



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE GENES EN EL TEJIDO ADIPOSEO SUBCUTÁNEO EN
SUJETOS CON NORMOPESO Y OBESOS ANTES Y DESPUÉS DE CIRUGÍA
BARIÁTRICA. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA DE ALIMENTOS**

PRESENTA

ELENA MARISOL CRUZ GARCÍA

CDMX

AÑO 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: GAVILANES RUIZ MARINA
VOCAL: Profesor: CANIZALES QUINTEROS SAMUEL
SECRETARIO: Profesor: GUTIERREZ AGUILAR RUTH
1er. SUPLENTE: Profesor: PEDRAZA CHAVERRI JOSE
2° SUPLENTE: Profesor: DIMITROVA DINKOVA TZVETANKA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

UNIDAD PERIFÉRICA: LABORATORIO DE ENFERMEDADES METABÓLICAS: OBESIDAD Y DIABETES, HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ASESOR DEL TEMA:

DRA. RUTH GUTIÉRREZ AGUILAR

SUSTENTANTE:

ELENA MARISOL CRUZ GARCÍA

ÍNDICE

RESUMEN.....	8
1. Introducción	9
1.1 Obesidad	10
1.1.1 Comorbilidades asociadas a la obesidad	10
1.1.2 Obesidad en el mundo	11
1.1.3 Obesidad en México	12
2. Tejido adiposo.....	14
2.1 Clasificación del tejido adiposo.....	14
2.1.1 Tejido adiposo blanco y su distribución	14
2.2 Funcionalidad del tejido adiposo	15
A. Metabolismo de glucosa	18
B. Lipogénesis	19
C. Adipogénesis	20
D. Lipólisis.....	21
E. Función endocrina	23
F. Inflamación.....	24
3. Cirugía bariátrica	25
3.1 Criterios de selección para cirugía bariátrica.....	25
3.2 Cirugía bariátrica en México y el mundo	26
3.3 Tipos de cirugía bariátrica	26
3.3.1 Bypass gástrico de Y de Roux (RYGB)	26
3.3.2 Gastrectomía en manga o manga gástrica (MG).....	27
3.3.3 Banda gástrica ajustable	28
4. Materiales y métodos.....	30
5. Resultados	37
5.1 Expresión génica en tejido adiposo subcutáneo de individuos antes y después de cirugía bariátrica RYGB.....	37
5.2 Expresión génica en tejido adiposo subcutáneo de individuos normopesos vs obesos	46

6. Discusión	64
6.1 Expresión de genes implicados en metabolismo de glucosa	64
6.1.1 Transportador de glucosa 4 (<i>GLUT4</i>) o transportador de soluto familia 2 miembro 4 (<i>SLC2A4</i>).....	64
6.1.2 Sustrato receptor de insulina 1 (<i>IRS-1</i>)	66
6.2 Expresión de genes implicados en lipogénesis	68
6.2.1 Acil-CoA sintetasa de cadena larga (<i>ACSL1</i>).....	68
6.3. Expresión de genes implicados en adipogénesis	73
6.3.1 Receptor activado por proliferador de peroxisomas gamma (<i>PPARG</i>)	73
6.4 Expresión de genes implicados en lipólisis.....	74
6.4.1 Aquaporina 9 (<i>AQP9</i>)	74
6.5 Expresión de genes implicados en función endocrina.....	78
6.5.1 Adiponectina (<i>ADIPOQ</i>).....	78
6.6 Expresión de genes implicados en inflamación	80
6.6.1 Antígeno CD68 (<i>CD68</i>).....	80
6.6.2 Lisozima (<i>LYZ</i>)	82
6.6.3 Interleucina 6 (<i>IL-6</i>)	84
6.6.3 Factor de necrosis tumoral (<i>TNFα</i>).....	86
7. Conclusiones	89
8. Bibliografía	113

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación del tipo de obesidad y su relación de riesgo a la salud de acuerdo con la OMS.....	10
Tabla 2. Genes reportados con expresión diferencial entre post-RYGB vs obesos en al menos dos artículos revisados y clasificados por vía metabólica.....	45
Tabla 3. Genes reportados con expresión diferencial entre normopeso vs obesos en al menos dos artículos revisados y clasificados por vía metabólica.....	50
Tabla 4. Genes intersectados entre post-RYGB vs obesos y normopesos vs obesos, clasificados por las vías metabólicas en las que ejercen su función.	51
Tabla 5. Datos de genes intersectados o comunes entre post-RYGB vs obesos y normopesos vs obesos, clasificados por vías metabólicas en las que ejercen su función.	55
Tabla S1. Expresión génica en tejido adiposo subcutáneo de individuos antes y después de cirugía bariátrica RYGB	90
Tabla S2. Expresión génica en tejido adiposo subcutáneo de individuos normopesos vs obesos	107

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Porcentaje de países con una población mayor de 15 años con IMC >30 kg/m ² ..	12
Figura 2. Porcentajes de países proyectados para el 2020-2030.....	12
Figura 3. Prevalencia de obesidad en hombres y mujeres >20 años en México dentro del periodo 2012-2020.....	13
Figura 4. Prevalencia de obesidad en adultos >20 años en diferentes regiones de México/ENSANUT 2018-19	13
Figura 5. Localización de tejido adiposo blanco, las zonas amarillas corresponden al tejido adiposo blanco.....	15
Figura 6. Hiperplasia o hipertrofia de los adipocitos	16
Figura 7. Vías metabólicas implicadas en la disfunción de TAS en obesidad.	17
Figura 8. Vía de señalización de insulina inducida por glucosa.....	18
Figura 10. Síntesis de triglicéridos.....	20
Figura 11. Diferenciación del adipocito (adipogénesis)	21
Figura 12. Vía de señalización de lipólisis en adipocito	22
Figura 13. Función endocrina del tejido adiposo	24
Figura 14. Bypass gástrico Roux-en-Y (RYGB).....	27
Figura 15. Gastrectomía en manga (MG)	28
Figura 16. Banda gástrica (BG)	29
Figura 17. Diagrama de flujo para la selección de artículos	33
Figura 18. Diagrama de flujo de criterios de inclusión y exclusión.....	34

