después de la cirugía se da la mayor pérdida de kilogramos de MLG; y en el estudio de Davidson y cols. (2018), quienes observaron también mayor pérdida de MLG en mujeres, y esta pérdida se mantuvo hasta los cinco años después de la cirugía. Es importante añadir, que los cambios en MLG refleja los cambios en el músculo esquelético. En pacientes con LRYGB la pérdida de MLG representa casi toda la pérdida de músculo esquelético (Davidson y cols., 2018). La disminución en Kg de la MLG se puede explicar en parte, por la disminución del peso corporal total, y es de esperar que después de la pérdida de peso haya también pérdida de MLG. Además, esta pérdida puede variar según el procedimiento quirúrgico, el grado de pérdida de peso, la frecuencia e intensidad de la actividad física, el consumo de proteínas en la dieta y posiblemente el método de evaluación que se utilizó para medirla (Forbes, 1999; Wells y cols., 2015; Davidson y cols., 2018).

V.2.2. Cambio en los porcentajes de subpoblaciones de linfocitos T y su relación con mejoras metabólicas después de la cirugía bariátrica.

La obesidad cambia el delicado equilibrio de las células inmunitarias en el TA hacia un estado proinflamatorio, lo que representa en parte, los efectos sistémicos de la inflamación crónica (Canello y cols., 2005; O'Rourke y cols., 2011; Anderson y cols., 2013; Van Der Windt y cols., 2013). En el presente estudio se observó una disminución significativa en sangre de leucocitos. Lo que coincide con otros estudios hechos en población adulta sometida a cirugía bariátrica (Cunha y cols., 2016; Lautenbach y cols., 2021; Abad-Jiménez y cols., 2022).

En el presente estudio se observó disminución significativa de linfocitos T cooperadores CD4+ principalmente en pacientes sometidos a LRYGB (**Tabla 10 y 11**). Lo que coincide con otros estudios donde observaron una disminución de CD4+ (Rizk y cols., 2021) además esta disminución se asoció con la disminución del peso, IMC (Merhi y cols., 2009; Fathy y Morshed, 2014), GV y HbA1c (Zhang y cols., 2021). Lo que sugiere que la disminución del nivel de actividad inmunitaria mediada por estas células contribuye a disminuir la inflamación de bajo grado asociada a la obesidad (Touch y cols., 2017).

También se encontró disminución significativa de linfocitos T cooperadores vírgenes CD4+CD45RA+ (**Tabla 10 y 11, Figura 19A**). Lo anterior concuerda con otros estudios donde observaron la reducción del porcentaje de células T cooperadoras totales asociadas positivamente con pérdida de peso, e IMC (Merhi y cols., 2009; Fathy y Morshed, 2014; Jongbloed y cols., 2019), En contraste, el estudio de Rizk y cols. (2021) observaron un aumento del porcentaje de T vírgenes. La disminución de TCD4+ vírgenes en pacientes con cirugía bariátrica, puede estar asociada con la disminución en la ingestión de calorías y la pérdida de peso, que disminuye la sobreestimulación del receptor de interleucina 7 (IL-7R) y en consecuencia reduce las concertaciones de IL-7, una citocina que en modelos animales se ha visto que controla la homeostasis estas células (Lucas y cols., 2012; Lee y cols., 2015).

Por otro lado, se observó un aumento en el porcentaje de linfocitos T cooperadores de memoria (CD4+CD45RO+) después de la cirugía. En contraste se sabe que estas células poseen una larga vida media, expresan grandes cantidades de citocinas y proteínas antiapoptóticas como la IL-7 e IL-15 que bloquean la muerte celular programada (Dvorkin y cols., 2011). Asimismo, en el envejecimiento y en la obesidad aumentan significativamente los linfocitos T cooperadores de memoria y contribuyen a generar y perpetuar la inflamación crónica (Touch y cols., 2017; Schäfer y Zerneck, 2021), Rizk y cols. (2021). Por lo que en el presente estudio se esperaría que esta subpoblación linfocitaria disminuyera después de la cirugía. Sin embargo, como ya se mencionó, la población del presente estudio todavía presenta obesidad y por tanto inflamación y probablemente esta sea la razón por la que siga habiendo una alteración en la proporción de estas células.

Así mismo, en el presente estudio también se encontró un aumento del porcentaje de linfocitos T CD8+ (**Tabla 10 y 11; Figura 19E**) y de CD8+CD28- (células efectoras) (**Tabla**

10; Figura 19F), que no se debió a un incremento en números de estas células, principalmente en individuos con LRYGB (**Tabla 11**). Lo que difiere con otros estudios donde reportan una reducción significativa en el porcentaje de linfocitos T CD8+ después de la cirugía bariátrica (Ballesteros-Pomar y cols., 2014; Fathy y Morshed, 2014; Shoar y cols., 2021). Se sabe que individuos con obesidad, la activación excesiva de linfocitos T citotóxicos contribuye a generar y perpetuar la inflamación (Nishimura y cols., 2009; Touch y cols., 2017; Schäfer y Zerneck, 2021). El aumento en el porcentaje de células T citotóxicas en sangre después de la cirugía puede deberse a que todavía existe cierto grado de obesidad y por tanto de inflamación. Sin embargo, es necesario comprobar esta hipótesis con nuevos estudios en poblaciones con características similares que determinen la función y las diferentes variantes fenotípicas de células T citotóxicas en sangre periférica y TA tanto, para poder llegar a conclusiones más objetivas.

V.2.3. Cambio en el porcentaje de linfocitos B después de la cirugía bariátrica

Se ha documentado que conforme aumenta la obesidad, las células B también aumentan, porque son de las primeras células inmunitarias en infiltrarse en el TAV y después en sangre (Frasca y cols., 2018; Srikakulapu y McNamara, 2020). Su aumento también está involucrado en los trastornos del metabolismo de la glucosa asociados con la obesidad (Winer y cols., 2011), y el riesgo de enfermedades autoinmunes (Harpsoe y cols., 2014).

En el presente estudio se observó un aumento del porcentaje de células B después de la cirugía bariátrica (**Figura 19D**), principalmente en pacientes sometidos a LRYGB (**Tabla 11**). Lo que se puede comparar con otros estudios donde las células B en sangre después de la cirugía se ajustan a los porcentajes de pacientes con normopeso, aunque estos autores concluyen que la reducción en la proporción de estas células no se relaciona con su funcionalidad (Wijngaarden y cols., 2022). Del mismo modo, Tobón y cols. (2019) no observaron cambios significativos en los porcentajes de células B después de la cirugía y demostraron que la disminución de IgG e IgM autoinmune (anticardiolipina) no se relaciona con la proporción de estas células en sangre. Dai y cols. (2017) hallaron también una disminución significativa en los niveles plasmáticos de IgG y de moléculas que promueven la sobrevivencia y el cambio de isotipo de linfocitos B, lo que se correlacionaron con la disminución de su actividad, de la glucosa y de HOMA-IR. Por otro lado, se ha evidenciado que la modulación de linfocitos T proinflamatorios y la mejoría en la función de células B

efectoras después de la cirugía bariátrica causa el aumento de la producción de IL-10, del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y la disminución en la secreción de INF- γ , IL-2, IL-4 e IL-17 (Dai y cols., 2017).

V.2.4 Cambios inmunometabólicos entre baipás gástrico y gastrectomía en manga.

LRYGB produce mayor mejoría metabólica y remisión de enfermedades (**Tabla 9, Figura 18**), así como mayores cambios significativos en subpoblaciones de linfocitos (**Tabla 11, Figura 19**) lo que coincide con otros estudios que se han realizado en este tipo de pacientes (Merhi y cols., 2009; Peterli y cols., 2009; Shoar y cols., 2021).

V.2.5. El sexo parece tener un papel especial en la inmunidad celular de la población con obesidad.

Es importante resaltar que en el presente estudio se observaron diferencias significativas en la inmunidad celular en función al sexo. Se halló que a medida que incrementa el grado de obesidad los monocitos y las células B (medidas en cel/ μ L) solo manifiestan cambios significativos por sexo. Y a medida que se pierde grasa después de la cirugía los NK solo presentan cambios significativos por sexo. Esto se trata de un fenómeno que no ha sido estudiado en población con obesidad, por lo que sería importante indagar si los hallazgos pueden ser reproducibles en otras poblaciones y con ello comenzar a investigar las probables causas que lo expliquen.

V.3. Limitaciones y fortalezas del estudio.

Limitantes. Es sensato admitir que en el presente estudio donde se comparó las características inmunometabólicas en población con diferentes grados de obesidad, aunque el tamaño de muestra fue bueno (124 individuos), los grupos no fueron homogéneos ya que cada subgrupo se integró con un número distinto de participantes, incluso algunos de los subgrupos no llegaron a los 30 individuos (que se considera la mínima cantidad de muestra por grupo) por lo que esto hace que la distribución de las variables analizadas no sean homogéneas, que existan datos atípicos que pudieran estar interfiriendo con los resultados, por lo que se trató de interpretar los datos con cautela. Lo mismo ocurrió en la población bariátrica donde los grupos donde se compararon las dos técnicas quirúrgicas no fueron homogéneos, y en un grupo habían menos de 30

participantes estudiados. Asimismo, tampoco se logró homogeneidad en relación con el sexo, porque existe un número diferentes de hombre y mujeres, la mayoría de los participantes fueron mujeres. El sexo es un factor que influye en la obesidad, así como en participación de estudios y programas de salud. Por lo que se considera en un futuro hacer un muestreo más completo para tener una población más equilibrada.

Fortalezas. Se considera que el presente trabajo ha contribuido con la generación de datos útiles para mejorar la comprensión de la inmunidad celular en humanos con obesidad, una línea de investigación poco estudiada. La alteración en la proporción de estas células está contribuyendo en parte a generar las alteraciones metabólicas que causan las enfermedades asociadas a la obesidad, que aumentan la morbimortalidad y disminuyen la calidad de vida de la población. También se hallaron cambios metabólicos y en el conteo de células inmunes que únicamente se dan por el sexo. Se pudo detectar subpoblaciones específicas de linfocitos que están asociadas con el mejoramiento o el empeoramiento metabólico, lo que puede ser valioso para obtener en el futuro propuestas de nuevos marcadores inmunológicos que puedan ser de utilidad clínica para el diagnóstico y seguimiento de salud de los pacientes con obesidad. Otro parte importante del presente estudio fue que se realizaron comparaciones inmunometabólicas entre las dos técnicas quirúrgicas bariátricas más utilizadas en México, algo también poco estudiado, y se hallaron diferencias inmunometabólicas interesantes que podrían contribuir en un futuro a la decisión terapéutica de los pacientes con obesidad.

Capítulo VI. CONCLUSIÓN

Se lograron establecer diferencias y correlaciones entre variables metabólicas e inmunológicas. Existen diferencias significativas en el perfil inmunometabólico de individuos con diferentes grados de obesidad. El aumento en la severidad de la obesidad se asocia con una reducción de la MLG medida en kilogramos, lo que sugiere la presencia de obesidad sarcopénica en esta población. También, conforme aumenta la severidad de la obesidad se presentan las alteraciones en parámetros bioquímicos metabólicos y cambios en las subpoblaciones linfocitarias de sangre periférica, principalmente el aumento de CD4+, CD4+CD62- y CD8+CD45RO+, demostrando la existencia de un proceso inflamatorio a nivel periférico que también se asocia con otras variables como la CC, IMC, CRP, leucocitos y edad.

La cirugía bariátrica provoca cambios inmunometabólicos significativos. Después de 6 meses de cirugía, aunque sigue existiendo obesidad (de menor grado) y por tanto MIAO. Hubo una disminución de peso excedido en pacientes con LRYGB y LSG que supera las expectativas anuales de reducción. También hubo mejoras significativas de todas las variables metabólicas excepto en HDL-c que no mejoró a pesar de la pérdida de GCT, esto se debe a que todavía existe MIAO y que puede haber una razón genética por que la población es latina y los participantes realizan poca actividad física. Asimismo, se observó reducción significativa de linfocitos T cooperadores vírgenes (CD4+CD45RA+) y linfocitos T citotóxicos de memoria (CD8+CD45RO+), así como aumento del porcentaje de células B, de linfocitos T CD8+, CD4+CD45RO+ y CD8+CD28-, estas últimas células probablemente relacionadas con el proceso inflamatorio que persiste. El LRYGB promovió más mejoras metabólicas y la remisión de comorbilidades, sin embargo, LRGB produce mayor pérdida de masa libre de grasa (principalmente en mujeres). Por otra parte, LSG indujo más la disminución del porcentaje de linfocitos T cooperadores efectoros (CD4+CD62-), lo que puede ser de utilidad clínica para contribuir a la decisión diagnóstica y/o de tratamiento.

Capítulo VII. PERSPECTIVAS

Conocer el perfil inmunometabólico en pacientes con obesidad y pacientes sometidos a cirugía bariátrica puede ser clínicamente útil para evaluar de manera oportuna el riesgo de presentar enfermedades inflamatorias asociadas a la obesidad. Sin embargo, es importante indagar en el estudio de otros tipos y variantes fenotípicas de células inmunológicas, principalmente las variantes fenotípicas de células B, células T citotóxicas, linfocitos T vírgenes y linfocitos T de memoria. Y estudiar no solo el conteo celular sino también su actividad proinflamatoria y/o antiinflamatoria mediante la medición de citocinas, tanto en sangre como en tejido adiposo para poder aclarar las diferencias observadas y comprender mejor los cambios inmunológicos que se presentan en las personas con obesidad y después de perder peso. Asimismo, es imprescindible seguir realizando estos estudios en diferentes poblaciones con obesidad para entender mejor el comportamiento de la inmunidad celular en asociación con las características metabólicas en diferentes poblaciones humanas.

Se considera necesario aumentar el número de individuos sometidos a cirugía bariátrica estudiados, el tiempo estudiado después de la cirugía bariátrica (para observar el comportamiento de las células inmunes a corto y largo plazo, para vigilar si se desarrolla alguna enfermedad que pueda modificar el metabolismo y la inmunidad y para observar si hay aumento de tejido adiposo, tiempo después de la cirugía bariátrica) y comparar a la población bariátrica con un grupo control de pacientes con normopeso sanos o un grupo control de pacientes con obesidad no quirúrgicos que solo reciban tratamiento médico y nutricional.

También, es importante considerar la presencia de otros factores ambientales que pudieran estar modificando el metabolismo y el número y función de las células inmunológicas, por ejemplo, medir de forma más objetiva el apego a la dieta, el apego a la actividad física y la presencia de deficiencias nutricionales que pudieran estar alterando el comportamiento de las células inmunológicas.