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1 . Cambio en la expresión de <i>GLUT4 SLC2A4</i> en normopesos, obesos y después de cirugía bariátrica RYGB a diferentes tiempos.	66
Gráfica 2. Cambio en la expresión de <i>IRS-1</i> en normopesos, obesos y después de cirugía bariátrica RYGB a diferentes tiempos.	68
Gráfica 3. Cambio en la expresión de <i>ACSL1</i> en normopesos, obesos y después de cirugía bariátrica RYGB a diferentes tiempos.	70
Gráfica 4. Comparación de la expresión de <i>FASN</i> en normopesos, obesos y después de cirugía bariátrica RYGB a diferentes tiempos.	72
Nota: Razón de cambio dada por [(“post-RYGB” o “control” / ”obesos”)-1].	72
Gráfica 5 . Cambio en la expresión de <i>PPARG</i> en normopesos, obesos y después de cirugía bariátrica RYGB a diferentes tiempos.	74
Gráfica 6. Cambio en la expresión de <i>AQP9</i> en normopesos, obesos y después de cirugía bariátrica RYGB a diferentes tiempos.	76
Gráfica 7. Cambio en la expresión de <i>PLIN1</i> en normopesos, obesos y después de cirugía bariátrica RYGB a diferentes tiempos.	78
Gráfica 8. Cambio en la expresión de <i>ADIPOQ</i> en normopesos, obesos y después de cirugía bariátrica RYGB a diferentes tiempos.	80
Gráfica 9. Comparación de la expresión de <i>CD68</i> en obesos, normopesos y después de cirugía bariátrica a diferentes tiempos.	82
Gráfica 11. Cambio en la expresión de <i>IL-6</i> en normopesos, obesos y después de cirugía bariátrica RYGB a diferentes tiempos.	86
Gráfica 12 . Cambio en la expresión de <i>TNFα</i> en normopesos, obesos y después de cirugía bariátrica RYGB a diferentes tiempos.	88

RESUMEN

La Organización Mundial de la Salud define a la obesidad como una enfermedad de tipo crónico, que consiste en un aumento de la grasa corporal principalmente en el tejido adiposo blanco. En 2018, en México se reportó una prevalencia de obesidad del 37% en población >20 años. La obesidad conlleva comorbilidades, como diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, hipertensión arterial, entre otras.

La cirugía bariátrica es una alternativa para una pérdida de peso importante, que resulta eficaz a largo plazo y ayuda a controlar comorbilidades asociadas a la obesidad. La cirugía bariátrica reduce el riesgo de muerte en obesos hasta un 89%. La cirugía bariátrica de Roux-en-Y (RYGB, realizado en un 45% de los pacientes). alcanza una pérdida de peso del 73% al año de cirugía, con una remisión de diabetes (95%) e hipertensión arterial (81%).

Los resultados post-cirugía han mostrado una mejora en el tejido adiposo subcutáneo del obeso, observándose una disminución en la inflamación y en el tamaño de los adipocitos, similar al que presentan los sujetos con normopeso. Sin embargo, se sabe poco sobre los mecanismos moleculares por los cuales ocurren las mejorías después de la cirugía bariátrica. Es por ello que en este proyecto se hizo una revisión bibliográfica de los genes que se expresan diferencialmente en el tejido adiposo subcutáneo (TAS) en sujetos con obesidad antes y después de RYGB a diferentes tiempos y en sujetos con normopeso.

Los resultados de esta revisión bibliográfica muestran 16 artículos (publicados entre 2015-2022), donde se analizaron genes candidatos expresados diferencialmente en TAS en sujetos normopeso, obesos y después de RYGB. Las muestras analizadas en estos artículos fueron de diversos tiempos post-cirugía RYGB (90 y 120 min, 1 semana, 1, 3, 6 y 8 meses, 1, 2 y 5 años). Las técnicas utilizadas para estos estudios transcriptómicos fueron: microarreglos o qPCR. Los 11 genes identificados en estos estudios con expresión diferencial se encuentran principalmente en las siguientes vías: metabolismo de glucosa (*GLUT4*, *IRS-1*), lipogénesis (*ACSL1*, *FASN*), adipogénesis (*PPARG*), lipólisis (*AQP9*), función endocrina (*ADIPOQ*) e inflamación (*CD68*, *LYZ*, *IL-6*, *TNF α*).

La expresión de estos genes varía dependiendo del tiempo post-cirugía. La cirugía bariátrica RYGB revirtió la expresión de 10 de los 11 genes en el TAS a niveles similares a los normopeso. Por tanto, este conocimiento apoyará a una mejor comprensión de esta cirugía y al beneficio que produce para la salud, lo cual podrá llevar a alternativas no invasivas para tratar la obesidad.

1. Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica que consiste en el aumento de la grasa corporal, la cual se acumula en tejido adiposo (Esteve Ràfols, 2014). En el 2018, la prevalencia de obesidad en México fue del 37% en mujeres y el 42% en hombres, de 20 años o mayores (INEGI, 2020). El 73% de las muertes en México se debe a las comorbilidades asociadas a la obesidad (Corzo, 2018).

La obesidad implica el desarrollo de comorbilidades, tales como: apnea del sueño, diabetes tipo 2 (DT2), enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, hipertensión arterial, infertilidad, síndrome de hipoventilación y osteoartritis (Kuczmarski & Flegal, 2000). Estas comorbilidades podrían causar la muerte, por lo que es necesario disminuir el peso corporal (Lee et al., 2016).

La obesidad se define como el acúmulo excesivo del tejido adiposo (TA). Una inadecuada funcionalidad del TA y el exceso de grasa (subcutánea, visceral y/o ectópica) son factores que pueden provocar problemas metabólicos asociados con la obesidad (Neeland et al., 2019).

La cirugía bariátrica es un tratamiento quirúrgico, que tiene como objetivo una pérdida de peso corporal. Además, también es considerada como una cirugía metabólica, ya que en sujetos con obesidad tipo II y DT2, puede controlar e incluso revertir la DT2 (Buchwald, 2014).

Los resultados post-cirugía presentan mejora en el TA del obeso, al presentar una disminución en la inflamación del TA. El tamaño de los adipocitos se modifica a un tamaño similar al de sujetos normopeso, pero no el número de adipocitos (Katsogiannos et al., 2019).

Recientemente, se ha comenzado a estudiar los cambios que sufre el TA por medio de análisis transcriptómicos del tejido adiposo antes y después de cirugía bariátrica (diferentes tiempos), observando cambios en la expresión génica post-cirugía (Kerr et al., 2020). Estos estudios podrán ayudar a entender los mecanismos moleculares por los cuales la cirugía bariátrica ejerce efectos benéficos para la salud.

En esta revisión bibliográfica, se conjunta toda la información publicada hasta el momento de diferentes estudios, donde se analiza la expresión del tejido adiposo subcutáneo (TAS) en sujetos obesos antes y después de la cirugía bariátrica, específicamente RYGB, y en sujetos con normopeso. Además, se comparan los genes que cambian su expresión en diferentes estudios y las vías metabólicas que están modificadas post-cirugía bariátrica.

1.1 Obesidad

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la obesidad como una enfermedad crónica, que consiste en el aumento excesivo de grasa corporal en tejido adiposo (TA) y pone en riesgo la salud de quien la padece (Esteve Ràfols, 2014). Un aumento del tejido adiposo implica un mayor almacenamiento de lípidos, ya sea por agrandamiento de las células grasas o un aumento del número de ellas. La acumulación anormal de grasa refleja un desbalance entre el consumo de alimentos y el gasto de energía (Hill et al., 2012).

Una forma de medir la obesidad es por medio del índice de masa corporal (IMC), definido como el peso (kg) dividido entre la altura al cuadrado (m^2) (Puche, 2005). La OMS clasifica la obesidad de acuerdo con el IMC (Tabla 1), en donde un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ indica un grado de obesidad.

Tabla 1. Clasificación del tipo de obesidad y su relación de riesgo a la salud de acuerdo con la OMS.

Clasificación	IMC (kg/m^2)	Riesgo a la salud
Peso normal	18.5 – 24.9	Promedio
Exceso de peso	≥ 25.0	Ligeramente alto
Sobrepeso	25-29.9	Aumentado
Obesidad grado I/ Moderada	30-34.9	Aumento moderado
Obesidad grado II/ Severa	35-39.9	Aumento severo
Obesidad grado III/Mórbida	≥ 40.0	Aumento muy severo

(Obtenido de: Moreno, 2012).

1.1.1 Comorbilidades asociadas a la obesidad

La obesidad desencadena comorbilidades, incluyendo hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, DT2, apnea del sueño, síndrome de hipoventilación, osteoartritis, infertilidad, y enfermedades neurodegenerativas (Colchero et al., 2018) .

Durante el periodo del 2000-2008, en México hubo un incremento del 61% en el gasto del sector público de salud, siendo de 15 mil 963 mdp. Para el 2017, se alcanzó un gasto de 77

mil 919 mdp, este incremento coincide con el incremento de obesidad y comorbilidades en la población. Por tanto, entre más comorbilidades asociadas a la obesidad por persona, el gasto público en salud es mayor a largo plazo (Corzo, 2021).

Con respecto a la DT2, el INEGI en el 2017 reportó una prevalencia del 14% del total de la población mexicana adulta. El gasto promedio entre tratamiento médico, incapacidad y muerte fue alrededor de 200 millones de pesos en el 2017 (INEGI, 2017). Se estima que esta cifra incrementa cada año, si no se toman acciones preventivas. Por consiguiente, el ~73% de muertes en México podrían estar asociadas con comorbilidades derivadas a sobrepeso y obesidad, del cual el ~15% de defunciones corresponde a DT2 (Corzo, 2021; INEGI, 2017).

1.1.2 Obesidad en el mundo

En el periodo de 1974 al 2016, la prevalencia de obesidad aumentó casi un 9%. En el 2016, la población mundial alcanzó una prevalencia del 13%, donde más de 650 millones de personas eran obesas (OMS, 2021).

Existe una relación directa entre el grado del IMC y la mortalidad, observándose que a mayor IMC se pueden presentar más de una comorbilidad, lo que aumenta el riesgo de muerte (Rogers et al., 2003). En el 2015, se reportó que el 10.8% de las muertes se ocasionaron por obesidad o sus comorbilidades, mientras que en el 2016, fue del 12.3% (Backhauss, 2018). Por tanto, el desarrollo de obesidad va en aumento cada año y *por ende* las muertes por comorbilidades también.

El país con mayor incidencia de obesidad en su población es Estados Unidos de América (EUA), con un porcentaje de su población del 38.2%. De los países latinoamericanos México (32.4%) encabeza la lista y ocupa el segundo lugar de los países norteamericanos (Figura 1) (OECD, 2017).

De acuerdo con la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OECD), en el 2030 la población mayor a 15 años de México (~39%) y EUA (~47%) seguirán con el mayor índice de obesidad (Figura 2).

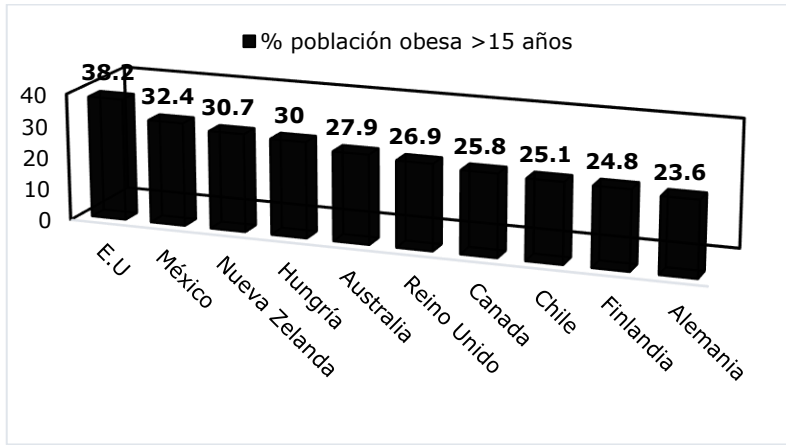


Figura 1. Porcentaje de países con una población mayor de 15 años con IMC >30 kg/m² (modificado de OECD, 2017).