En adición, resulta esencial analizar las asociaciones que puedan existir de las variables metabólicas e inmunológicas estudiadas con el microbiota intestinal antes y después de la cirugía bariátrica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aasbrenn, M., Farup, P. G., & Videm, V. (2019). Changes in C-reactive protein, neopterin and lactoferrin differ after conservative and surgical weight loss in individuals with morbid obesity. *Scientific reports*, 9(1), 17695. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54107-z>
- Abad-Jiménez, Z., Vezza, T., López-Domènech, S., Fernández-Reyes, M., Canet, F., Morillas, C., Gómez-Abril, S. Á., Bañuls, C., Víctor, V. M., & Rocha, M. (2022). Impact of Roux-en-Y Gastric Bypass on Mitochondrial Biogenesis and Dynamics in Leukocytes of Obese Women. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(7), 1302. <https://doi.org/10.3390/antiox11071302>
- Academy of Nutrition and Dietetics (AND), Weight Management Dietetic Practice Group. (2021). *Pocket Guide to Bariatric Surgery*. 3ra edición (pp: 112). Editorial eat right. Academy of nutrition and dietetics. <https://www.eatrightstore.org/product-type/pocket-guides/pocket-guide-to-bariatric-surgery--third-ed>.
- Anderson, E. K., Gutierrez, D. A., Kennedy, A., & Hasty, A. H. (2013). Weight cycling increases T-cell accumulation in adipose tissue and impairs systemic glucose tolerance. *Diabetes*, 62(9), 3180–3188. <https://doi.org/10.2337/db12-1076>
- Askarpour, M., Khani, D., Sheikhi, A., Ghaedi, E., & Alizadeh, S. (2019). Effect of Bariatric Surgery on Serum Inflammatory Factors of Obese Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity surgery*, 29(8), 2631–2647. <https://doi.org/10.1007/s11695-019-03926-0>
- Avgerinos, K. I., Spyrou, N., Mantzoros, C. S., & Dalamaga, M. (2019). Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism: clinical and experimental*, 92, 121–135. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>
- Bähr, I., Spielmann, J., Quandt, D., & Kielstein, H. (2020). Obesity-Associated Alterations of Natural Killer Cells and Immunosurveillance of Cancer. *Frontiers in immunology*, 11, 245. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00245>
- Ballesteros-Pomar, M. D., Calleja, S., Díez-Rodríguez, R., Calleja-Fernández, A., Vidal-Casariego, A., Nuñez-Alonso, A., Cano-Rodríguez, I., & Olcoz-Goñi, J. L. (2014). Inflammatory status is different in relationship to insulin resistance in severely obese people and changes after bariatric surgery or diet-induced weight loss. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 122(10), 592–596. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1382035>
- Barazzoni, R., Bischoff, S., Boirie, Y., Busetto, L., Cederholm, T., Dicker, D., Toplak, H., Van Gossum, A., Yumuk, V., & Vettor, R. (2018). Sarcopenic Obesity: Time to Meet the Challenge. *Obesity facts*, 11(4), 294–305. <https://doi.org/10.1159/000490361>
- Bauce, G. J., & Moya-Sifontes, M. Z. (2019). Relación entre porcentaje de grasa corporal y otros indicadores antropométricos de obesidad en adultos con hígado graso. *Revista Digital de Postgrado*,

- 8(1), 55. http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_dp/issue/view/1871/showToc%0Ahttp://fi-admin.bvsalud.org/document/view/87ryw
- British Society for Immunology. (2023, June 1). Citometría de flujo. <https://www.immunology.org/es/public-information/inmunolog%C3%ADa-bitesized/experimental-techniques/citometria-de-flujo>
 - Buchwald H., Cowan, G.S.M., Pories, W.J. (2009). Tratamiento quirúrgico de la obesidad (pp. 465). Editorial Elsevier.
 - Canello, R., Henegar, C., Viguerie, N., Taleb, S., Poitou, C., Rouault, C., Coupaye, M., Pelloux, V., Hugol, D., Bouillot, J. L., Bouloumié, A., Barbatelli, G., Cinti, S., Svensson, P. A., Barsh, G. S., Zucker, J. D., Basdevant, A., Langin, D., & Clément, K. (2005). Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes*, 54(8), 2277–2286. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.8.2277>
 - Cepero-Donates, Y., Lacraz, G., Ghobadi, F., Rakotoarivelo, V., Orkhis, S., Mayhue, M., Chen, Y. G., Rola-Pleszczynski, M., Menendez, A., Ilangumaran, S., & Ramanathan, S. (2016). Interleukin-15-mediated inflammation promotes non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine*, 82, 102–111. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.01.020>
 - Choe, S. S., Huh, J. Y., Hwang, I. J., Kim, J. I., & Kim, J. B. (2016). Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Frontiers in endocrinology*, 7, 30. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00030>
 - Cuellar-Tamez, R. X., Villarreal-Calderon, J. R., Rubio-Infante, N., Castillo, E. C., García-Garza, M., Elizondo-Montemayor, L., & García-Rivas, G. (2021). Bariatric surgery-induced weight loss reduces B cell activating cytokines and IgG immunoglobulins related to autoimmunity. *Surgical endoscopy*, 35(9), 5147–5158. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-08004-6>
 - Cunha, F. M., Saavedra, A., Barbosa, J., Freitas, P., Carvalho, D., & Varela, A. (2016). Effect of different bariatric surgery type on the leukocyte formula. *Surgery for obesity and related diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 12(7), 1418–1423. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.02.002>
 - D'Abbondanza, M., Martorelli, E. E., Ricci, M. A., De Vuono, S., Migliola, E. N., Godino, C., Corradetti, S., Siepi, D., Paganelli, M. T., Maugeri, N., & Lupattelli, G. (2019). Increased plasmatic NETs by-products in patients in severe obesity. *Scientific reports*, 9(1), 14678. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51220-x>
 - Dai, X., Zhao, W., Zhan, J., Zeng, S., Ran, D., Zhang, H., Song, Z., Song, K. H., & Wu, L. (2017). B cells present skewed profile and lose the function of supporting T cell inflammation after Roux-en-Y gastric bypass. *International immunopharmacology*, 43, 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.11.033>
 - Davidson, L. E., Yu, W., Goodpaster, B. H., DeLany, J. P., Widen, E., Lemos, T., Strain, G. W., Pomp, A., Courcoulas, A. P., Lin, S., Janumala, I., Thornton, J. C., & Gallagher, D. (2018). Fat-Free Mass

- and Skeletal Muscle Mass Five Years After Bariatric Surgery. *Obesity* (Silver Spring, Md.), 26(7), 1130–1136. <https://doi.org/10.1002/oby.22190>
- de Heredia, P. F., Gómez-Martínez, S., & Marcos, A. (2012). Chronic and degenerative diseases: Obesity, inflammation and the immune system. *Proceedings of the Nutrition Society*, 71(2), 332–338. <https://doi.org/10.1017/S0029665112000092>
 - Deiluiis, J., Shah, Z., Shah, N., Needleman, B., Mikami, D., Narula, V., Perry, K., Hazey, J., Kampfrath, T., Kollengode, M., Sun, Q., Satoskar, A. R., Lumeng, C., Moffatt-Bruce, S., & Rajagopalan, S. (2011). Visceral adipose inflammation in obesity is associated with critical alterations in regulatory cell numbers. *PloS one*, 6(1), e16376. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016376>
 - D'Ignazio, L., & Rocha, S. (2016). Hypoxia Induced NF-κB. *Cells*, 5(1), 10. <https://doi.org/10.3390/cells5010010>
 - D'Ignazio, L., Bandarra, D., & Rocha, S. (2016). NF-κB and HIF crosstalk in immune responses. *The FEBS journal*, 283(3), 413–424. <https://doi.org/10.1111/febs.13578>
 - Dixon, J. B., & O'Brien, P. E. (2006). Obesity and the white blood cell count: changes with sustained weight loss. *Obesity surgery*, 16(3), 251–257. <https://doi.org/10.1381/096089206776116453>
 - Dvorkin, M., Cardinali, D., & Lermoli, R. (2011). Glóbulos blancos y sistema inmunitario. En Best & Taylor. *Bases Fisiológicas de la Práctica Médica 4ta edición*. (pp. 1258-1316). Editorial Médica Panamericana.
 - Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), Shamah-Levy, J., Vielma-Orozco, E., Heredia-Hernández, O., Romero-Martínez, M., Mojica-Cuevas, J., Cuevas-Nasu, L., Santaella-Castell, J., & Rivera-Dommarco, J. (2020). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf (acceso el 07 de mayo de 2022).
 - Esser, N., Legrand-Poels, S., Piette, J., Scheen, A. J., & Paquot, N. (2014). Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 105(2), 141–150. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.04.006>
 - Ettinger, J., Ázaro, E., Weiner, R., Higa, K. D., Neto, M. G., & Teixeira, A. F. T. M. (2020). Gastric bypass. *Bariatric and Metabolic Surgery Perspectives*. In J. Ettinger, E. Ázaro, R. Weiner, K. D. Higa, M. G. Neto, & A. F. T. M. Teixeira (Eds.), *Medicine and health, Rhode Island* (Springer, Vol. 87, Issue 2). Springer Nature Switzerland AG. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-28803-7>
 - Fariñas Guerrero, F., & López Gigosos, R. M. (2021). Obesity, immunity and vaccination. *Vacunas (English Edition)*, 22(3), 174–182. <https://doi.org/10.1016/j.vacune.2021.10.005>
 - Fathy, S. M., & Morshed, G. (2014). Peripheral blood lymphocyte subsets (CD4+, CD8+ T cells), leptin level and weight loss after laparoscopic greater curvature plication in morbidly obese patients. *Archives of medical science: AMS*, 10(5), 886–890. <https://doi.org/10.5114/aoms.2014.46209>

- Filella, X., Molina, R., & Ballesta, A. (2002). Estructura y función de las citocinas. *Medicina Integral*, 39(2), 63–71. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-estructura-funcion-citocinas-13026682>
- Forbes G. B. (1999). Longitudinal changes in adult fat-free mass: influence of body weight. *The American journal of clinical nutrition*, 70(6), 1025–1031. <https://doi.org/10.1093/ajcn/70.6.1025>
- Franco, R., Martínez-Pinilla, E., Lanciego, J. L., Navarro, G. (2016). Basic Pharmacological and Structural Evidence for Class A G-Protein-Coupled Receptor Heteromerization. *Frontiers in pharmacology*, 7, 76. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00076>
- Frasca, D., & Blomberg, B. B. (2020). Obesity Accelerates Age Defects in Mouse and Human B Cells. *Frontiers in immunology*, 11, 2060. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02060>
- Frasca, D., Diaz, A., Romero, M., Thaller, S., & Blomberg, B. B. (2018). Secretion of autoimmune antibodies in the human subcutaneous adipose tissue. *PloS one*, 13(5), e0197472. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197472>
- Frasca, D., Ferracci, F., Diaz, A., Romero, M., Lechner, S., & Blomberg, B. (2016). Obesity decreases B cell responses in young and elderly individuals. *Obesity (Silver Spring)*, 24(3), 615–625. <https://doi.org/10.1002/oby.21383>
- Frasca, D., Landin, A. M., Lechner, S. C., Ryan, J. G., Schwartz, R., Riley, R. L., & Blomberg, B. B. (2008). Aging Down-Regulates the Transcription Factor E2A, Activation-Induced Cytidine Deaminase, and Ig Class Switch in Human B Cells. *The Journal of Immunology*, 180(8), 5283–5290. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.8.5283>
- Frasca, D., Romero, M., Diaz, A., Garcia, D., Thaller, S., & Blomberg, B. B. (2021). B Cells with a Senescent-Associated Secretory Phenotype Accumulate in the Adipose Tissue of Individuals with Obesity. *International journal of molecular sciences*, 22(4), 1839. <https://doi.org/10.3390/ijms22041839>
- Fried, M., Yumuk, V., Oppert, J. M., Scopinaro, N., Torres, A., Weiner, R., Yashkov, Y., Frühbeck, G., International Federation for Surgery of Obesity and Metabolic Disorders-European Chapter (IFSO-EC), European Association for the Study of Obesity (EASO), & European Association for the Study of Obesity Obesity Management Task Force (EASO OMTF) (2014). Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obesity surgery*, 24(1), 42–55. <https://doi.org/10.1007/s11695-013-1079-8>
- Ghoshal, S., Witta, J., Zhong, J., de Villiers, W., Eckhardt, E. (2009). Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *Journal of lipid research*, 50(1), 90–97. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800156-JLR200>
- Gkrania-Klotsas, E., Ye, Z., Cooper, A. J., Sharp, S. J., Luben, R., Biggs, M. L., Chen, L. K., Gokulakrishnan, K., Hanefeld, M., Ingelsson, E., Lai, W. A., Lin, S. Y., Lind, L., Lohsoonthorn, V., Mohan, V., Muscari, A., Nilsson, G., Ohrvik, J., Chao Qiang, J., Jenny, N. S., ... Langenberg, C. (2010). Differential white blood cell count and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis

- of cross-sectional and prospective studies. *PloS one*, 5(10), e13405. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013405>
- Goodpaster, B. H., & Sparks, L. M. (2017). Metabolic Flexibility in Health and Disease. *Cell metabolism*, 25(5), 1027–1036. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.015>
 - Harmon, D. B., Srikakulapu, P., Kaplan, J. L., Oldham, S. N., McSkimming, C., Garmey, J. C., Perry, H. M., Kirby, J. L., Prohaska, T. A., Gonen, A., Hallowell, P., Schirmer, B., Tsimikas, S., Taylor, A. M., Witztum, J. L., & McNamara, C. A. (2016). Protective Role for B-1b B Cells and IgM in Obesity-Associated Inflammation, Glucose Intolerance, and Insulin Resistance. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 36(4), 682–691. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307166>
 - Harpsøe, M. C., Basit, S., Andersson, M., Nielsen, N. M., Frisch, M., Wohlfahrt, J., Nohr, E. A., Linneberg, A., & Jess, T. (2014). Body mass index and risk of autoimmune diseases: a study within the Danish National Birth Cohort. *International journal of epidemiology*, 43(3), 843–855. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu045>
 - Hutcheon, D. A., Hale, A. L., Ewing, J. A., Miller, M., Couto, F., Bour, E. S., Cobb, W. S., 4th, & Scott, J. D. (2018). Short-Term Preoperative Weight Loss and Postoperative Outcomes in Bariatric Surgery. *Journal of the American College of Surgeons*, 226(4), 514–524. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.032>
 - Instituto Nacional de Salud Pública de México (INSP), & United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF). (2016). Encuesta Nacional de Niños, Niñas y Mujeres. Informe Final. Ciudad de México. Disponible en: <https://www.unicef.org/mexico/salud-y-nutrici%C3%B3n>. (acceso e 12 de abril de 2022).
 - Jongbloed, F., Meijers, R. W. J., IJzermans, J. N. M., Klaassen, R. A., Dollé, M. E. T., van den Berg, S., Betjes, M. G. H., de Bruin, R. W. F., van der Harst, E., & Litjens, N. H. R. (2019). Effects of bariatric surgery on telomere length and T-cell aging. *International journal of obesity (2005)*, 43(11), 2189–2199. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0351-y>
 - Kalinkovich, A., & Livshits, G. (2017). Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing research reviews*, 35, 200–221. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.09.008>
 - Khanaghaei, M., Ziamajidi, N., Poorolajal, J., Asadikaram, G., Nikoyan, P., Bajian, M., & Abbasalipourkabir, R. (2022). The influence of gastric bypass surgery on the concentration of high mobility group box 1, nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and the genes expression of high mobility group box 1, nuclear factor erythroid2-related factor 2, interleukin 6, and tumor necrosis factor-alpha in the peripheral blood mononuclear cells of patients with morbid obesity. *Molecular biology reports*, 49(5), 3745–3755. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07214-6>
 - Kokkinos, P. F., & Fernhall, B. (1999). Physical activity and high density lipoprotein cholesterol levels: what is the relationship? *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 28(5), 307–314. <https://doi.org/10.2165/00007256-199928050-00002>

- Lautenbach, A., Stoll, F., Mann, O., Busch, P., Huber, T. B., Kielstein, H., Bähr, I., & Aberle, J. (2021). Long-Term Improvement of Chronic Low-Grade Inflammation After Bariatric Surgery. *Obesity surgery*, 31(7), 2913–2920. <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05315-y>
- Lee, J. W., Bae, S. H., Jeong, J. W., Kim, S. H., & Kim, K. W. (2004). Hypoxia-inducible factor (HIF-1) alpha: its protein stability and biological functions. *Experimental & molecular medicine*, 36(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/emm.2004.1>
- Lee, M., Song, S. J., Choi, M. S., Yu, R., & Park, T. (2015). IL-7 receptor deletion ameliorates diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Diabetologia*, 58(10), 2361–2370. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3684-7>
- Lee, S., Norheim, F., Langleite, T. M., Noreng, H. J., Storås, T. H., Afman, L. A., Frost, G., Bell, J. D., Thomas, E. L., Kolnes, K. J., Tangen, D. S., Stadheim, H. K., Gilfillan, G. D., Gulseth, H. L., Birkeland, K. I., Jensen, J., Drevon, C. A., Holen, T., & NutriTech Consortium (2016). Effect of energy restriction and physical exercise intervention on phenotypic flexibility as examined by transcriptomics analyses of mRNA from adipose tissue and whole body magnetic resonance imaging. *Physiological reports*, 4(21), e13019. <https://doi.org/10.14814/phy2.13019>
- Leocádio, P. C. L., Oriá, R. B., Crespo-Lopez, M. E., & Alvarez-Leite, J. I. (2020). Obesity: More Than an Inflammatory, an Infectious Disease? *Frontiers in immunology*, 10, 3092. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03092>
- León-Pedroza, J. I., González-Tapia, L. A., del Olmo-Gil, E., Castellanos-Rodríguez, D., Escobedo, G., & González-Chávez, A. (2015). Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica [Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice]. *Cirugía y cirujanos*, 83(6), 543–551. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.05.041>
- Lindegaard, K. K., Jorgensen, N. B., Just, R., Heegaard, P. M., & Madsbad, S. (2015). Effects of Roux-en-Y gastric bypass on fasting and postprandial inflammation-related parameters in obese subjects with normal glucose tolerance and in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome*, 7, 12. <https://doi.org/10.1186/s13098-015-0012-9>
- Liu, H., Hu, C., Zhang, X., & Jia, W. (2018). Role of gut microbiota, bile acids and their cross-talk in the effects of bariatric surgery on obesity and type 2 diabetes. *Journal of diabetes investigation*, 9(1), 13–20. <https://doi.org/10.1111/jdi.12687>
- Liu, R., & Nikolajczyk, B. S. (2019). Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond. *Frontiers in immunology*, 10, 1587. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01587>
- Liu, R., Pugh, G. H., Tevonian, E., Thompson, K., Lauffenburger, D. A., Kern, P. A., & Nikolajczyk, B. S. (2022). Regulatory T Cells Control Effector T Cell Inflammation in Human Prediabetes. *Diabetes*, 71(2), 264–274. <https://doi.org/10.2337/db21-0659>
- Lo, T., Haridas, R. S., Rudge, E. J. M., Chase, R. P., Heshmati, K., Lucey, E. M., Weigl, A. M., Iyoha-Bello, O. J., Ituah, C. O., Benjamin, E. J., McNutt, S. W., Sathe, L., Farnam, L., Raby, B. A., Tavakkoli,