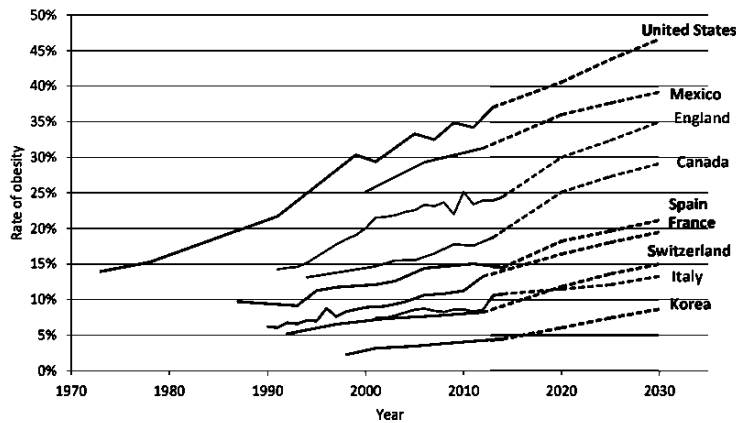


Figura 2. Porcentajes de países con mayor índice de obesidad proyectada para el 2020-2030 (obtenido de OECD, 2017).

1.1.3 Obesidad en México

En el periodo del 2012-2020, la prevalencia de obesidad en adultos en México ha aumentado un 3.6%, lo que implica que ~6.2 millones de mexicanos desarrollaron obesidad. La prevalencia reportada en el 2020 fue del 36% de la población (Figura 3) (Shamah et al., 2020).

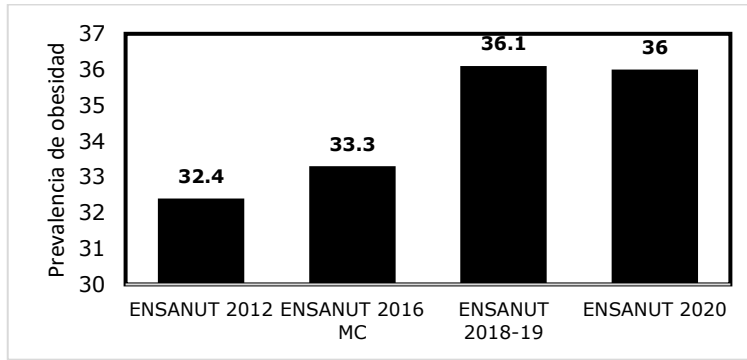


Figura 3. Prevalencia de obesidad en hombres y mujeres >20 años en México dentro del periodo 2012-2020 (modificado de Shamah et al., 2020). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT)*

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018-19 clasificó por región geográfica la prevalencia de bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad. Se observa que en la Ciudad de México (CDMX), la prevalencia de obesidad de hombres y mujeres es del 35.5%, mientras que la zona norte del país presenta mayor prevalencia de obesidad con el 41.6% (Figura 4) (Shamah et al., 2020).

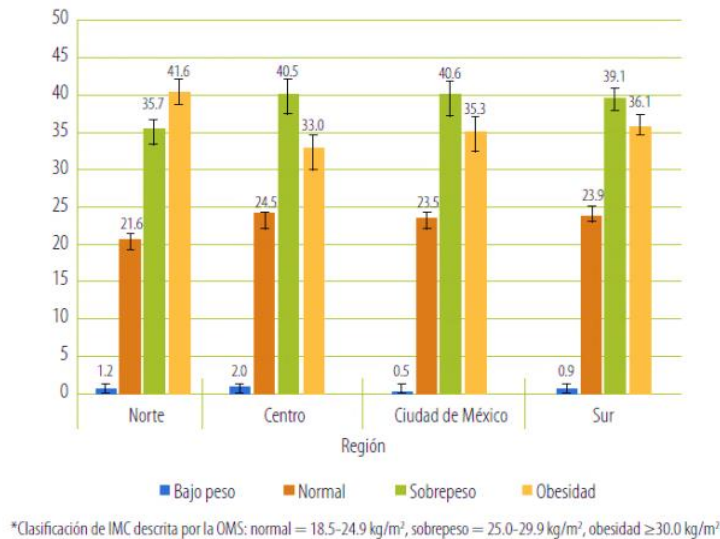


Figura 4. Prevalencia de obesidad en adultos >20 años en diferentes regiones de México/ENSANUT 2018-19 (modificado de Shamah et al., 2020).

2. Tejido adiposo

El tejido adiposo es un órgano dinámico y metabólicamente activo que se distribuye de forma subcutánea y visceral (revisado por Frigolet & Gutiérrez-Aguilar, 2020).

Un exceso de grasa corporal refleja un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético, favoreciendo un almacenamiento de energía en los principales depósitos de grasa, en forma de triglicéridos (TG) en el TA (Basdevant & Aron-Wisnewsky, 2012).

2.1 Clasificación del tejido adiposo

El tejido adiposo puede clasificarse en 3 variedades de acuerdo con su estructura, funcionalidad, color y vascularización. El TA se clasifica como: tejido adiposo blanco, tejido adiposo pardo y tejido adiposo beige (revisado por Frigolet & Gutiérrez-Aguilar, 2020).

Sin embargo, para el objetivo de esta revisión bibliográfica, únicamente nos enfocaremos en el tejido adiposo blanco.

2.1.1 Tejido adiposo blanco y su distribución

El tejido adiposo blanco (TAB) es un almacén energético, que participa en procesos vitales como la síntesis de TG, captación de glucosa, lipogénesis y lipólisis. El excedente energético se acumula en los adipocitos en forma de TG (Paul Trayhurn, 2021).

Los adipocitos blancos son células uniloculares que varían en tamaño entre 20 a 200 μm . El TAB se expande en respuesta al cambio del estado energético: en caso de menor gasto energético, cambia la morfología de los adipocitos (revisado por Frigolet & Gutiérrez-Aguilar, 2020; Thyagarajan & Foster, 2017).

En el cuerpo humano, el TAB se encuentra distribuido a nivel intraabdominal, habiendo un mayor número de depósitos alrededor del omento (omental), del intestino (mesentérico) y de las áreas perirrenales (retroperitoneal). Por otra parte, se distribuye a nivel subcutáneo, principalmente a nivel de los glúteos, muslos y abdomen. Otros depósitos minoritarios en el organismo, se encuentran a nivel pericardial, perivascular o periarterial, periarticular, retro-orbital, intramuscular, médula ósea y facial (Esteve Ràfols, 2014) (Figura 5).

La acumulación de TA en diferentes zonas (subcutánea y visceral) puede desarrollar en mayor o menor grado comorbilidades. Por ejemplo, la acumulación de grasa visceral está asociada con resistencia a la insulina (RI), DT2, hipertensión (Neeland et al., 2019).

En esta revisión nos enfocaremos en TAS abdominal, el cual se encuentra distribuido por debajo de la piel, es el de mayor proporción en TA y puede contribuir al estado proinflamatorio (característico en obesidad) en comparación con tejido adiposo visceral. Además, al límite de su expansión, puede inducir el depósito de grasa en tejidos ectópicos (Mittal, 2019; Sun et al., 2011). Por otra parte, está distribuido por debajo de la piel, lo que facilita la biopsia de TAS para el análisis transcriptómico antes y después de CB.

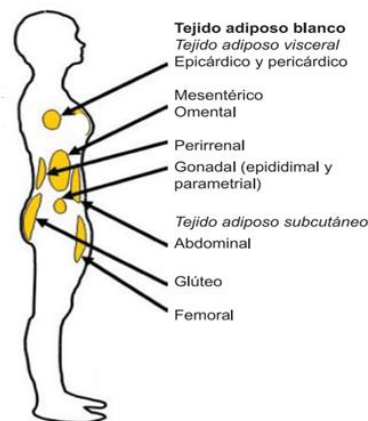


Figura 5. Localización de tejido adiposo blanco. Las zonas amarillas corresponden al tejido adiposo blanco (modificado de Frigolet y Gutiérrez-Aguilar, 2020).

2.2 Funcionalidad del tejido adiposo

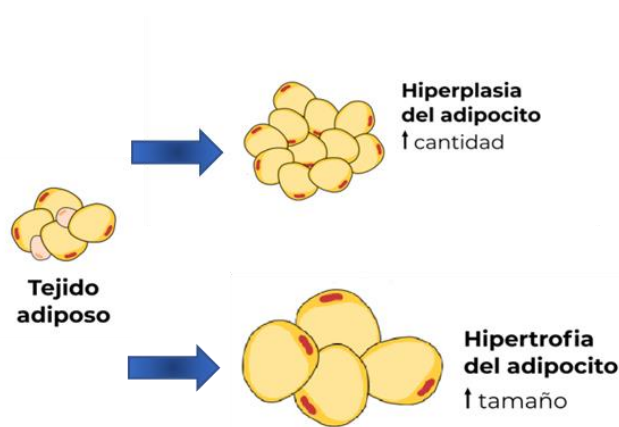
Las funciones del TA se realizan por los diferentes tipos celulares que lo componen como: los preadipocitos, adipocitos maduros, células de estroma vascular, fibroblastos, macrófagos y monocitos (revisado por Frigolet & Gutiérrez-Aguilar, 2020; Sanchez-Muñoz et al., 2005).

El TA permite mantener el equilibrio energético, al movilizar energía desde el TA a otros tejidos, o bien guardando los excedentes de energía. Además, intercambia sustratos con el flujo sanguíneo, como la glucosa y los ácidos grasos (AG), para almacenarlos en forma de

TG principalmente en TA. Sin embargo, en un estado de necesidad energética los TG almacenados en el TA se hidrolizan por medio de la lipólisis, permitiendo que los TG se liberen al torrente sanguíneo en forma de AG y glicerol, para posteriormente servir como fuente energética (revisado por Symonds, 2012).

Por otra parte, el almacenamiento de los TG provoca un aumento del TA a través de 2 procesos: la hipertrofia e hiperplasia. La hipertrofia consiste en un aumento del tamaño del adipocito preexistente y la hiperplasia un aumento en el número de adipocitos. La hipertrofia del adipocito está asociada con enfermedades metabólicas, mientras que la hiperplasia justifica a los obesos metabólicamente sanos (Figura 6) (revisado por Kerr et al., 2020).

Asociada a sujetos metabólicamente sanos



Asociada a enfermedades metabólicas

Figura 6. Hiperplasia o hipertrofia de los adipocitos (obtenido de Flores-Lázaro et al., 2011).

En obesidad, la hipertrofia inducida en el adipocito promueve diversos mecanismos que desencadenan afectaciones metabólicas en distintos procesos fisiológicos (Figura 7). En condiciones normales, una ingesta de alimentos promueve la producción de glucosa y estimula la secreción de insulina. La insulina actúa sobre órganos blanco, activando la vía de señalización de insulina y promoviendo la translocación de la proteína transportadora de glucosa (codificada por *GLUT4*), para absorber glucosa extracelular. Un aumento en los niveles de insulina inhibe la lipólisis e induce el almacenamiento de TG por lipogénesis. Sin embargo, en obesidad la vía de señalización a la insulina se inhibe, lo que induce mayor actividad lipolítica y menor lipogénesis. Un incremento de AG libres e hipoxia del adipocito promueven cambios en la función endocrina del adipocito. Por otra parte, existe una reducción en los niveles de adiponectina, sobreproducción de citocinas proinflamatorias e infiltración de macrófagos.