- A., Croteau-Chonka, D. C., & Sheu, E. G. (2022). Early Changes in Immune Cell Count, Metabolism, and Function Following Sleeve Gastrectomy: A Prospective Human Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 107(2), e619–e630. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab673>
- Lucas, S., Taront, S., Magnan, C., Fauconnier, L., Delacre, M., Macia, L., Delanoye, A., Verwaerde, C., Spriet, C., Saule, P., Goormachtigh, G., Héliot, L., Ktorza, A., Movassat, J., Polakowska, R., Auriault, C., Poulain-Godefroy, O., Di Santo, J., Froguel, P., & Wolowczuk, I. (2012). Interleukin-7 regulates adipose tissue mass and insulin sensitivity in high-fat diet-fed mice through lymphocyte-dependent and independent mechanisms. *PloS one*, 7(6), e40351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040351>
 - Lucas, S., Taront, S., Magnan, C., Fauconnier, L., Delacre, M., Macia, L., Delanoye, A., Verwaerde, C., Spriet, C., Saule, P., Goormachtigh, G., Héliot, L., Ktorza, A., Movassat, J., Polakowska, R., Auriault, C., Poulain-Godefroy, O., Di Santo, J., Froguel, P., & Wolowczuk, I. (2012). Interleukin-7 regulates adipose tissue mass and insulin sensitivity in high-fat diet-fed mice through lymphocyte-dependent and independent mechanisms. *PloS one*, 7(6), e40351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040351>
 - Lylloff, L., Bathum, L., Madsbad, S., Grundtvig, J. L. G., Nordgaard-Lassen, I., & Fenger, M. (2017). S100A8/A9 (Calprotectin), Interleukin-6, and C-Reactive Protein in Obesity and Diabetes before and after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Obesity facts*, 10(4), 386–395. <https://doi.org/10.1159/000478097>
 - Mataix, V. J., & de Pablo, M. M. (2008). Sistema de defensa y nutrición. En: Mataix, V. J. *Tratado de nutrición y alimentación volumen 2* (pp: 1012-1022). Editorial oseano/ergon.
 - Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412–419. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
 - McLaughlin, T., Liu, L. F., Lamendola, C., Shen, L., Morton, J., Rivas, H., Winer, D., Tolentino, L., Choi, O., Zhang, H., Hui Yen Chng, M., & Engleman, E. (2014). T-cell profile in adipose tissue is associated with insulin resistance and systemic inflammation in humans. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 34(12), 2637–2643. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304636>
 - Mechanick, J. I., Apovian, C., Brethauer, S., Garvey, W. T., Joffe, A. M., Kim, J., Kushner, R. F., Lindquist, R., Pessah-Pollack, R., Seger, J., Urman, R. D., Adams, S., Cleek, J. B., Correa, R., Figaro, M. K., Flanders, K., Grams, J., Hurley, D. L., Kothari, S., Seger, M. V., ... Still, C. D. (2019). Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures - 2019 update: cosponsored by American Association of Alinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists - executive summary. *Endocrine practice: official journal of the American College*

- of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists, 25(12), 1346–1359. <https://doi.org/10.4158/GL-2019-0406>
- Merhi, Z. O., Durkin, H. G., Feldman, J., Macura, J., Rodriguez, C., & Minkoff, H. (2009). Effect of bariatric surgery on peripheral blood lymphocyte subsets in women. *Surgery for obesity and related diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 5(2), 165–171. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2008.09.004>
 - Monte, S. V., Caruana, J. A., Ghanim, H., Sia, C. L., Korzeniewski, K., Schentag, J. J., & Dandona, P. (2012). Reduction in endotoxemia, oxidative and inflammatory stress, and insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus. *Surgery*, 151(4), 587–593. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.09.038>
 - Montecucco, F., Lenglet, S., Quercioli, A., Burger, F., Thomas, A., Lauer, E., da Silva, A. R., Mach, F., Vuilleumier, N., Bobbioni-Harsch, E., Golay, A., Schindler, T. H., & Pataky, Z. (2015). Gastric bypass in morbid obese patients is associated with reduction in adipose tissue inflammation via N-oleoylethanolamide (OEA)-mediated pathways. *Thrombosis and Haemostasis*, 113(4), 838–850. <https://doi.org/10.1160/TH14-06-0506>
 - Morgantini, C., Jager, J., Li, X., Levi, L., Azzimato, V., Sulen, A., Barreby, E., Xu, C., Tencerova, M., Näslund, E., Kumar, C., Verdeguer, F., Straniero, S., Hultenby, K., Björkström, N. K., Ellis, E., Rydén, M., Kutter, C., Hurrell, T., Lauschke, V. M., ... Aouadi, M. (2019). Liver macrophages regulate systemic metabolism through non-inflammatory factors. *Nature metabolism*, 1(4), 445–459. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0044-9>
 - Muramatsu, M., Kinoshita, K., Fagarasan, S., Yamada, S., Shinkai, Y., & Honjo, T. (2000). Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell*, 102(5), 553–563. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)00078-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)00078-7)
 - Nájera-Medina, O., Valencia-Chavarría, F., Cortés-Bejar, C., Palacios-Martínez, M., Rodríguez-López, C. P., & González-Torres, M. C. (2017). Infected malnourished children displayed changes in early activation and lymphocyte subpopulations. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 106(9), 1499–1506. <https://doi.org/10.1111/apa.13930>
 - Netto, B. D., Bettini, S. C., Clemente, A. P., Ferreira, J. P., Boritza, K., Souza, S.deF., Von der Heyde, M. E., Earthman, C. P., & Dâmaso, A. R. (2015). Roux-en-Y gastric bypass decreases pro-inflammatory and thrombotic biomarkers in individuals with extreme obesity. *Obesity surgery*, 25(6), 1010–1018. <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1484-7>
 - Nishimura, S., Manabe, I., Nagasaki, M., Eto, K., Yamashita, H., Ohsugi, M., Otsu, M., Hara, K., Ueki, K., Sugiura, S., Yoshimura, K., Kadowaki, T., & Nagai, R. (2009). CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nature medicine*, 15(8), 914–920. <https://doi.org/10.1038/nm.1964>
 - Nuijten, M. A. H., Eijsvogels, T. M. H., Montpellier, V. M., Janssen, I. M. C., Hazebroek, E. J., & Hopman, M. T. E. (2022). The magnitude and progress of lean body mass, fat-free mass, and skeletal

- muscle mass loss following bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 23(1), e13370. <https://doi.org/10.1111/obr.13370>
- Nuijten, M. A. H., Monpellier, V. M., Eijsvogels, T. M. H., Janssen, I. M. C., Hazebroek, E. J., & Hopman, M. T. E. (2020). Rate and Determinants of Excessive Fat-Free Mass Loss After Bariatric Surgery. *Obesity surgery*, 30(8), 3119–3126. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04654-6>
 - Okorodudu, D. O., Jumean, M. F., Montori, V. M., Romero-Corral, A., Somers, V. K., Erwin, P. J., & Lopez-Jimenez, F. (2010). Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *International journal of obesity* (2005), 34(5), 791–799. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.5>
 - Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). (2019). The heavy burden of obesity: the economic burden of obesity 2019. Disponible en: https://www.oecd-ilibrary.org/sites/67450d67-en/1/2/3/index.html?itemId=/content/publication/67450d67-en&_csp_=77ac5dad9f2cb67b4d2e46c9fc814aa4&itemIGO=oecd&itemContentType=book#section-d1e8051 (acceso el 07 de mayo de 2022).
 - Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). (2021). OECD Data. Overweight or obese population. Disponible en: <https://www.oecd.org/about/Secretary-General/Heavy-Burden-of-Obesity-Mexico-January-2020.Htm>. (acceso el 07 de mayo de 2022).
 - O'Rourke, R. W., Kay, T., Scholz, M. H., Diggs, B., Jobe, B. A., Lewinsohn, D. M., & Bakke, A. C. (2005). Alterations in T-cell subset frequency in peripheral blood in obesity. *Obesity surgery*, 15(10), 1463–1468. <https://doi.org/10.1381/096089205774859308>
 - O'Rourke, R. W., White, A. E., Metcalf, M. D., Olivas, A. S., Mitra, P., Larison, W. G., Cheang, E. C., Varlamov, O., Corless, C. L., Roberts, C. T., Jr, & Marks, D. L. (2011). Hypoxia-induced inflammatory cytokine secretion in human adipose tissue stromovascular cells. *Diabetologia*, 54(6), 1480–1490. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2103-y>
 - Paganelli, F. L., Luyer, M., Hazelbag, C. M., Uh, H. W., Rogers, M. R. C., Adriaans, D., Berbers, R. M., Hendrickx, A. P. A., Viveen, M. C., Groot, J. A., Bonten, M. J. M., Fluit, A. C., Willems, R. J. L., & Leavis, H. L. (2019). Roux-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy directly change gut microbiota composition independent of surgery type. *Scientific reports*, 9(1), 10979. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47332-z>
 - Patel, T. P., Levine, J. A., Elizondo, D. M., Arner, B. E., Jain, A., Saxena, A., Lopez-Ocasio, M., Dagur, P. K., Famuyiwa, O., Gupta, S., Sarrafan-Chaharsoughi, Z., Biancotto, A., McCoy, J. P., Demidowich, A. P., & Yanovski, J. A. (2023). Immunomodulatory effects of colchicine on peripheral blood mononuclear cell subpopulations in human obesity: Data from a randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 31(2), 466–478. <https://doi.org/10.1002/oby.23632>
 - Patsouris, D., Cao, J. J., Vial, G., Bravard, A., Lefai, E., Durand, A., Durand, C., Chauvin, M. A., Laugerette, F., Debard, C., Michalski, M. C., Laville, M., Vidal, H., & Rieusset, J. (2014). Insulin

- resistance is associated with MCP1-mediated macrophage accumulation in skeletal muscle in mice and humans. *PLoS one*, 9(10), e110653. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110653>
- Pavón, R. L., Jiménez, M. M., & Garces, A. M. E. (2016). *Inmunología molecular, celular y traslacional* (pp. 80-100). Editorail Wolters Kluwer.
 - Peterli, R., Wölnerhanssen, B., Peters, T., Devaux, N., Kern, B., Christoffel-Courtin, C., Drewe, J., von Flüe, M., & Beglinger, C. (2009). Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Annals of surgery*, 250(2), 234–241. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181ae32e3>
 - Pierart, C., & Serrano, V. (2012). Lipasa endotelial y su relación con la enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. *Revista Médica de Chile*, 140(3), 373–378. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872012000300015>
 - Poggiogalle, E., Mendes, I., Ong, B., Prado, C. M., Mocchiari, G., Mazidi, M., Lubrano, C., Lenzi, A., Donini, L. M., & Siervo, M. (2020). Sarcopenic obesity and insulin resistance: Application of novel body composition models. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif.), 75-76, 110765. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110765>
 - Rega-Kaun, G., Kaun, C., Ebenbauer, B., Jaegersberger, G., Prager, M., Wojta, J., & Hohensinner, P. J. (2019). Bariatric surgery in morbidly obese individuals affects plasma levels of protein C and thrombomodulin. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 47(1), 51–56. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1744-9>
 - Rivera, C.T., & León, T. A. (2017). Tratamiento nutricio en superobesidad y bypass gástrico. *Para profesionales de la salud* (pp. 253). Editorial académica española.
 - Rivera-Carranza, T., León-Téllez, G. A., & Serna-Thóme, M. G. (2017). Tratamiento nutricional en el paciente con superobesidad y bypass gástrico en Y de Roux. *Nutr Clin Med*, XI(1), 42–58. <https://doi.org/10.7400/NCM.2017.11.1.5049>
 - Rivera-Carranza, T., Nájera-Medina, O., Bojalil-Parra, R., Rodríguez-López, C. P., Zúñiga-León, E., León-Téllez Girón, A., & Azaola-Espinosa, A. (2023). The link between lymphocyte subpopulations in peripheral blood and metabolic variables in patients with severe obesity. *PeerJ*, 11, e15465. <https://doi.org/10.7717/peerj.15465>
 - Rizk, N. M., Fadel, A., AlShammari, W., Younes, N., & Bashah, M. (2021). The Immunophenotyping Changes of Peripheral CD4+ T Lymphocytes and Inflammatory Markers of Class III Obesity Subjects After Laparoscopic Gastric Sleeve Surgery - A Follow-Up Study. *Journal of inflammation research*, 14, 1743–1757. <https://doi.org/10.2147/JIR.S282189>
 - Rodriguez, C. J., Daviglius, M. L., Swett, K., González, H. M., Gallo, L. C., Wassertheil-Smoller, S., Giachello, A. L., Teng, Y., Schneiderman, N., Talavera, G. A., & Kaplan, R. C. (2014). Dyslipidemia patterns among Hispanics/Latinos of diverse background in the United States. *The American journal of medicine*, 127(12), 1186–94.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.07.026>

- Rodríguez, C. P., González, M. C., Aguilar-Salinas, C. A., & Nájera-Medina, O. (2018). Peripheral Lymphocytes, Obesity, and Metabolic Syndrome in Young Adults: An Immunometabolism Study. *Metabolic syndrome and related disorders*, 16(7), 342–349. <https://doi.org/10.1089/met.2018.0005>
- Rodríguez, L. C. P., González, T. M. C., Aguilar, S. C. A., & Nájera, M. O. (2017). Mecanismos inmunológicos involucrados en la obesidad. *Investigación Clínica*, 58(2), 175–196. <https://www.redalyc.org/pdf/3729/372951141008.pdf>
- Rosales-Ricardo, Y. (2012). Anthropometry in the diagnosis of obese patients; A review. *Nutrición Hospitalaria*, 27(6), 1803–1809. <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.6.6044>
- Ryder, E., Diez-Ewald, M., Mosquera, J., Fernández, E., Pedrañez, A., Vargas, R., Peña, C., & Fernández, N. (2014). Association of obesity with leukocyte count in obese individuals without metabolic syndrome. *Diabetes & metabolic syndrome*, 8(4), 197–204. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2014.09.002>
- Santos, A. L., & Sinha, S. (2021). Obesity and aging: Molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Ageing research reviews*, 67, 101268. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101268>
- Sayegh, C. E., Quong, M. W., Agata, Y., & Murre, C. (2003). E-proteins directly regulate expression of activation-induced deaminase in mature B cells. *Nature immunology*, 4(6), 586–593. <https://doi.org/10.1038/ni923>
- Schäfer, S., & Zerneck, A. (2020). CD8⁺ T Cells in Atherosclerosis. *Cells*, 10(1), 37. <https://doi.org/10.3390/cells10010037>
- Scheithauer, T. P. M., Rampanelli, E., Nieuwdorp, M., Vallance, B. A., Verchere, C. B., van Raalte, D. H., & Herrema, H. (2020). Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Frontiers in immunology*, 11, 571731. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.571731>
- Schmatz, R., Bitencourt, M. R., Patias, L. D., Beck, M., da C Alvarez, G., Zanini, D., Gutierrez, J. M., Diehl, L. N., Pereira, L. B., Leal, C. A., Duarte, M. F., Schetinger, M. R., & Morsch, V. M. (2017). Evaluation of the biochemical, inflammatory and oxidative profile of obese patients given clinical treatment and bariatric surgery. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 465, 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.12.012>
- Shao, B. Z., Xu, Z. Q., Han, B. Z., Su, D. F., & Liu, C. (2015). NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. *Frontiers in pharmacology*, 6, 262. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00262>
- Shoar, S., Khavandi, S., Tabibzadeh, E., & Khavandi, S. (2021). Alteration of Immune System after Bariatric Surgery: A Systematic Review. *Annals of Medical and Health Sciences Research*, 11(7), 1609–1611.
- Siervo, M., Rubele, S., Shannon, O. M., Prado, C. M., Donini, L. M., Zamboni, M., Homayounfar, R., Farjam, M., Faghih, S., & Mazidi, M. (2021). Prevalence of sarcopenic obesity and association with metabolic syndrome in an adult Iranian cohort: The Fasa PERSIAN cohort study. *Clinical obesity*, 11(4), e12459. <https://doi.org/10.1111/cob.12459>

- Sriakulapu, P., & McNamara, C. A. (2020). B Lymphocytes and Adipose Tissue Inflammation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 40(5), 1110–1122. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312467>
- Suárez-Carmona, W., & Sánchez-Oliver, A. (2018). Índice de masa corporal: ventajas y desventajas de su uso en la obesidad. Relación con la fuerza y la actividad física. *Nutr Clin Med*, XII(3), 128–139. <https://doi.org/10.7400/NCM.2018.12.3.506>
- Swanson, K. V., Deng, M., & Ting, J. P. (2019). The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nature reviews. Immunology*, 19(8), 477–489. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>
- Tencerova, M., Aouadi, M., Vangala, P., Nicoloro, S. M., Yawe, J. C., Cohen, J. L., Shen, Y., Garcia-Menendez, L., Pedersen, D. J., Gallagher-Dorval, K., Perugini, R. A., Gupta, O. T., & Czech, M. P. (2015). Activated Kupffer cells inhibit insulin sensitivity in obese mice. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 29(7), 2959–2969. <https://doi.org/10.1096/fj.15-270496>
- Tinahones, F. J., Coín Aragüez, L., Murri, M., Oliva Olivera, W., Mayas Torres, M. D., Barbarroja, N., Gomez Huelgas, R., Malagón, M. M., & El Bekay, R. (2013). Caspase induction and BCL2 inhibition in human adipose tissue: a potential relationship with insulin signaling alteration. *Diabetes care*, 36(3), 513–521. <https://doi.org/10.2337/dc12-0194>
- Tobón, G. J., Ospina, F. E., Suso, J. P., Posso-Osorio, I., Echeverri, A. F., Muñoz-Buitrón, E., Martínez, J. D., Castaño, G. L., Agualimpia, A., Bonilla-Abadía, F., Dorado, E., & Cañas, C. A. (2019). Autoantibodies production and immunological abnormalities after bariatric surgery. *Journal of translational autoimmunity*, 2, 100024. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2019.100024>
- Touch, S., Clément, K., & André, S. (2017). T Cell Populations and Functions Are Altered in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Current diabetes reports*, 17(9), 81. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0900-5>
- Valentino, G., Bustamante, M. J., Orellana, L., Krämer, V., Durán, S., Adasme, M., Salazar, A., Ibara, C., Fernández, M., Navarrete, C., & Acevedo, M. (2015). Grasa corporal y su relación con la agregación de factores de riesgo cardiovascular. *Nutrición Hospitalaria*, 31(5), 2253–2260. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.5.8625>
- van der Weerd, K., Dik, W. A., Schrijver, B., Schweitzer, D. H., Langerak, A. W., Drexhage, H. A., Kiewiet, R. M., van Aken, M. O., van Huisstede, A., van Dongen, J. J., van der Lelij, A. J., Staal, F. J., & van Hagen, P. M. (2012). Morbidly obese human subjects have increased peripheral blood CD4+ T cells with skewing toward a Treg- and Th2-dominated phenotype. *Diabetes*, 61(2), 401–408. <https://doi.org/10.2337/db11-1065>
- van der Windt, G. J., O'Sullivan, D., Everts, B., Huang, S. C., Buck, M. D., Curtis, J. D., Chang, C. H., Smith, A. M., Ai, T., Faubert, B., Jones, R. G., Pearce, E. J., & Pearce, E. L. (2013). CD8 memory T cells have a bioenergetic advantage that underlies their rapid recall ability. *Proceedings of the*

- National Academy of Sciences of the United States of America, 110(35), 14336–14341. <https://doi.org/10.1073/pnas.1221740110>
- Wells, J., Miller, M., Perry, B., Ewing, J. A., Hale, A. L., & Scott, J. D. (2015). Preservation of Fat-free Mass after Bariatric Surgery: A Comparison of Malabsorptive and Restrictive Procedures. *The American surgeon*, 81(8), 812–815.
 - Whitacre, J. M., Lin, J., Harding, A. (2012). T Cell Adaptive Immunity Proceeds through Environment-Induced Adaptation from the Exposure of Cryptic Genetic Variation. *Frontiers in genetics*, 3, 5. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00005>
 - Wijngaarden, L. H., Taselaar, A. E., Nuijten, F., van der Harst, E., Klaassen, R. A., Kuijper, T. M., Jongbloed, F., Ambagtsheer, G., Klepper, M., IJzermans, J. N. M., de Bruin, R. W. F., & Litjens, N. H. R. (2022). T and B Cell Composition and Cytokine Producing Capacity Before and After Bariatric Surgery. *Frontiers in immunology*, 13, 888278. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.888278>
 - Winer, D. A., Winer, S., Shen, L., Wadia, P. P., Yantha, J., Paltser, G., Tsui, H., Wu, P., Davidson, M. G., Alonso, M. N., Leong, H. X., Glassford, A., Caimol, M., Kenkel, J. A., Tedder, T. F., McLaughlin, T., Miklos, D. B., Dosch, H. M., & Engleman, E. G. (2011). B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nature medicine*, 17(5), 610–617. <https://doi.org/10.1038/nm.2353>
 - Woelnerhanssen, B., Peterli, R., Steinert, R. E., Peters, T., Borbély, Y., & Beglinger, C. (2011). Effects of postbariatric surgery weight loss on adipokines and metabolic parameters: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy--a prospective randomized trial. *Surgery for obesity and related diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 7(5), 561–568. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2011.01.044>
 - World Health Organization (WHO). (1995). Expert committee on physical status: the use and interpretation of anthropometry. World Health Organization. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37003> (acceso el 22 marzo 2022).
 - World Health Organization (WHO). (2020). Overweight and obesity. Geneva: World Health Organization. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (acceso el 22 marzo 2022).
 - World Obesity Day (WOD). (2023). Let's Talk about obesity. Disponible en: <https://Es.Worldobesityday.Org/> (accesos el 4 abril de 2022).
 - Zatterale, F., Longo, M., Naderi, J., Raciti, G. A., Desiderio, A., Miele, C., & Beguinot, F. (2020). Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Frontiers in physiology*, 10, 1607. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01607>
 - Zhai, X., Qian, G., Wang, Y., Chen, X., Lu, J., Zhang, Y., Huang, Q., & Wang, Q. (2016). Elevated B Cell Activation is Associated with Type 2 Diabetes Development in Obese Subjects. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 38(3), 1257–1266. <https://doi.org/10.1159/000443073>

- Zhang, J., Chen, X., Liu, W., Zhang, C., Xiang, Y., Liu, S., & Zhou, Z. (2021). Metabolic surgery improves the unbalanced proportion of peripheral blood myeloid dendritic cells and T lymphocytes in obese patients. *European journal of endocrinology*, 185(6), 819–829. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0620>
- Zhang, L., Xia, B., Wang, J., Lyu, X., Wang, Y., Huang, W., Tan, B., Deng, H., & Yin, Y. (2016). [Effect of Roux-en-Y gastric bypass on the short-term immune function in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. Chinese journal of gastrointestinal surgery*, 19(3), 312–316.
- Zhang, N., & Bevan, M. J. (2011). CD8(+) T cells: foot soldiers of the immune system. *Immunity*, 35(2), 161–168. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.07.010>



The link between lymphocyte subpopulations in peripheral blood and metabolic variables in patients with severe obesity

Tania Rivera-Carranza¹, Oralia Nájera-Medina², Rafael Bojalil-Parra², Carmen Paulina Rodríguez-López², Eduardo Zúñiga-León³, Angélica León-Téllez Girón⁴ and Alejandro Azaola-Espinosa³

¹ Universidad Autónoma Metropolitana, Coyoacán, México DF, México

² Department of Health Care, Metropolitan Autonomous University, Coyoacán, México DF, México

³ Department of Biological Systems, Metropolitan Autonomous University, Coyoacán, México DF, México

⁴ Division of Clinical Nutriology, Hospital General Dr. Manuel GEA González, Tlalpan, México DF, México

ABSTRACT

Background. Obesity, a public health problem, is a state of metainflammation that influences the development of chronic degenerative diseases, particularly in patients with severe obesity.

Objective. The objective of this study was to evidence immunometabolic differences in patients with different degrees of obesity, including severe obesity, by determining correlations between lymphocyte subpopulations and metabolic, body composition, and clinical variables.

Methods. Peripheral blood immune cells (CD4+, CD8+ memory and effector T lymphocytes) were analyzed, and measures of body composition, blood pressure, and biochemical composition (glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), insulin, C-reactive protein (CRP), and the lipid profile) were carried out in patients with different degrees of obesity.

Results. The patients were classified according to total body fat (TBF) percentage as normal body fat, class 1 and 2 obesity, class 3 obesity, and class 4 obesity. The greater the TBF percentage, the more pronounced the differences in body composition (such as a decrease in the fat-free mass (FFM) that is defined as sarcopenic obesity) and the immunometabolic profile. There was an increase of CD3+ T lymphocytes (mainly CD4+, CD4+CD62-, and CD8+CD45RO+ T lymphocytes) and an increase in the TBF percentage (severity of obesity).

Conclusions. The correlations between lymphocyte subpopulations and metabolic, body composition, and clinical variables demonstrated the existence of a chronic, low-intensity inflammatory process in obesity. Therefore, measuring the immunometabolic profile by means of lymphocyte subpopulations in patients with severe obesity could be useful to determine the severity of the disease and the increased risk of presenting obesity-associated chronic degenerative diseases.

Submitted 24 January 2023

Accepted 5 May 2023

Published 13 June 2023

Corresponding authors

Oralia Nájera-Medina,
onajera@correo.xoc.uam.mx
Alejandro Azaola-Espinosa,
azaola@correo.xoc.uam.mx

Academic editor

Shobana Navaneethabalakrishnan

Additional Information and
Declarations can be found on
page 15

DOI 10.7717/peerj.15465

© Copyright

2023 Rivera-Carranza et al.

Distributed under

Creative Commons CC-BY 4.0

OPEN ACCESS

Subjects Nutrition, Public Health, Obesity

Keywords Obesity, Immunometabolism, Body fat, Memory T cells, Effector T cells

How to cite this article Rivera-Carranza T, Nájera-Medina O, Bojalil-Parra R, Rodríguez-López CP, Zúñiga-León E, León-Téllez Girón A, Azaola-Espinosa A. 2023. The link between lymphocyte subpopulations in peripheral blood and metabolic variables in patients with severe obesity. *PeerJ* 11:e15465 <https://doi.org/10.7717/peerj.15465>

INTRODUCTION

Obesity is a disease characterized by an excessive increase in total body fat (TBF), the result of a disequilibrium between energy ingested and energy spent; this disease is distinguished by being chronic and multifactorial (WHO, 2020). There are different classes of obesity, and the most objective manner to diagnose and classify obesity is by determining the TBF percentage (Rosales, 2012; Suárez & Sánchez, 2018). It is determined through bioelectrical bioimpedance (BIA) and can be related to the body mass index (BMI) (WHO, 1995; Okorodudu et al., 2010; Fried et al., 2014), although TBF provides a more exact classification of obesity.

Obesity is an important public-health problem that is increasing worldwide, augmenting morbimortality and diminishing life expectancy as well as quality of life (Taylor, 2011). In addition, health costs regarding the treatment of obesity and its comorbidities were estimated at 200 million USD in 2019 alone, without counting the economic losses to the labor market, due to absenteeism, unemployment, and early retirement (OECD, 2019).

Adipose tissue (AT) is an endocrine organ that contains various types of cells, such as preadipocytes, adipocytes, fibroblasts, vascular endothelial cells, and immune cells (Lee et al., 2016; Liu & Nikolajczyk, 2019). Adipocyte hypertrophy and hyperplasia, the release of fatty acids, and the activation of innate and adaptive immune cells in the adipose tissue of individuals with obesity generate diverse inflammatory stimuli. These include the secretion of proinflammatory cytokines and the activation of signaling pathways such as c-Jun N-terminal kinase (JNK), I κ B kinase beta (IKK β), and nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of the activated immunological cells (NF- κ B). This activation increases the expression of target genes to produce more proinflammatory cytokines, such as interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interferon-gamma (IFN- γ), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and IL-1 β . The consequent systemic inflammation acts on other organs such as skeletal muscle, the liver, and the vascular endothelium and generates insulin resistance (IR) (Zatterale et al., 2020; Huo et al., 2023). Therefore, obesity is considered a low-intensity, chronic inflammatory state, which is also known as metaflammation-related obesity (MIOR) (De Heredia, Gómez-Martínez & Marcos, 2012). It leads to the development of chronic degenerative diseases such as metabolic syndrome (MetS) (WHO, 2020), type 2 diabetes mellitus, systemic arterial hypertension, cardiovascular disease, polycystic ovary syndrome, articular disease, metabolic hepatic steatosis, obstructive sleep apnea, and gastroesophageal reflux disease, among others. Similarly, due to this immunometabolic alteration, obesity also increases the rate of infection and some types of cancer (Avgerinos et al., 2019; Fariñas Guerrero & López Gigoso, 2021).

Researchers have shown that in people with obesity, there are also changes in the proportion and functionality of lymphocytes at the local level (in adipose tissue), as well as in peripheral blood, and these variations are accentuated by an increase in BMI and AT (De Heredia, Gómez-Martínez & Marcos, 2012). Indeed, MIOR in adipose tissue appears to be the principal factor that influences the leukocyte count in peripheral blood. The increase in total lymphocytes amplifies the inflammatory response, which plays a key role in the onset

of obesity-related comorbidities (Ryder et al., 2014; Rodriguez et al., 2018). We aimed to evidence immunometabolic differences in individuals with different classes of obesity by determining correlations between peripheral lymphocyte subpopulations and metabolic variables.

MATERIALS & METHODS

We conducted an observational, cross-sectional, and comparative study in 124 adults of both sexes aged >18 years, from whom we determined anthropometric, body composition, arterial pressure, metabolic biochemical, and lymphocyte subpopulations in peripheral blood. All participants signed an informed consent letter, and the study was reviewed and approved by the Ethics and Research Committee of the Hospital Gea González and the Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco (approval reference numbers: 46-119-2019 and Agreement 7/22.5.2).

The inclusion criteria were: patients with obesity in a protocol for bariatric surgery (class 3 and 4 obesity) of the Hospital Gea González Obesity Clinic, and students and/or personnel of the Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, Mexico City (controls with normal TBF and class 1 and 2 obesity), of both sexes. The exclusion criteria were: patients with infection, pregnancy, autoimmune diseases, renal disease and/or cancer, or who were taking anti-inflammatory or immunosuppressant drugs. The elimination criteria were: individuals who desired to withdraw from the study, those with incomplete data, or those with any of the diseases and/or treatments mentioned under the exclusion criteria.

Anthropometric and body composition measurements

We measured weight and height with a Seca 704s TM scale with a stadiometer (Seca, México). We measured the waist circumference (WC) with a Executive 6FT W606P stainless-steel metric tape measure (Lufkin, Englewood, CO, USA). We followed the standardized protocol of the International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK) when taking measurements. We obtained BMI, TBF, fat-free Mass (FFM), and visceral fat (VF) from an InBody 720 body composition analyzer (BioSpace Co., Ltd.). We asked each patient not to engage in intense physical exercise during the 24 h prior to the study and to arrive at their appointment having fasted for at least 4 h. If not, the fluid distribution in the body change and is underestimate or overestimate FFM. We used the TBF percentage and BMI to establish the class of obesity based on the WHO (1995) criteria. The classes are defined as follows: class 1 and 2 obesity, a TBF percentage of 25%–34.9% for men and 30%–39.9% for women; class 3 obesity, a TBF percentage of 35%–39.9% for men and 40%–44.9% for women; and class 4 obesity, a TBF percentage of $\geq 40\%$ for men and $\geq 45\%$ for women (Table 1) (WHO, 1995; Okorodudu et al., 2010; Fried et al., 2014).

Biochemical and arterial blood tests

We collected peripheral blood samples in 5-mL Vacutainer™ tubes (BD, Franklin Lakes, NJ, USA) from the participants after they had fasted for at least 8 h. We measured the following molecules in peripheral blood: glucose, triglycerides (TG), total cholesterol, high-density

Table 1 Diagnosis of the nutritional state based on body mass index (BMI) and total body fat percentage.

BMI (kg/m ²)	Interpretation	Percentage of total body fat
<18.5	Low body fat	M: <14% F: <15%
18.5–24.9	Normal or healthy body fat	M: 14%–17% F: 15%–24.9%
25–29.9	Normal or healthy body fat borderline high	M: 18%–24.9% F: 25%–29.9%
30–34.9	Class 1 obesity	M: 25%–34.9%
35–39.9	Class 2 obesity	F: 30%–39.9%
>40–49.9	Class 3 obesity or morbid obesity	M: 35%–39.9% F: 40%–44.9%
>50	Class 4 obesity or superobesity	M: ≥ 40% F: ≥ 45%

Notes.