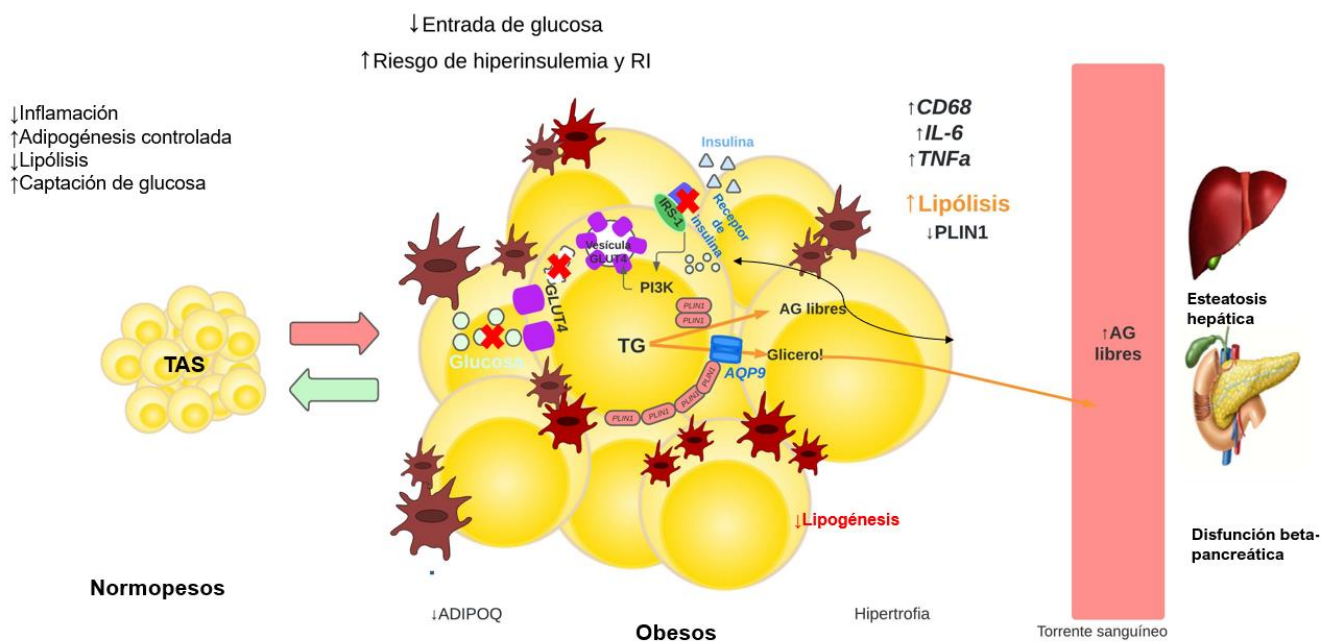


Figura 7. Procesos de vías metabólicas implicadas en la disfunción de TAS en obesidad.

Resistencia a la insulina (RI), ácidos grasos (AG), triglicéridos (TG), tejido adiposo subcutáneo (TAS), antígeno CD68 (CD68), interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral (TNF α), perilipina 1 (PLIN1), adiponectina (ADIPOQ), sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1), aquaporina 9 (AQP9), fosfatoinositol-3-cinasa (PI3K), transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4).

Por lo tanto, las principales vías metabólicas que realiza el TA son: A) metabolismo de glucosa, B) lipogénesis, C) adipogénesis, D) lipólisis, E) función endocrina y F) inflamación, las cuales se describirán a continuación.

A. Metabolismo de glucosa

Durante la ingesta de alimentos, se induce un aumento en los niveles de glucosa en sangre, lo cual estimula la secreción de insulina en células beta pancreáticas. Cuando la insulina se une a su receptor en la membrana, se induce la actividad de la tirosina cinasa. La autofosforilación del receptor induce la fosforilación del sustrato 1 del receptor de insulina (*IRS-1*). Posteriormente, se activa la vía de la fosfatidil-inositol 3 cinasa (PI3K), implicada en la traslocación y exocitosis de *GLUT4*, lo que provoca una mayor presencia de *GLUT4* en membrana celular y por tanto, mayor captación de glucosa hacia las células. Además, *GLUT4* posee mayor afinidad por la captación de glucosa en músculo, tejido adiposo y corazón (Figura 8) (revisado por Castrejón et al., 2007; Olivares & Plancarte, 2008).

Además, la secreción de insulina estimula procesos de lipogénesis e inhibe la lipólisis (revisado por Thirone et al., 2006), los cuales son procesos importantes para la funcionalidad del TA.

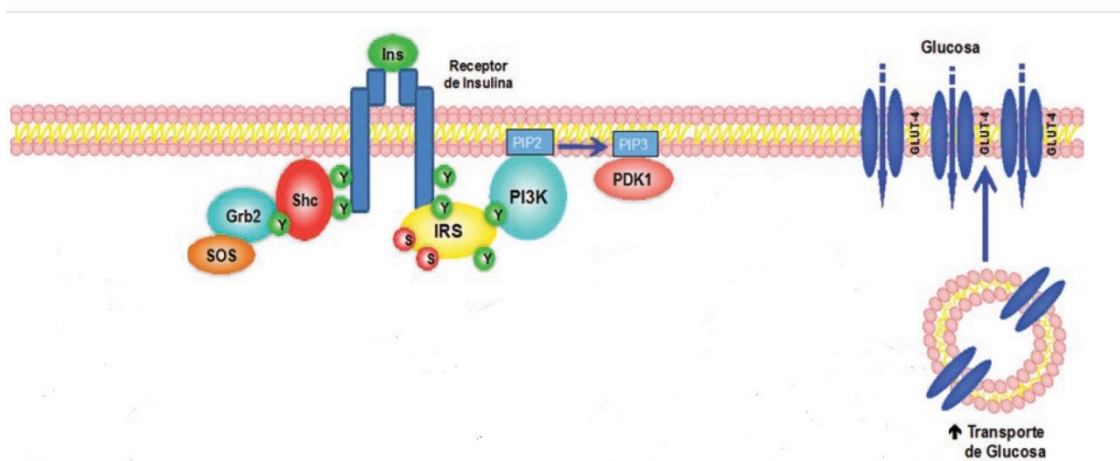


Figura 8. Vía de señalización de insulina inducida por aumento en la glucosa circulante (modificado de Vázquez-Jiménez et al., 2017).

B. Lipogénesis

La lipogénesis es el proceso encargado de la síntesis de AG y TG a partir de acetil-CoA. La síntesis de acetil-CoA se da a partir de la transformación de glucosa a piruvato (citoplasma), transporte y condensación de acetil-CoA a citrato (en mitocondria). En condiciones de exceso de energía, el citrato ingresa al citoplasma para la síntesis de acetil-CoA a partir de la ATP-citrato liasa (enzima codificada por el gen *ACLY*) (revisado por Simeone et al., 2021).

La enzima acetil-CoA carboxilasa, que es codificada por el gen *ACACA*, se encuentra en citoplasma, cataliza la transformación de acetil-CoA en malonil-CoA en presencia de ATP, CO₂ y biotina. Además, es activada principalmente por citrato e insulina e inhibida por glucagón y epinefrina. Posteriormente, a partir de acetil-CoA y malonil-CoA, la proteína ácido graso sintasa (codificada por *FASN*) sintetiza un AG (ácido palmítico) en presencia de NADPH (Figura 9) (revisado por Simeone et al., 2021).