M, male; F, female.

lipoprotein cholesterol (HDL-c), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), glycated hemoglobin (HbA1c), insulin, and C-reactive protein (CRP). We measured glucose, TG, total cholesterol, HDL-c, and LDL-c with an automatized clinical biochemical analyzer iKem YY/T0654-2008 (KONTROLab, Morelia, México). We determined the insulin concentration by using a simultaneous one-step immunoenzymatic assay, HbA1c by using capillary electrophoresis, and CRP by using a high-sensitivity immunoassay of near-infrared fluorescence probes. We determined arterial pressure twice according to the guidelines of the Official Mexican Regulation for the Prevention, Detection, Diagnosis, Treatment, and Control of Systemic Arterial Hypertension (PROY-NOM-030-SSA2-2017).

Analysis of lymphocyte populations by flow cytometry

We collected samples of peripheral blood in five mL Vacutainer™ tubes (BD). To identify the different cellular subpopulations, we employed a mixture of commercial monoclonal antibodies conjugated with fluorochromes (BD). We utilized the following combinations of conjugated antibodies: control isotype with forward scatter (FSC) determines cell size and side scatter (SSC) determines complexity cell (to identifies by morphology total lymphocytes, monocytes, and granulocytes); FITC-anti-CD3/PE-anti-(CD16+CD56+)/PerCP-anti-CD19 (identifies T lymphocytes, natural killer [NK] cells, and B lymphocytes); FITC-anti-CD4/PE-anti-CD62L/APC-anti-CD3 (identifies activated T lymphocytes with helper functions); FITC-anti-CD8/PE-anti-CD28/APC-anti-CD3 (identifies activated T lymphocytes with cytotoxic functions); FITC-anti-CD45RA/PE-anti-CD45RO/PerCP-anti-CD4/APC-anti-CD3 (identifies naïve helper T lymphocytes and memory T lymphocytes); and FITC-anti-CD45RA/PE-anti-CD45RO/PerCP-anti-CD8/APC-anti-CD3 (identifies cytotoxic naïve and memory T lymphocytes) (Fig. 1S).

We incubated the cells with the combination of antibodies. Subsequently, we applied the lysis solution, washed the cells in phosphate-buffered saline (PBS), and fixed the cells with 1% paraformaldehyde containing 0.1% sodium azide (NaN₃). We analyzed the samples in

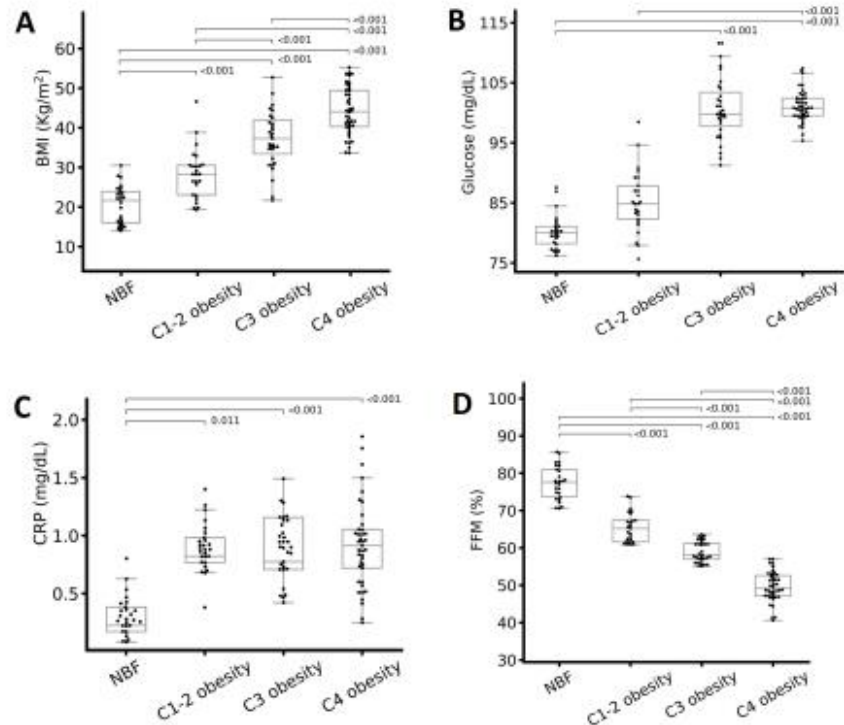


Figure 1 Differences in metabolic variables according to the total body fat (TBF) percentage. (A) BMI, (B) glucose, (C) C-reactive protein (CRP), and (D) fat-free mass (FFM) percentage. The groups were compared with one-way analysis of variance. Abbreviations: C1-2 obesity, class 1 and 2 obesity; C3 obesity, class 3 obesity; C4 obesity, class 4 obesity; NBF, normal body fat. A one-way analysis (ANOVA) of variance was performed to estimate the difference in means. To estimate the difference in means between groups, the Bonferroni post hoc test was used ($p < 0.05$ indicate significant difference).

Full-size [DOI: 10.7717/peerj.15465/fig-1](https://doi.org/10.7717/peerj.15465/fig-1)

a flow cytometer (FACScanto TM II; BD) within 24 h of staining. The analysis included a total of 10,000 cells for each event. We used Forward-Scatter and FL-3-Scatter to obtain the percentages of the desired cellular populations and then constructed bi-fluorescent dot plot graphs to delimit regions' lymphocytes subpopulations (Nájera-Medina *et al.*, 2017; Rodríguez *et al.*, 2018) utilizing FACSDiva version 6.1.3 statistical software.

We calculated the absolute number of each lymphocyte subpopulation as: (the percentage of the required lymphocyte subpopulation \times the total number of lymphocytes)/100. The absolute values are expressed in cells/ μ L.

Statistical analysis

We analyzed the results after divided the participants into classes of obesity based on TBF percentages. We used the adjusted Kolmogorov–Smirnov method to determine the normality of the data. We transformed the variables that did not pass the normality test to

achieve a normal distribution. The normally distributed data are presented as the mean and standard deviation, and the non-normally distributed variables are presented as the median and interquartile interval. We applied one-way analysis of variance (ANOVA) to each variable to estimate the difference among the groups. We applied two-way ANOVA to each variable to estimate the difference among the groups by sex. We used the Bonferroni post hoc test to determine intergroup mean differences. To determine relationships between lymphocyte subpopulations and metabolic variables, we utilized a Pearson correlation matrix and identified correlations greater than ± 0.6 . For all tests, we considered $p < 0.05$ to indicate a significant difference. We used the Python Environment version 3.6.7 statistical package (CreateSpace 2009, USA) to transform variables and products graphs, and IBM SPSS Statistics version 25.0 (USA) for the remainder of the analyses.

RESULTS

We evaluated 124 individuals with a mean age of 34.3 ± 8.8 years, most of whom were women (64.5%). Overall, 21.0% ($n = 26$) of the participants formed the control group (normal TBF percentage), 20.2% ($n = 25$) had class 1 and 2 obesity, 25.0% ($n = 31$) had class 3 obesity, and 33.8% ($n = 42$) had class 4 obesity. All of the patients with class 3 and 4 obesity had MetS and received treatment for obesity. There were no significant differences in age and sex between the groups (data not shown).

Metabolic and body composition variables

There were significant differences in most metabolic, body composition, and clinical variables, except for total cholesterol, between the obesity classes. People with class 4 obesity presented higher mean weight, BMI (Fig. 1A), WC, VF, glucose (Fig. 1B), LDL-c (only a significant difference by sex) TG, CRP (Fig. 1C), and systolic blood pressure (SBP). On the other hand, among the obesity classes, people with class 3 obesity presented the highest FFM, HbA1c, insulin, and diastolic blood pressure (DBP), and the lowest HDL-c (Table 2). The normal body fat group presented the highest FFM of all participants (Fig. 1D).

Immune cell counts

We analyzed the percentages and absolute numbers of cellular populations in peripheral blood for each group (classified based on the TBF percentage). We found significant differences in leukocytes, total lymphocytes, CD19+ lymphocytes (B cells), CD4+ lymphocytes (helper T lymphocytes), CD4+CD62- lymphocytes (effector helper T lymphocytes), CD8+ lymphocytes (cytotoxic T lymphocytes), and CD8+CD45RA+ lymphocytes (naïve cytotoxic T lymphocytes) (Table 3). The percentage of CD19+ lymphocytes and CD8+ lymphocytes decreased as the degree of obesity increased; however, the same did not occur with the absolute numbers of these cells (Table 3). The percentages of CD4+ (Fig. 2A), CD4+CD62- (Fig. 2B), and CD8+CD45RO+ (Fig. 2C) T lymphocytes increased as the degree of obesity increased. The percentage of CD8+CD45RA+ T lymphocytes was lower in individuals with class 3 obesity compared with the rest of the groups (Fig. 2D).

Table 2 Metabolic, body composition, and clinical characteristics according to the total body fat percentage.

Variable (n = 124)	Normal body fat (n = 26)	Class 1 and 2 obesity (n = 25)	Class 3 obesity (n = 31)	Class 4 obesity (n = 42)	p	p [⊖]
TBF (%)	22.5 ± 4.4	34.5 ± 3.9 ^a	40.9 ± 2.7 ^{a,b}	50.7 ± 4.7 ^{a,b,c}	<0.001	<0.001
Weight (kg)	62. ± 12.9	77.8 ± 22.2	104.4 ± 30.3 ^{a,b}	117.1 ± 24.6 ^{a,b}	<0.001	<0.001
BMI (kg/m ²)	22.7 (19.6–24.1)	28.1 (24.6–29.8) ^a	37.3 (32.9–42.6) ^{a,b}	43.6 (39.5–50.1) ^{a,b,c}	<0.001	<0.001
WC (cm)	78.5 ± 8.8	97.4 ± 14.6 ^a	120.2 ± 20.1 ^{a,b}	129.3 ± 16.0 ^{a,b}	<0.001	<0.001
FFM (kg)	48.4 (37.2–57.0)	47.0 (41.9–54.7)	55.7 (47.7–78.9) ^a	53.0 (48.5–60.6) ^a	0.001	<0.001
FFM (%)	77.4 ± 4.4	65.4 ± 3.9 ^a	59.0 ± 2.7 ^{a,b}	49.2 ± 4.7 ^{a,b,c}	<0.001	<0.001
VF (cm ²)	69.0 (43–95)	112.6 (98.5–137.7) ^{a,b}	173.0 (147.0–277.0) ^{a,b}	264 (199–290) ^{a,b,c}	<0.001	<0.001
Glucose (mg/dL)	80.2 (77.6–86.7)	85.3 (75.5–95.2)	99 (83.0–113.6) ^a	103 (95–111) ^{a,b}	<0.001	<0.001
HbA1c (%)	5.4 (5.3–5.5)	5.4 (5.3–10.5) ^a	5.8 (5.5–6.7) ^b	5.7 (5.5–6.0) ^{b,c}	<0.001	0.040
Insulin (μUI/mL)	6.3 (4.2–7.2)	14.9 (11.3–31.2) ^a	22.4 (12.7–27.6) ^a	21.1 (14.4–30.3) ^a	<0.001	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	164.5 ± 27.9	171.9 ± 35.8	173.3 ± 32.6	175.2 ± 31.3	0.595	0.080
HDL-c (mg/dL)	49.9 (44.6–60.6)	43.9 (34.5–53.4)	37 (33–42) ^a	41.4 (36.7–48.1) ^a	<0.001	<0.001
LDL-c (mg/dL)	86.1 ± 21.6	93.4 ± 24.1	97.9 ± 28.4	103.1 ± 27.8 ^a	0.069	0.027
Triglycerides (mg/dL)	100 (81.8–141)	128.3 (107.5–184.4) ^a	138.8 (105.0–186.0) ^a	150.0 (106.7–195.2) ^{a,b}	0.006	<0.001
CRP (mg/dL)	0.077 (0.042–0.230)	0.720 (0.357–0.883)	0.600 (0.397–1.340) ^a	0.835 (0.439–1.155) ^a	<0.001	<0.001
SBP (mmHg)	106 (100–117)	110 (107–120)	120 (110–126) ^a	125 (110–132) ^{a,b}	<0.001	<0.001
DBP (mmHg)	70 (64–76)	76 (67–80)	80 (72–84) ^a	77 (70–82)	0.017	0.002

Notes.

The data are presented as mean ± standard deviation or median (interquartile range). Statistical analysis: p, one-way analysis of variance; p[⊖], two-way analysis of variance (adjusted for sex). p < 0.05 is statistically significant.

^aSignificant difference versus individuals with normal body fat (Bonferroni test).

^bSignificant difference versus individuals with grade 1 and 2 obesity (Bonferroni test).

^cStatistically significant difference versus individuals with grade 3 obesity (Bonferroni test).

Correlations between cellular populations and immunological, body composition, and metabolic variables

In participants with class 1 and 2 obesity, we found positive correlations between the percentage of CD3+ T lymphocytes and age (Fig. 3A), between the percentage of CD8+CD45RO+ T lymphocytes and WC (Fig. 3B), and between the percentage of CD4+CD45RO+ T lymphocytes and FFM (Fig. 3C), and a negative correlation between CD4+CD45RA+ T lymphocytes and FFM (Fig. 3D).

In the class 3 obesity group, we found positive correlations between leukocytes and VF and CRP (Figs. 4A & 4B) and between granulocytes and CRP (Fig. 4C), and a negative correlation between CD8+CD45RA+CD45RO+ T lymphocytes and VF (Fig. 4D). In the class 4 obesity group, we found positive correlations between the absolute number of CD4+CD45RO+ T lymphocytes and TBF (Fig. 4E), and a negative association between the absolute number of CD8+CD28- lymphocytes and age (Fig. 4F). Considering all participants, we found a positive correlation between the absolute number of CD8+CD45RO T lymphocytes and BMI and WC (Figs. 4G and 4H).

Table 3 Percentages and absolute numbers of immune cells according to the total body fat percentage.

Variable (%, cells/ μ L) (n = 124)	Normal body fat (n = 26)	Class 1 and 2 obesity (n = 25)	Class 3 obesity (n = 31)	Class 4 obesity (n = 42)	p	p ^a
Leukocytes	5800 (4900–6675)	6800 (6100–7642)	8200 (6400–10800) ^a	7965 (5825–9825) ^a	0.013	0.001
Monocytes	7.3 \pm 1.8	7.7 \pm 3.2	7.3 \pm 2.7	7.6 \pm 3.0	0.916	0.233
Granulocytes	419.5 (332–488)	418.9 (339–644)	569.0 (348–889)	584.5 (383–797) ^a	0.138	0.003
Total lymphocytes	65.2 \pm 11.4	56.9 \pm 14.3	61.0 \pm 11.4	63.2 \pm 11.4	0.090	0.337
CD16+CD56+	4167.9 (3123–4585)	4886.0 (4080–5214)	4349.8 (3804–6511)	4552.3 (3602–6548)	0.255	0.097
CD3+CD16+CD56+	27.0 \pm 12.0	34.9 \pm 13.5	31.6 \pm 10.6	29.1 \pm 11.4	0.095	0.730
CD19+	1188 (749–1725)	1464 (844–2010)	2365 (1613–3630) ^a	2014 (1498–2704) ^a	<0.001	<0.001
CD3+	22.4 (11.3–30.2)	12.6 (9.3–18.7)	19.5 (12.2–25.1)	18.4 (11.9–25.7)	0.105	0.618
CD4+	308 (188–420)	182 (145–388)	467 (397–726) ^b	332 (223–475)	0.036	0.086
CD4+CD62-	3.9 (1.4–5.4)	2.9 (2.3–6.7)	2.5 (1.1–9.8)	3.5 (1.6–5.3)	0.984	0.836
CD4+CD62+	41 (20–101)	48 (20–93)	51 (27–174)	62 (26–103)	0.809	0.357
CD4+CD45RA+	14.6 (10.1–20.9)	9.8 (7.6–15.6)	9.6 (6.9–11.9)	9.0 (6.4–12.6) ^a	0.028	0.010
CD4+CD45RO+	154 (114–200)	172 (125–277)	237 (115–383) ^a	205 (120–350)	0.310	0.043
CD8+	59.2 (47.1–66.5)	77.5 (67.1–79.7)	73.2 (56.7–78.5)	68.3 (60.7–79.1)	0.130	0.063
CD8+CD28-	716 (390–973)	952 (543–1384)	1412 (863–2484) ^a	1438 (1058–2091) ^a	<0.001	<0.001
CD8+CD28+	49.4 \pm 10.1	52.8 \pm 11.3	58.7 \pm 14.2 ^a	59.7 \pm 8.8 ^a	0.001	<0.001
CD8+CD45RA+	507 (374–904)	804 (525–1076)	1122 (870–2213) ^a	1288 (931–1650) ^a	<0.001	<0.001
CD8+CD45RO+	23.6 \pm 18.0	35.9 \pm 12.4	37.2 \pm 20.4 ^a	44.0 \pm 18.7 ^a	<0.001	<0.001
CD8+CD45RO+	150 (92–401)	413 (330–723)	844 (598–1350) ^a	873 (667–1380) ^a	<0.001	<0.001
CD8+CD45RO+	75.8 \pm 18.5	59.5 \pm 13.2 ^a	54.4 \pm 21.9 ^a	54.8 \pm 18.6 ^a	<0.001	<0.001
CD8+CD45RO+	877 (624–1478)	840 (393–1283)	1120 (730–2163)	1164 (694–1883)	0.258	0.009
CD8+CD45RO+	23 (13.5–32.5)	32.4 (21.3–48.9)	21.9 (14.9–32)	24.3 (14.3–42.3)	0.152	0.394
CD8+CD45RO+	307 (131–602)	392 (196–839)	459 (294–598)	539 (256–1118) ^a	0.011	0.002
CD8+CD45RO+	61.3 (55.8–73.9)	42.0 (34.7–62.4)	65.2 (41.4–74.7)	65.0 (43.1–72.5)	0.117	0.566
CD8+CD45RO+	773 (434–1083)	773 (414–1215)	1560 (1219–2497) ^a	1220 (707–1785) ^a	<0.001	<0.001
CD8+CD45RO+	9.6 (8.2–12.8)	13.2 (8.5–18.7)	11.9 (7.1–16.9)	12.8 (8.1–16.5)	0.523	0.324
CD8+CD45RO+	118 (69–141)	146.6 (102–485)	209.4 (131–504) ^{a,b}	247.4 (153–491) ^{a,b}	<0.001	<0.001
CD8+CD45RO+	56.8 (21.7–65.8)	36.1 (25.7–41.0)	31.6 (26.8–43.0)	29.0 (25.9–34.2) ^a	0.001	<0.001
CD8+CD45RO+	626 (493–859)	403 (222–866)	957 (439–1160) ^b	624 (416–834)	0.045	0.015
CD8+CD45RO+	47.6 \pm 23.6	40.3 \pm 16.7	45.6 \pm 19.1	44.0 \pm 19.7	0.571	0.275
CD8+CD45RO+	508 (251–875)	401 (247–1146)	955 (505–1660) ^a	798 (565–1075) ^a	0.044	0.015
CD8+CD45RO+	46.1 \pm 21.4	57.3 \pm 17.4	49.6 \pm 18.1	53.5 \pm 19.1	0.191	0.196
CD8+CD45RO+	338 (249–794)	580 (515–1348)	1075 (686–1843) ^a	1016 (572–1656) ^a	<0.001	<0.001
CD8+CD45RO+	44.9 \pm 11.9	45.8 \pm 16.4	34.9 \pm 14.9	35.4 \pm 17.3 ^b	0.027	0.018
CD8+CD45RO+	495 (373–740)	455 (218–826)	702 (487–1107)	702 (436–1026)	0.196	0.066
CD8+CD45RO+	34 (28.3–46.5)	36.1 (23–43.7)	45.2 (26.6–64.6)	46.5 (35.5–70) ^{a,b}	0.250	0.004
CD8+CD45RO+	392 (246–602)	638 (438–799)	931 (736–1587) ^a	1173 (713–1706) ^{a,b}	<0.001	<0.001

(continued on next page)

Table 3 (continued)

Variable (%, cells/ μ L) (n = 124)	Normal body fat (n = 26)	Class 1 and 2 obesity (n = 25)	Class 3 obesity (n = 31)	Class 4 obesity (n = 42)	p	p [⊖]
CD8+CD45RA+CD45RO+	16.5 ± 9.4 178 (112–311)	15.1 ± 6.8 169 (76–516)	15.9 ± 9.0 220 (172–381)	15.5 ± 7.2 268 (178–580) ^a	0.840 0.039	0.794 0.011

Notes.

The data are presented as mean ± standard deviation or median (interquartile range). Statistical analysis: p, one-way analysis of variance; p[⊖], two-way analysis of variance (adjusted for sex).

^ap < 0.05 is statistically significant

^bStatistically significant difference versus individuals with normal body fat (Bonferroni test)

^cStatistically significant difference versus individuals with grade 1 and 2 obesity (Bonferroni test)

^dStatistically significant difference versus individuals with grade 3 obesity (Bonferroni test)

CD16+CD56+, Natural Killers lymphocytes; CD3+CD16+CD56+, Natural Killers T lymphocytes; CD19+, B lymphocytes; CD3+, T lymphocytes; CD4+, helper T lymphocytes; CD4+CD62+, non-effector helper T lymphocytes; CD4+CD62-, effector helper T lymphocytes; CD4+CD45RA+, naive helper T lymphocytes; CD4+CD45RO+, memory helper T lymphocytes; CD4+CD45RA+CD45RO+, in transition from naive to memory helper T lymphocytes; CD8+, cytotoxic T lymphocytes; CD8+CD28+, non-activated cytotoxic T lymphocytes; CD8+CD28-, activated cytotoxic T lymphocytes; CD8+CD45RA+, naive cytotoxic T lymphocytes; CD8+CD45RO+, memory cytotoxic T lymphocytes; CD8+CD45RA+CD45RO+, in transition from naive to memory cytotoxic T lymphocytes.

DISCUSSION

Metabolic profile and body composition worsens with the severity of obesity

We conducted this study to identify the immunological, metabolic, and body composition changes in individuals with different classes of obesity, particularly those with severe obesity. In the present work, the anthropometric parameters (weight, WC, and BMI) and body composition (VF) significantly increased according to the TBF percentage increase (Table 2). Only FFM did not demonstrate this pattern: The FFM percentage decreased significantly as the severity of obesity increased (Fig. 1D). These data are consistent with other studies: An increase in obesity is associated with an increase in weight, BMI, WC (Bauce & Moya, 2019), and VF (Valentino et al., 2015) as well as a decrease in FFM, which indicates sarcopenic obesity (Barazzoni et al., 2018; Poggiogalle et al., 2020), and an increased risk of presenting comorbidities associated with obesity (Valentino et al., 2015).

Regarding the metabolic biochemical and clinical parameters, we observed that the individuals with class 3 obesity had higher mean HbA1c, insulin, and DBP, and lower mean HDL-c (Table 2). The worse metabolic profile in patients with class 3 compared with class 4 obesity could be explained by the fact that individuals with class 4 obesity are asked to lose 5% of their body weight before bariatric surgery (Hutcheon et al., 2018). Hence, they adhere better to the dietary recommendations and therefore their metabolic profile improves. In contrast, individuals with class 3 obesity are selected as candidates for bariatric surgery precisely because they have comorbidities associated with obesity and can undergo bariatric surgery sooner, without requiring weight loss. There is an adaptation or metabolic flexibility in individuals with long-term obesity; this could be another reason why individuals with class 4 obesity show a better metabolic profile than individuals with class 3 obesity (Goodpaster & Sparks, 2017). Therefore, timely interventions for the diagnosis of comorbidities and for the treatment of obesity (before it becomes severe) are critical to prevent and improve immunometabolic alterations (Hutcheon et al., 2018).

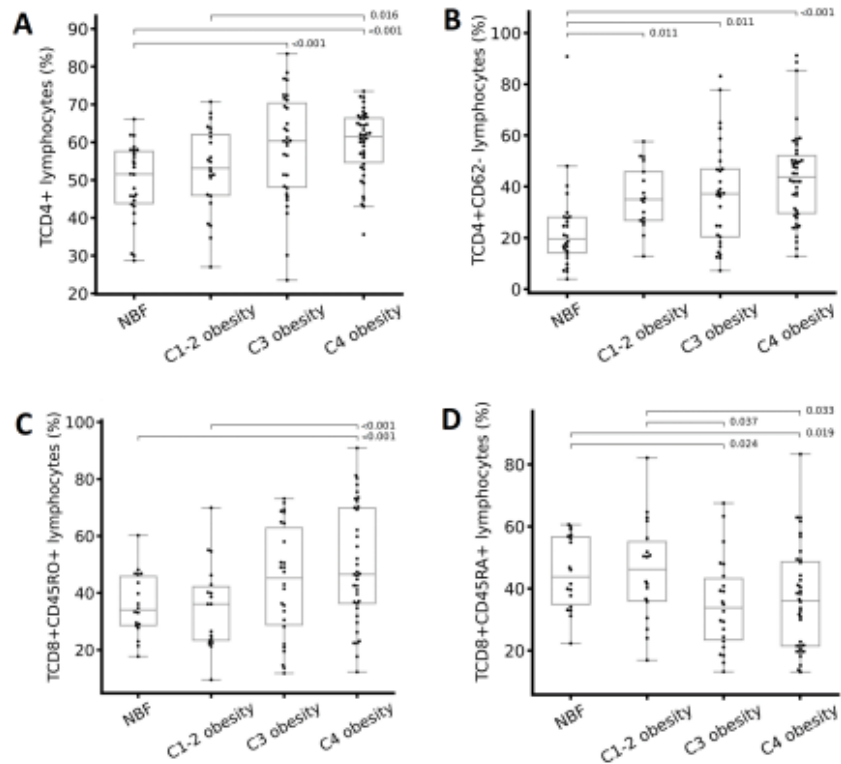


Figure 2 Differences in immune cells according to the total body fat (TBF) percentage. (A) CD4+ T lymphocytes, (B) CD4+CD62- T lymphocytes, (C) CD8+CD45RO+ T lymphocytes, and (D) CD8+CD45RA+ T lymphocytes. Abbreviations: C1-2 obesity, class 1 and 2 obesity; C3 obesity, class 3 obesity; C4 obesity, class 4 obesity; NBF, normal body fat. A one-way analysis (ANOVA) of variance was performed to estimate the difference in means. To estimate the difference in means between groups, the Bonferroni post hoc test was used ($p < 0.05$ indicate significant difference).

Full-size [DOI: 10.7717/peerj.15465/fig-2](https://doi.org/10.7717/peerj.15465/fig-2)

The severity of obesity leads to an increase in the percentages and absolute numbers of T lymphocytes in peripheral blood

T lymphocytes are part of the adaptive immune system. They are produced in the bone marrow and mature in the thymus (lymphoid organ)—hence their name—are identified by the presence of CD3+ on their surface. They are classified into T helper (CD4+), cytotoxic T (CD8+), memory T (CD45RO+), naïve T (CD45RA+), regulatory T (Treg), and other lymphocytes. They are responsible for cellular immunity by destroying infected cells or activating macrophages, CD19+ lymphocytes, or other T lymphocytes by cytokines (messenger proteins responsible for the communication between different cell types) and other costimulatory proteins that are found on their cell membrane (Dvorkin, Cardinali & Iermoli, 2011). In individuals with obesity, those previously mentioned factors contribute

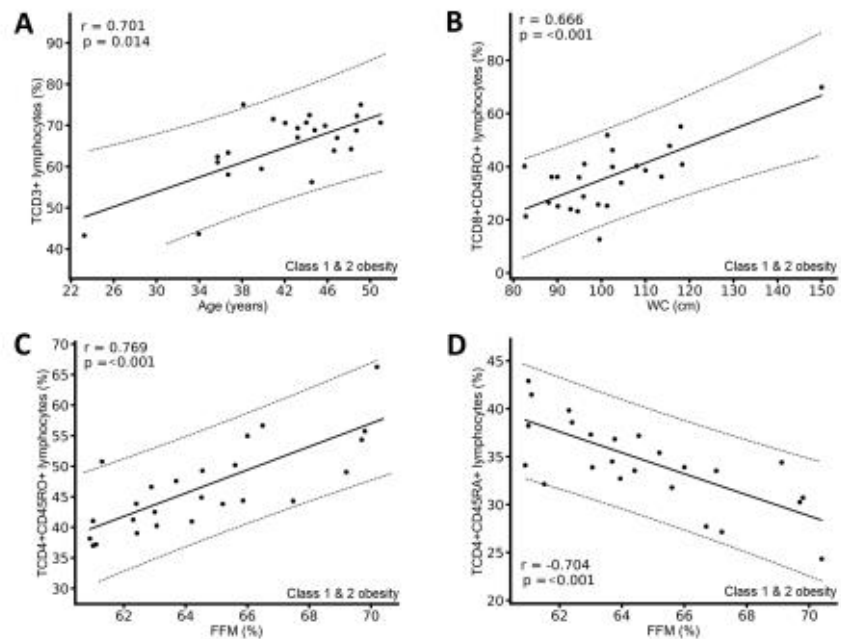


Figure 3 Correlation between immunological variables and metabolic and clinical variables of the class 1 and class 2 obesity group. (A) Positive correlation between CD3+ T lymphocytes and age; (B) positive correlation between CD8+CD45RO+ T lymphocytes and waist circumference (WC); (C) positive correlation between CD4+CD45RO+ T lymphocytes and fat-free mass (FFM); and (D) negative correlation between CD4+CD45RA+ T lymphocytes and FFM. The results show the correlation between two variables calculated with the Pearson correlation matrix, considering correlations (r) greater than ± 0.6 .

Full-size [DOI: 10.7717/peerj.15465/fig-3](https://doi.org/10.7717/peerj.15465/fig-3)

to generate and perpetuate chronic inflammation (Touch, Clément & André, 2017; Schäfer & Zerneck, 2021).

Effector T lymphocytes, denoted as CD4+CD62-, are a subclass of helper lymphocytes and are involved in the activation of other immune cells, which are particularly important in the adaptive immune response. They are essential to stimulate B lymphocytes to produce antibodies, to activate cytotoxic T lymphocytes, and for increased macrophage activity. In obesity, IR, and MetS, effector T lymphocytes promote the production of proinflammatory T helper cytokines and directly influence obesity-associated inflammation, especially systemic inflammation that causes numerous comorbidities (Touch, Clément & André, 2017; Liu et al., 2022). We observed that as the degree of obesity increased, CD4+ lymphocytes and CD4+CD62- T lymphocytes also increased (Table 3 and Fig. 2B). This finding is consistent with other studies in which the authors observed an increase in helper T lymphocytes in peripheral blood of individuals with obesity and increased VF (Rodríguez et al., 2018) was positive associated with the presence of systemic inflammatory markers such as CRP in plasma and with IR (McLaughlin et al., 2014). It is important to point out

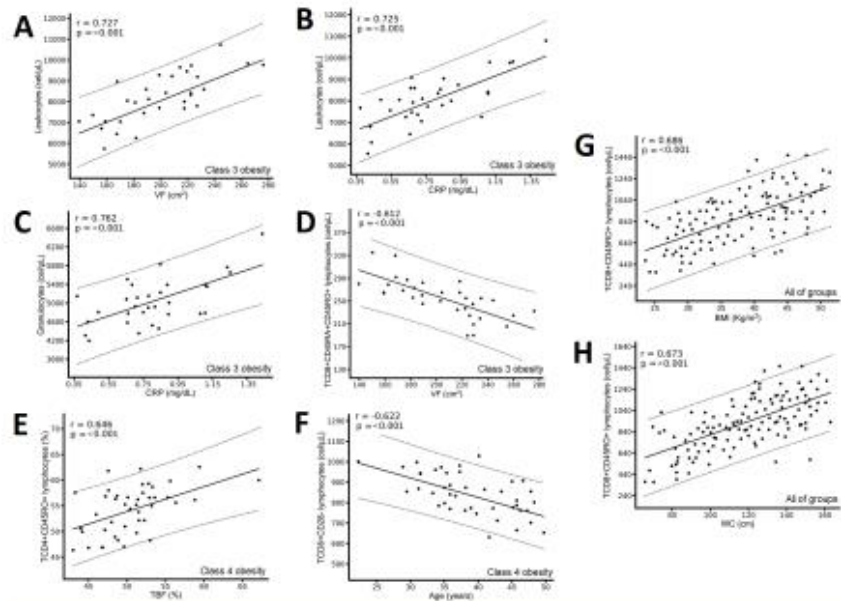


Figure 4 Correlation between immunological variables and the metabolic and clinical variables of the class 3 obesity group, the class 4 obesity group, and the entire study group. The class 3 obesity group has (A) a positive correlation between leukocytes and visceral fat (VF); (B) a positive correlation between leukocytes and C-reactive protein (CRP); (C) a positive association between granulocytes and CRP; and (D) a negative correlation between CD8+CD45RA+CD45RO+ T lymphocytes and VF. The class 4 obesity group has (E) a positive correlation between CD4+CD45RO+ T lymphocytes and total body fat (TBF) and (F) a negative correlation between CD8+CD28- T lymphocytes and age. The entire study group has (G) a positive correlation between CD8+CD45RO+ T lymphocytes and body mass index (BMI) and (H) a positive correlation between CD8+CD45RO+ T lymphocytes and waist circumference (WC). The results show the correlation between two variables calculated with the Pearson correlation matrix, considering correlations (r) greater than ± 0.6 .

Full-size [DOI: 10.7717/peerj.15465/fig-4](https://doi.org/10.7717/peerj.15465/fig-4)

that in these studies, the authors determined obesity based on BMI, unlike our study, in which we classified it based on the TBF percentage. However, the correlation between BMI and TBF in our study is high and significant ($r > 0.8$, $p < 0.001$), so it is possible to compare our results with the aforementioned studies.