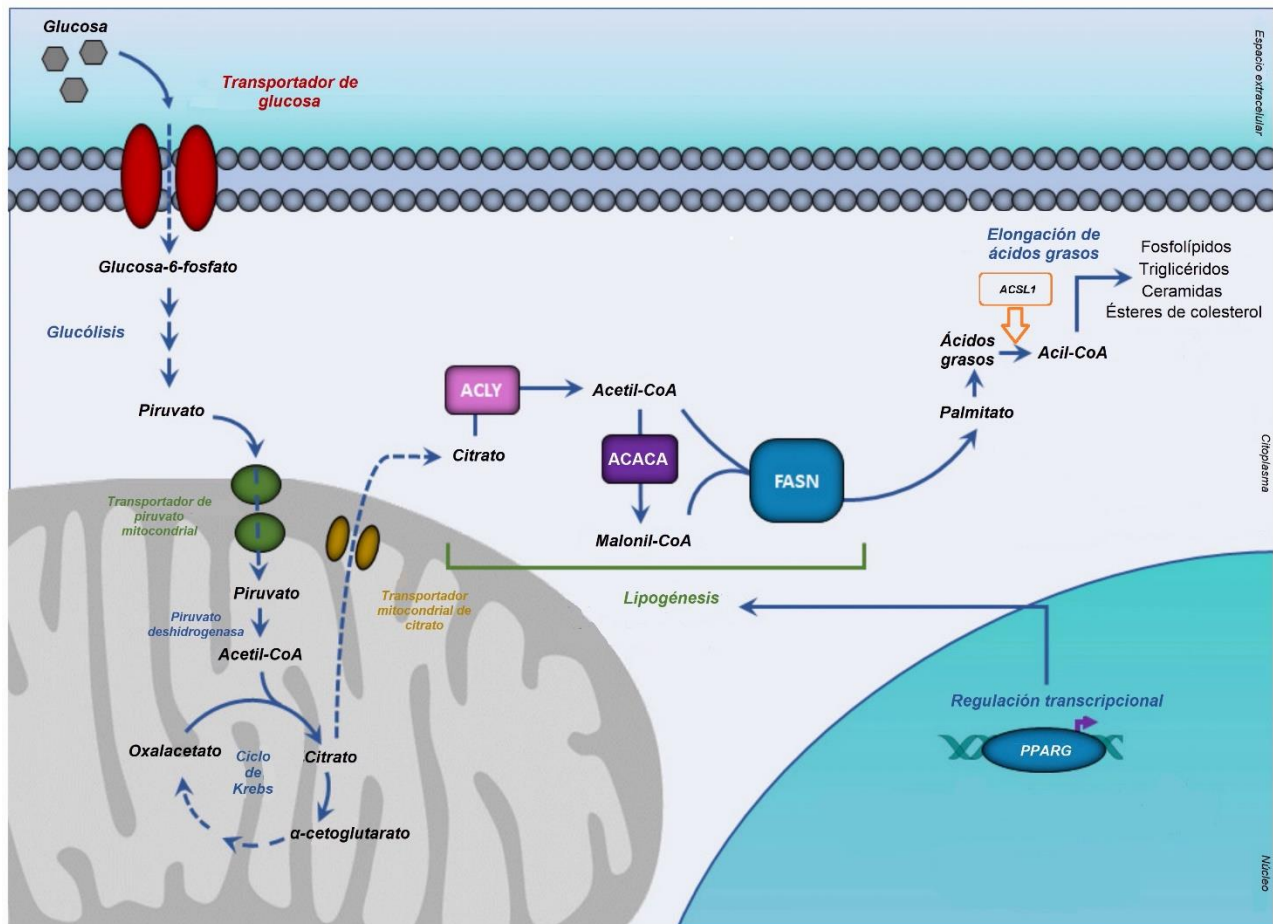


Figura 9. Fases de la lipogénesis (modificado de Simeone et al., 2021).

Por otra parte, el metabolismo de AG de cadena larga comienza con la formación de acil-CoA a partir del AG por la enzima acil-CoA sintetasa (codificada por *ACSL1*). A partir de acil-CoA y glicerol-3-fosfato se forma el ácido lisofosfatídico, y posteriormente el ácido fosfatídico, que al desfosforilarse forma el diglicérido (DG), al cual se le une otro acil-CoA y el TG (Figura 10) (revisado por Coleman, 2019).

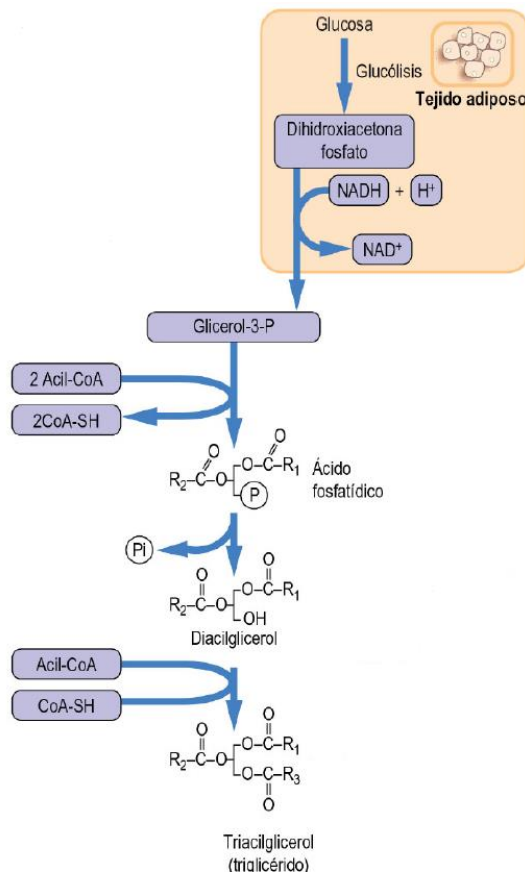


Figura 10. Síntesis de triglicéridos (modificado de Baynes & Domiczak, 2015).