Regarding cytotoxic T lymphocytes, we observed that as the degree of obesity increased (TBF), memory T lymphocytes (CD8+CD45RO+) also increased (Table 3 & Fig. 2C) but naïve T lymphocytes (CD8+CD45RA+) decreased (Table 3 & Fig. 2D). We also found the higher the WC and BMI, the higher the peripheral CD8+CD45RO+ T lymphocyte count (Figs. 3B, 4G, & 4H). This finding is in line with other studies: In individuals with obesity and MetS, there are many cytotoxic T lymphocytes and memory T lymphocytes in visceral adipose tissue (VAT) and peripheral blood (Cancello et al., 2005; O'Rourke et al., 2011; Anderson et al., 2013; Ryder et al., 2014; Patel et al., 2023) there are associated positively with MIOR. Stimulation of T lymphocytes with IL-15 (a proinflammatory cytokine

abundant in individuals with obesity and fatty liver, and who consume a high-fat diet; (Cepero-Donates et al., 2016)) increases the expression of the *CPT1A* gene, which, in turn, promotes the oxidation of fatty acids, which are vital for providing energy for cytotoxic T lymphocyte proliferation and survival (Van der Windt et al., 2013). Activation of cytotoxic T lymphocytes constitutes one of the first events in the inflammatory response associated with obesity, because it promotes the recruitment and differentiation of macrophages in AT (Nishimura et al., 2009). Finally, cytotoxic memory T lymphocytes promote chronic systemic inflammation (Schäfer & Zerneck, 2021).

We found that younger patients with class 4 obesity had higher blood levels of CD8+CD28- T lymphocytes (cytotoxic effector T lymphocytes) (Fig. 4F). These lymphocytes are responsible for the effects and functions of cellular immunity; they destroy targeted cells by releasing substances stored in previously performed granules. In addition, they are capable of secreting proinflammatory cytokines such as IFN- γ . VAT can activate cytotoxic to effector T cells, its infiltration is an early event in the development of the inflammatory response associated with obesity since it promotes the recruitment and differentiation of macrophages, therefore it has essential functions in the initiation and maintenance of the inflammation of the AT and at a systemic level in the development of comorbidities such as IR (Nishimura et al., 2009).

In addition, an increase in cytotoxic effector and memory T lymphocytes in peripheral blood is the cause of acute endothelial injury that leads to circulatory diseases, such as atherosclerosis. In individuals with severe obesity, this endothelial damage produced by CD8+ T lymphocytes and is compounded by high concentrations of LDL-c and low concentrations of HDL-c (Schäfer & Zerneck, 2021). Finally, it is interesting to mention that the increase, activation, and proliferation of memory T lymphocytes (CD8+CD45RO+, CD4+CD45RO+, and CD8+CD28-) in patients with obesity during chronic inflammation results in the loss of telomerase (memory T lymphocytes with short telomeres), and this in turn leads to decreased naïve T lymphocytes (with long telomeres). These changes condition people with obesity to experience an increased risk of diseases associated with aging and chronic inflammation. This premature aging favors the generation of dysfunctional mitochondria, which leads to the production of reactive oxygen species (ROS) and activation of NF- κ B that contribute to perpetuate MIOR. For this reason, people with obesity are physiologically and metabolically more likely to age faster than people with normal TBF (Santos & Sinha, 2021).

The greater the severity of obesity, the lower the proportion of FFM, a phenomenon associated with changes in memory and naïve T lymphocytes

In individuals with severe obesity who present sarcopenic obesity, there are also endocrine disorders, premature aging, and decreased physical activity that could generate changes in immune cells (Kalinkovich & Livshits, 2017). In the class 1 and 2 obesity group, a decrease in the FFM percentage was associated with a decrease in CD4+CD45RO+ T lymphocytes and an increase in CD4+CD45RA+ T lymphocytes in peripheral blood (Figs. 3C & 3D). Obesity has also been shown to promote increased infiltration of immune cells into

muscle, a phenomenon that might contribute to the chronic low-grade meta-inflammation associated with obesity (Patsouris et al., 2014; Siervo et al., 2021). However, more studies are needed to explore this topic.

Peripheral blood B lymphocytes change with the severity of obesity

We observed that as the TBF percentage increased, the percentage of CD19+ (B lymphocytes) decreased and the absolute number increased in peripheral blood (Table 3). This finding is consistent with the study by Frasca et al. (2016) carried out in an American population of 18 young adults between 20 and 40 years old and adults >60 years old, where the percentage of B lymphocytes was lower in individuals with obesity compared with lean individuals. However, in this same study individuals with obesity showed a decrease in absolute number of B lymphocytes compared with lean people (Frasca et al., 2016). Similarly, in a population of 169 young Mexican adults, Rodríguez et al. (2018) reported a nonsignificant increase in the percentage of total B lymphocytes in peripheral blood of individuals with high VAT. In a population of 40 young American women with obesity (27–55 years old), Frasca et al. (2021a) observed that the percentages of naïve B lymphocytes are higher and of memory B lymphocytes are lower in peripheral blood compared with AT. Furthermore, they indicated that B lymphocytes in the blood are metabolically less active regarding the production of proinflammatory substances and in the expression of enzymes of glucose oxidation metabolism than in AT (Frasca et al., 2021a). In other studies carried out in adult women between 40 and 55 years of age, Frasca et al. (2019) and Frasca et al. (2021b) found a higher percentage of senescent B lymphocytes and double-negative B lymphocytes (a subset of B lymphocytes that secrete autoimmune antibodies) in peripheral blood and AT of women with obesity compared with thin women.

It has been demonstrated that as obesity increases, B lymphocytes increase because they are among the first immune cells to infiltrate AT, mainly VAT (Harmon et al., 2016; Srikakulapu & McNamara, 2020). Once inside AT and plasma of individuals with obesity, B lymphocytes produce proinflammatory mediators that regulate inflammatory T lymphocytes and macrophages and secrete adipocyte-specific autoimmune IgG antibodies (Frasca et al., 2008; Frasca & Blomberg, 2020). In addition, in obesity and aging, the function of B lymphocytes decreases, a phenomenon associated with deficient responses to infections and vaccines (Muramatsu et al., 2000; Sayegh et al., 2003; Frasca et al., 2008; Frasca et al., 2016; Zhai et al., 2016).

Our study allows us to formulate two hypotheses as to why, in individuals with obesity, the percentage of B lymphocytes in peripheral blood decreases but the absolute number increases: (1) a large number of B lymphocytes and some of their phenotypic variants may be in AT and (2) the number of T lymphocytes increases considerably as the severity of obesity increases, and thus there is a decrease in B lymphocytes. However, it is important to add that we included people with different degrees of obesity, including many with severe obesity.

CONCLUSION

We found significant differences in the immunometabolic profile of individuals with different classes of obesity. Compared with the control group, an increase in the severity of obesity based on the TBF percentage is associated with an increase in weight, BMI, WC, and VF; a reduction in FFM (sarcopenic obesity); alterations in metabolic biochemical parameters; and changes in lymphocyte subpopulation counts in peripheral blood. As the TBF percentage (severity of obesity) increases, CD4+, CD4+CD62-, and CD8+CD45RO+ T lymphocytes increase in peripheral blood, demonstrating the existence of an inflammatory process at the peripheral level that is also associated with other variables such as WC, BMI, CRP, leukocytes, and age. Therefore, evaluating the immunometabolic profile in patients with obesity can be clinically useful to assess in a timely manner the risk of presenting inflammatory diseases associated with obesity. However, to be more certain of the behavior of the immune cells of individuals with severe obesity, it is important to continue with these studies to obtain the percentages and absolute numbers of immune cells determine their phenotypic variants, their function, and their correlation with metabolic markers in peripheral blood and AT.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Martín E. Rojano-Rodríguez MD, General Coordinator of the Obesity Clinic, and Silvia Villanueva-Recillas, Head of the Clinical Laboratory Department, both from the Hospital General Dr. Manuel Gea González, for providing the biological samples.

ADDITIONAL INFORMATION AND DECLARATIONS

Funding

This work was supported by the CONACyT-México via a grant to Tania Rivera-Carranza, MsC (557117). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Grant Disclosures

The following grant information was disclosed by the authors:
CONACyT-México via a grant to Tania Rivera-Carranza, MsC: 557117.

Competing Interests

The authors declare there are no competing interests.

Author Contributions

- Tania Rivera-Carranza conceived and designed the experiments, performed the experiments, analyzed the data, prepared figures and/or tables, authored or reviewed drafts of the article, and approved the final draft.
- Oralia Nájera-Medina conceived and designed the experiments, analyzed the data, authored or reviewed drafts of the article, and approved the final draft.

- Rafael Bojalil-Parra conceived and designed the experiments, analyzed the data, authored or reviewed drafts of the article, and approved the final draft.
- Carmen Paulina Rodríguez-López performed the experiments, and approved the final draft.
- Eduardo Zúñiga-León analyzed the data, prepared figures and/or tables, and approved the final draft.
- Angélica León-Téllez Girón conceived and designed the experiments, performed the experiments, prepared figures and/or tables, authored or reviewed drafts of the article, and approved the final draft.
- Alejandro Azaola-Espinosa conceived and designed the experiments, analyzed the data, authored or reviewed drafts of the article, and approved the final draft.

Human Ethics

The following information was supplied relating to ethical approvals (*i.e.*, approving body and any reference numbers):

The study was reviewed and approved by the Ethics and Research Committee from Hospital Gea González and the Universidad Autónoma Metropolitana. Both institutions approved to carry out the study within its facilities (Ethical reference numbers: 46-119-2019 and Agreement 7/22.5). All participants signed an informed consent letter.

Data Availability

The following information was supplied regarding data availability:

The raw data are available in the [Supplemental File](#).

Supplemental Information

Supplemental information for this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.15465#supplemental-information>.

REFERENCES

- Anderson EK, Gutierrez DA, Kennedy A, Hasty AH. 2013. Weight cycling increases T-cell accumulation in adipose tissue and impairs systemic glucose tolerance. *Diabetes* 62(9):3180–3188 DOI 10.2337/db12-1076.
- Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. 2019. Obesity and cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism* 92:121–135 DOI 10.1016/j.metabol.2018.11.001.
- Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y, Busetto L, Cederholm T, Dicker D, Toplak H, Van Gossom A, Yumuk V, Vettor R. 2018. Sarcopenic obesity: time to meet the challenge. *Obesity Facts* 11(4):294–305 DOI 10.1159/000490361.
- Bauce GJ, Moya SMZ. 2019. Relationship between body fat percentage and other anthropometrics indicators of obesity in adults with fatty liver. *Revista Digital de Postgrado* 9(1):e155 DOI 10.1159/000490361.
- Canello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, Coupaye M, Pelloux V, Hugol D, Bouillot JL, Bouloumié A, Barbatelli G, Cinti S, Svensson PA, Barsh

- GS, Zucker JD, Basdevant A, Langin D, Clément K. 2005. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* 54(8):2277–2286 DOI 10.2337/diabetes.54.8.2277.
- Cepero-Donates Y, Lacraz G, Ghobadi F, Rakotoarivelo V, Orkhis S, Mayhue M, Chen YG, Rola-Pleszczynski M, Menendez A, Ilangumaran S, Ramanathan S. 2016. Interleukin-15-mediated inflammation promotes non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine* 82:102–111 DOI 10.1016/j.cyto.2016.01.020.
- De Heredia FP, Gómez-Martínez S, Marcos A. 2012. Obesity, inflammation and the immune system. *The Proceedings of the Nutrition Society* 71(2):332–338 DOI 10.1017/S0029665112000092.
- Dvorkin M, Cardinali D, Iermoli R. 2011. Glóbulos blancos y sistema inmunitario. In Best & Taylor. In: *Bases Fisiológicas de la Práctica Médica*. 14^o edition. Buenos Aires: Médica Panamericana Editorial, 411.
- Fariñas Guerrero F, López Gigosos RM. 2021. Obesity, immunity, and vaccination. *Vacunas* 22(3):174–182 DOI 10.1016/j.vacun.2021.07.001.
- Frasca D, Blomberg BB. 2020. Obesity accelerates age defects in mouse and human B cells. *Frontiers in Immunology* 11:1–7 DOI 10.3389/fimmu.2020.00001.
- Frasca D, Diaz A, Romero M, Blomberg BB. 2021a. Phenotypic and functional characterization of double negative B cells in the blood of individuals with obesity. *Frontiers in Immunology* 12:616650 DOI 10.3389/fimmu.2021.616650.
- Frasca D, Diaz A, Romero M, Thaller S, Blomberg BB. 2019. Metabolic requirements of human pro-inflammatory B cells in aging and obesity. *PLOS ONE* 14(7):e0219545 DOI 10.1371/journal.pone.0219545.
- Frasca D, Ferracci F, Diaz A, Romero M, Lechner S, Blomberg BB. 2016. Obesity decreases B cell responses in young and elderly individuals. *Obesity* 24(3):615–625 DOI 10.1002/oby.21383.
- Frasca D, Landin AM, Lechner SC, Ryan JG, Schwartz R, Riley RL, Blomberg BB. 2008. Aging down-regulates the transcription factor E2A, activation-induced cytidine deaminase, and Ig class switch in human B cells. *The Journal of Immunology* 180(8):5283–5290 DOI 10.4049/jimmunol.180.8.5283.
- Frasca D, Romero M, Diaz A, Garcia D, Thaller S, Blomberg BB. 2021b. B cells with a senescent-associated secretory phenotype accumulate in the adipose tissue of individuals with obesity. *International Journal of Molecular Sciences* 22(4):1839 DOI 10.3390/ijms22041839.
- Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, Yashkov Y, Frühbeck G. European Association for the Study of Obesity, International Federation for Surgery of Obesity and Metabolic Disorders - European Chapter. 2014. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obesity Surgery* 24(1):42–55 DOI 10.1007/s11695-013-1079-8.
- Goodpaster BH, Sparks LM. 2017. Metabolic flexibility in health and disease. *Cell Metabolism* 25(5):1027–1036 DOI 10.1016/j.cmet.2017.04.015.

- Harmon DB, Srikakulapu P, Kaplan JL, Oldham SN, McSkimming C, Garmey JC, Perry HM, Kirby JL, Prohaska TA, Gonen A, Hallowell P, Schirmer B, Tsimikas S, Taylor AM, Witztum JL, McNamara CA. 2016. Protective role for B-1b B cells and IgM in obesity-associated inflammation, glucose intolerance, and insulin resistance. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 36(4):682–691 DOI 10.1161/ATVBAHA.116.307166.
- Huo Y, Feng Q, Fan J, Huang J, Zhu Y, Wu Y, Hou A, Zhu L. 2023. Serum brain-derived neurotrophic factor in coronary heart disease: correlation with the T helper (Th)1/Th2 ratio, Th17/regulatory T (Treg) ratio, and major adverse cardiovascular events. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 37(1):e24803 DOI 10.1002/jcla.24803.
- Hutcheon DA, Hale AL, Ewing JA, Miller M, Couto F, Bour ES, Cobb WS, Scott JD. 2018. Short-term preoperative weight loss and postoperative outcomes in bariatric surgery. *Journal of the American College of Surgeons* 226(4):514–524 DOI 10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.032.
- Kalinkovich A, Livshits G. 2017. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: a cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Research Reviews* 35:200–221 DOI 10.1016/j.arr.2016.09.008.
- Lee S, Norheim F, Langleite TM, Noreng HJ, Storås TH, Afman LA, Frost G, Bell JD, Thomas EL, Kolnes KJ, Tangen DS, Stadheim HK, Gilfillan GD, Gulseth HL, Birkeland KI, Jensen J, Drevon CA, Holen T. NutriTech Consortium. 2016. Effect of energy restriction and physical exercise intervention on phenotypic flexibility as examined by transcriptomics analyses of mRNA from adipose tissue and whole-body magnetic resonance imaging. *Physiological Reports* 4(21):e13019 DOI 10.14814/phy2.13019.
- Liu R, Nikolajczyk BS. 2019. Tissue immune cells fuel obesity-associated inflammation in adipose tissue and beyond. *Frontiers in Immunology* 10:1587 DOI 10.3389/fimmu.2019.01587.
- Liu R, Pugh GH, Tevonian E, Thompson K, Lauffenburger DA, Kern PA, Nikolajczyk BS. 2022. Regulatory T cells control effector T cell inflammation in human prediabetes. *Diabetes* 71(2):264–274 DOI 10.2337/db21-0659.
- McLaughlin T, Liu LF, Lamendola C, Shen L, Morton J, Rivas H, Winer D, Tolentino L, Choi O, Zhang H, Hui Yen Chng M, Engleman E. 2014. T-cell profile in adipose tissue is associated with insulin resistance and systemic inflammation in humans. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 34(12):2637–2643 DOI 10.1161/ATVBAHA.114.304636.
- Muramatsu M, Kazuo K, Sidonia F, Shuichi Y, Yoichi S, Tasuku H. 2000. Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell* 102(5):553–563 DOI 10.1016/S0092-8674(00)00078-7.
- Nájera-Medina O, Valencia-Chavarría F, Cortés-Bejar C, Palacios-Martínez M, Rodríguez-López CP, González-Torres MC. 2017. Infected malnourished children

- displayed changes in early activation and lymphocyte subpopulations. *Acta Paediatrica* **106**(9):1499–1506 DOI 10.1111/apa.13930.
- Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, Otsu M, Hara K, Ueki K, Sugiura S, Yoshimura K, Kadowaki T, Nagai R. 2009. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nature Medicine* **15**(8):914–920 DOI 10.1038/nm.1964.
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). 2019. The heavy burden of obesity: the economic burden of obesity 2019. Available at <https://www.oecd.org/health/the-heavy-burden-of-obesity-67450d67-en.htm> (accessed on 07 May 2022).
- Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, Lopez-Jimenez F. 2010. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obesity* **34**(5):791–799 DOI 10.1038/ijo.2010.5.
- O'Rourke RW, White AE, Metcalf MD, Olivas AS, Mitra P, Larison WG, Cheang EC, Varlamov O, Corless CL, Jr CTRoberts, Marks DL. 2011. Hypoxia-induced inflammatory cytokine secretion in human adipose tissue stromovascular cells. *Diabetologia* **54**(6):1480–1490 DOI 10.1007/s00125-011-2103-y.
- Patel TP, Levine JA, Elizondo DM, Arner BE, Jain A, Saxena A, Lopez-Ocasio M, Dagur PK, Famuyiwa O, Gupta S, Sarrafan-Chaharsoughi Z, Biancotto A, McCoy JP, Demidowich AP, Yanovski JA. 2023. Immunomodulatory effects of colchicine on peripheral blood mononuclear cell subpopulations in human obesity: Data from a randomized controlled trial. *Obesity* **31**(2):466–478 DOI 10.1002/oby.23632.
- Patsouris D, Cao JJ, Vial G, Bravard A, Lefai E, Durand A, Durand C, Chauvin MA, Laugerette F, Debard C, Michalski MC, Laville M, Vidal H, Rieusset J. 2014. Insulin resistance is associated with MCP1-mediated macrophage accumulation in skeletal muscle in mice and humans. *PLOS ONE* **9**(10):e110653 DOI 10.1371/journal.pone.0110653.
- Poggiogalle E, Mendes I, Ong B, Prado CM, Mocciaro G, Mazidi M, Lubrano C, Lenzi A, Donini LM, Siervo M. 2020. Sarcopenic obesity and insulin resistance: application of novel body composition models. *Nutrition* **75–76**:110765 DOI 10.1016/j.nut.2020.110765.
- Rodríguez CP, González MC, Aguilar-Salinas CA, Nájera-Medina O. 2018. Peripheral lymphocytes, obesity, and metabolic syndrome in young adults: an immunometabolism study. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* **16**(7):342–349 DOI 10.1089/met.2018.0005.
- Rosales RY. 2012. Anthropometry in the diagnosis of obese patients; a review. *Nutricion Hospitalaria* **27**(6):1803–1809 DOI 10.3305/nh.2012.27.6.6044.
- Ryder E, Diez-Ewald M, Mosquera J, Fernández E, Pedrañe A, Vargas R, Peña C, Fernández N. 2014. Association of obesity with leukocyte count in obese individuals without metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome* **8**(4):197–204 DOI 10.1016/j.dsx.2014.09.002.

- Santos AL, Sinha S. 2021. Obesity, and aging: molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Ageing Research Reviews* 67:101268 DOI 10.1016/j.arr.2021.101268.
- Sayegh CE, Quong MW, Agata Y, Murre C. 2003. E-proteins directly regulate expression of activation-induced deaminase in mature B cells. *Nature Immunology* 4(6):586–593 DOI 10.1038/ni923.
- Schäfer S, Zerneck A. 2021. CD8+ T cells in atherosclerosis. *Cells* 10(1):37 DOI 10.3390/celdas10010037.
- Siervo M, Rubele S, Shannon OM, Prado CM, Donini LM, Zamboni M, Homayounfar R, Farjam M, Faghih S, Mazidi M. 2021. Prevalence of sarcopenic obesity and association with metabolic syndrome in an adult Iranian cohort: the Fasa PERSIAN cohort study. *Clinical Obesity* 11(4):e12459 DOI 10.1111/cob.12459.
- Srikakulapu P, McNamara CA. 2020. B lymphocytes and adipose tissue inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 40(5):1110–1122 DOI 10.1161/ATVBAHA.119.312467.
- Suárez CW, Sánchez OA. 2018. Body mass index: advantages and disadvantages of its use in obesity. Relationship with strength and physical activity. *Nutrición Clínica en Medicina XII*(3):128–139 DOI 10.7400/ncm.2018.12.3.5067.
- Taylor SV. 2011. Obesity: global public health problem. *Revista Medica MD* 2(3):114–115.
- Touch S, Clément K, André S. 2017. T cell populations and functions are altered in human obesity and type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports* 17:81 DOI 10.1007/s11892-017-0900-5.
- Valentino G, Bustamante MJ, Orellana L, Krämer V, Durán S, Adasme M, Salazar A, Ibara C, Fernández M, Navarrete C, Acevedo M. 2015. Body fat and its relationship with clustering of cardiovascular risk factors. *Nutrición Hospitalaria* 31(5):2253–2260 DOI 10.3305/nh.2015.31.5.8625.
- Van der Windt GJ, O’Sullivan D, Everts B, Huang SC, Buck MD, Curtis JD, Chang CH, Smith AM, Ai T, Faubert B, Jones RG, Pearce EJ, Pearce EL. 2013. CD8 memory T cells have a bioenergetic advantage that underlies their rapid recall ability. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110(35):14336–14341 DOI 10.1073/pnas.1221740110.
- World Health Organization (WHO). 1995. Expert committee on physical status: the use and interpretation of anthropometry. World Health Organization. Available at <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37003> (accessed on 22 March 2022).
- World Health Organization (WHO). 2020. Overweight and obesity. Geneva: World Health Organization. Available at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed on 22 March 2022).
- Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, Beguinot F. 2020. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Frontiers in Physiology* 10:1607 DOI 10.3389/fphys.2019.01607.
- Zhai X, Qian G, Wang Y, Chen X, Lu J, Zhang Y, Huang Q, Wang Q. 2016. Elevated B cell activation is associated with type 2 diabetes development in obese subjects. *Cellular Physiology and Biochemistry* 38(3):1257–1266 DOI 10.1159/000443073.

Anexo 2. Carta de consentimiento informado Hospital Dr. Manuel GEA González

Subdirección de Investigación Biomédica, División de Investigación Clínica
Secretaría de Salud. Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo con las disposiciones contenidas en la Ley General de Salud, Título Quinto "Investigación para la Salud", Capítulo Único, artículo 100, fracción IV, así como del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo "De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos" Capítulo I, Disposiciones Comunes, artículo 13 que señala que en toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, artículos 14 fracción V, 20, 21 y 22 de dicho Reglamento; y, de conformidad con los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki, se me ha explicado e informado que:

Debido a que soy candidato a la cirugía de bypass gástrico (cirugía para perder peso) en la clínica de obesidad de este hospital se me propone participar en el proyecto titulado "Cambios de la microbiota intestinal y su asociación con características inmunológicas y metabólicas en pacientes sometidos a bypass gástrico" con el objeto de estudiar la relación de esos posibles cambios y el comportamiento de mi sistema inmune (el que me defiende de infecciones o agresiones) y mi composición corporal (cantidad de grasa y músculo de mi cuerpo), lo que puede contribuir a entender los procesos que ayudan en la pérdida de peso o posible mejoría del perfil metabólico, es decir: glucosa sanguínea (azúcar en la sangre), perfil de lípidos (Grasas en la sangre), y presión arterial después del bypass gástrico.

Se me ha informado que de aceptar mi participación consistirá en que me tomarán 1 muestra de sangre de 5 ml de la vena de mi brazo y que para ello debo asistir en ayunas de 12 horas un mes antes de mi cirugía, el mismo día se me pedirá 1 muestra de heces fecales (popó) del tamaño de una nuez que yo colocaré en un contenedor hermético que me darán en el laboratorio. Además, se me practicarán mediciones de mi peso, mi estatura, mi talla de cintura, el ancho de mi codo y la cantidad de grasa y músculo de mi cuerpo. También se me ha comunicado que tendré que realizar estos mismos procedimientos 6 meses después de mi cirugía.

Se me ha explicado que la toma de mediciones y la entrega de muestra de heces no me provocarán ningún tipo de molestia y que solo la toma de sangre puede producir una molestia ligera al picar la vena, y puede presentarse un sangrado leve o aparecer una equimosis (moretón) en la zona de punción y que en caso de presentarse, me darán el manejo necesario para frenar el sangrado leve o indicaciones para ayudar a que el moretón se me quite o desaparezca en una o dos semanas.

Los beneficios directos que tengo al participar, será conocer los resultados de mis estudios, se me explicará los cambios que observen en mis bacterias intestinales, mi sistema inmune, la glucosa, las grasas en sangre, mi presión arterial, las modificaciones en mi peso y la grasa y músculo de mi cuerpo.

Se me ha asegurado que puedo preguntar todo lo relacionado con el estudio en cualquier momento y se me resolverán todas las dudas relacionadas con el estudio y mi participación en él.

Se me aclaró que puedo abandonar el estudio en cuanto yo lo decida sin que ello afecte mi atención o la programación a mi cirugía en la clínica de obesidad por parte de los médicos y personal del hospital.

Me han explicado que, se mantendrá en todo momento el secreto y la confidencialidad de mis datos que ningún dato personal se publicará para proteger mi identidad, y que la información obtenida solo servirá para publicar en el sector de la salud.

Me han explicado que se me comunicará, la información relacionada a mi persona y al estudio en cuanto se tenga la información.

Me han explicado que no tendré beneficio económico ya que no se me pagará por autorizar mi participación en este estudio y el ingresar al este estudio no cubre ninguna complicación debida a mi atención habitual en la cirugía de obesidad.

En caso de que acepte mi participación, los procedimientos de toma de muestra de sangre, toma de muestra fecal y mediciones corporales solo para fines del estudio no tendrán costo para mí y no habrá gastos adicionales para mi tratamiento médico habitual.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, yo _____ con número de expediente _____ acepto participar en el estudio titulado: Cambios de la Microbiota Intestinal y su Asociación con parámetros inmunológicos, metabólicos y clínicos en pacientes sometidos a bypass gástrico.

Nombre y firma del paciente o responsable legal _____

Nombre y firma del testigo 1 _____

Dirección _____

Relación que guarda con el paciente _____

Nombre y firma del testigo 2 _____

Dirección _____

Relación que guarda con el paciente _____

Nombre y firma del investigador principal _____

Nombre y firma de quien aplica el consentimiento informado _____

Este documento se extiende por triplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador, así mismo es obligatorio integrar al expediente clínico una copia del mismo, anexando una nota donde se especifique que el sujeto de estudio está participando en el protocolo Cambios de la Microbiota Intestinal y su Asociación con características inmunológicas, metabólicas y clínicas en pacientes sometidos a bypass gástrico. Investigador responsable Dra. Angélica León Tellez Guirón. Queda entendido que la Dirección de Investigación, o los Comités podrán requerir este documento en cuanto lo consideren necesario. Este documento deberá ser conservado por el investigador responsable durante un mínimo de 5 años.

Para preguntas o comentarios comunicarse con el Presidente del Comité de Investigación, Dr. Pablo Maravilla Campillo al (01 55) 4000-3000 Ext 8216, o con el Presidente del Comité de Ética en Investigación, Dr. Samuel Weingerz Mehl al (01 55) 4000-000 Ext-8233.



Versión 3 (14/01/2020)

Fecha de termino 21/06/2023

Anexo 3. Carta de consentimiento informado Universidad Autónoma Metropolitana

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO**



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Ciudad de México., a _____

A quien corresponda.

Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio. "Impacto de una intervención sobre algunos parámetros de inflamación en pacientes con sobrepeso u obesidad con y sin síndrome metabólico", que se realiza en esta institución y cuyos objetivos consisten en: Obtener información sobre los cambios en mecanismos inmunológicos desencadenados por el sobrepeso u obesidad, parámetros bioquímicos y de composición corporal después de realizar actividad física o llevar un plan de alimentación, como participante de grupo control.

Estoy consciente de que los procedimientos y pruebas para lograr los objetivos mencionados consisten en asistir en ayunas de 12 hrs para obtener sangre periférica, así como asistir a la valoración de la composición corporal y que los riesgos para mi persona son: el piquete que se requiere para obtener la muestra de sangre (periférica).

Entiendo que del presente estudio se derivarán los siguientes beneficios: información sobre los mecanismos inmunológicos desencadenados por el sobrepeso u obesidad, formación de personal de la salud y publicación de los resultados del estudio.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio.

Nombre.	Teléfono
Domicilio.	Firma

Nombre y firma del Investigador responsable.	Teléfono
Domicilio.	Firma

c. c. p. Paciente

c. c. p. Investigador

Anexo 4. Hoja de captura de datos.



Hospital General Dr. Manuel Gea González
Clínica de Obesidad.

Folio: _____ Fecha: ___/___/___ Código: _____

Fecha de nacimiento: ___/___/___ Fecha de cirugía: ___/___/___

Edad: _____ Sexo: 0. M 1. F

Ocupación

0. Sin ocupación 1. Hogar

2. Comerciante o autoempleo: _____ 3. Empleado: _____

3. Profesionista: _____

Escolaridad:

0. Sin estudios 1. Primaria completa/ incompleta

2. Secundaria completa/ incompleta 3. Preparatoria, bachillerato o técnica completo/ incompleto

4. Universidad completa / incompleta 5. Estudios de posgrado

Comorbilidades Asociadas a la obesidad

	Antes de la cirugía	Después de la cirugía
- 0. Resistencia o diabetes mellitus tipo 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- 1. Dislipidemias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- 2. Hipertensión Arterial Sistémica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- 3. Esteatosis hepática no alcohólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- 4. Cardiopatía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- 5. síndrome de ovario poliquístico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- 6. Síndrome de Apnea e Hipopnea Obstructiva del Sueño y/o síndrome de hipoventilación relacionada con la obesidad.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Otros: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Antecedentes Personales No patológicos

	Si	No	Cantidad	Frecuencia
0. Alcoholismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
1. Tabaquismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
2. Toxicomanías	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Actividad Física

Tipo	Frecuencia	Duración
0. <input type="checkbox"/> Sedentario	4. <input type="checkbox"/> Menos de 3 veces por semana	6. <input type="checkbox"/> Menos de 60 minutos por sesión
1. <input type="checkbox"/> Ejercicio leve	5. <input type="checkbox"/> 3 o más veces por semana	7. <input type="checkbox"/> 60 o más minutos por sesión
2. <input type="checkbox"/> Ejercicio moderado		
3. <input type="checkbox"/> Ejercicio intenso		

Historia de peso corporal

Peso habitual (Kg):	Antropometría
Peso máximo (Kg):	Estatura (m):
Peso mínimo (kg):	Anchura de codo (kg):
	Peso teórico por complexión (kg):

Composición Corporal	
	Antes de la cirugía
Fecha (dd/mm/aaaa):	
Peso (Kg)	
IMC (Kg/m ²)	
Peso Excedido	
Grasa corporal total	
Masa libre de grasa	
Grasa Visceral	
Circunferencia de cintura	

Bioquímica			
	Antes de cirugía	Después de cirugía	de Valores normales
Fecha (dd/mm/aaaa):			
Leucocitos (cel/μL)			4,000-12,000
Glucosa mg/dl			70-105
Hemoglobina Glucosilada (%)			4.6-6.2
Insulina (μUI/mL)			1.9-23
Colesterol Total (mg/dL)			0-200
Colesterol LDL (mg/dL)			10-130
Colesterol HDL (mg/dL)			35-85
Triglicéridos (mg/dL)			0-150
Proteína C Reactiva (mg/dL)			<0.8

Clínica	
	Antes de la cirugía
Fecha (dd/mm/aaaa):	
Medicamentos/dosis/vía:	
Suplementos/dosis/vía:	
Presión Arterial (mmHg):	
Frecuencia Cardíaca (ppm):	
Frecuencia Respiratoria (rpm):	
Temperatura (°C):	

Signos y síntomas	
	Antes de la cirugía
Fecha (dd/mm/aaaa):	
Síntomas gastrointestinales	
Acantosis nigricans	
Deficiencia o exceso de nutrimentos	