C. Adipogénesis

La adipogénesis es un proceso de diferenciación celular de preadipocitos a adipocitos, a partir de células madre mesenquimales. En el TA, sólo el 10% de los adipocitos se renuevan cada año. Además, se sabe que cada 8 años el 50% de los adipocitos del TA subcutáneo se reemplazan (revisado por Rosen & MacDougald, 2006).

El proceso de diferenciación de los adipocitos consta de dos etapas (Figura 11) (Bourgeois et al., 2019):

- Determinación: Los precursores ubicados en la fracción vascular estromal (SVF) se transforman en preadipocitos.
- Diferenciación: El preadipocito se transforma en un adipocito maduro, que durante su desarrollo adquiere la capacidad de realizar procesos metabólicos específicos de adipocitos (lipogénesis y lipólisis).

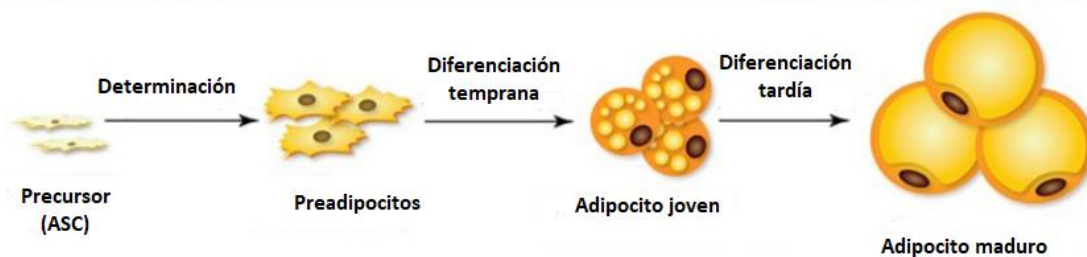


Figura 11. Diferenciación del adipocito (adipogénesis) (modificado de Bourgeois et al., 2019).

En la adipogénesis, el preadipocito no continúa el ciclo celular, sino que se compromete hacia la formación del adipocito. Durante la formación del adipocito, se induce la transcripción del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisoma (*PPARY*) y proteínas de unión al potenciador (*CEBP*). *PPARY* estimulará la expresión de genes como el transportador de glucosa (*GLUT4*), la perilipina, adiponectina y leptina, los cuales están involucrados en procesos de lipogénesis, lipólisis y sensibilidad a la insulina (revisado por Guru et al., 2020).

D. Lipólisis

La lipólisis es el proceso inverso de la lipogénesis. La lipólisis es un proceso bioquímico en donde se hidrolizan los TG liberándolos en forma de AG y glicerol para generar energía. Los productos de la hidrólisis se transportan por vía sanguínea a tejidos (corazón, músculo esquelético y riñón), en donde se oxidarán para la obtención de energía (revisado por Tortora & Derrickson, 2018; Trudy Mckee, 2020).

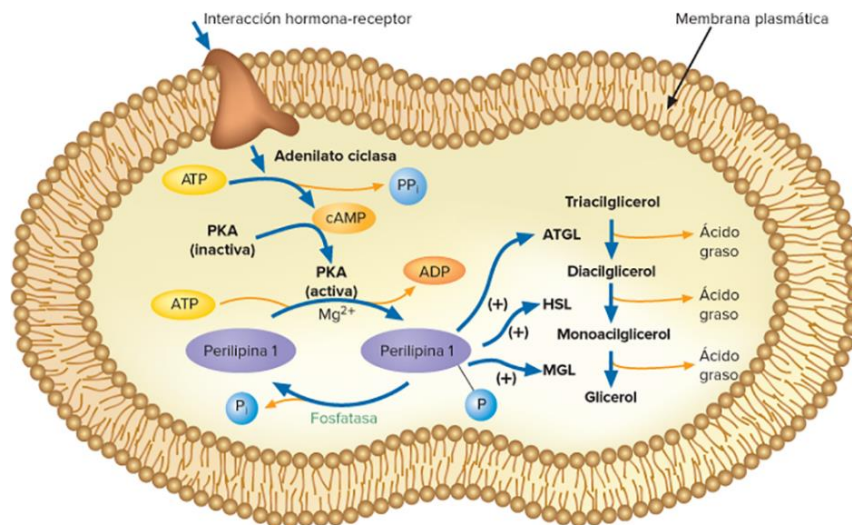
En situaciones de alta demanda energética (ej: ejercicio, ayuno) se estimula la liberación de hormonas (epinefrina, adrenalina y glucagón). Estas hormonas se unirán a sus receptores y

activarán a la proteína cinasa A (PKA) dependiente de adenosín monofosfato cíclico (AMPC), para posteriormente activar a la lipasa sensible a hormonas, la cual comenzará la hidrólisis del TG. La lipólisis es catalizada por 3 lipasas principales:

- Enzima triglicérido lipasa adiposa (ATGL) produce un diacilglicerol y un ácido graso.
- La lipasa sensible a hormonas (HSL) hidroliza al diacilglicerol para obtener 1 monoacilglicerol y un ácido graso.
- La monoacilglicerol lipasa (MGL) termina la hidrólisis liberando al ácido graso del monoacilglicerol, resultando un glicerol y un ácido graso.

Los productos finales de la lipólisis de un TG son: 3 ácidos grasos y 1 glicerol (Figura 12) (revisado por Tortora & Derrickson, 2018; Trudy Mckee, 2020).

El glicerol se utilizará en el hígado para la síntesis de lípidos o glucosa. El transporte de AG a los tejidos es a través de la albúmina sérica en sangre. Una vez en el tejido blanco serán utilizados como fuente de energía, por medio de la beta-oxidación (Tortora & Derrickson, 2018; Trudy Mckee, 2020).



Fuente: Trudy McKee, James R. McKee: Bioquímica, Las bases moleculares de la vida, 7e. Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Figura 12. Vía de señalización de lipólisis en el adipocito (obtenido de Trudy Mckee, 2020).

En la superficie de la vacuola lipídica del adipocito, se encuentra la proteína perilipina (codificada por el gen *PLIN1*), la cual protege a la vacuola de la acción de las lipasas; sin

embargo, al fosforilarse existe un reacomodo de esta proteína permitiendo que las lipasas ejerzan su función y se liberen los AG a partir de los TG, llevándose a cabo de esta manera la lipólisis (Bialesova et al., 2017).

E. Función endocrina

La función endocrina implica la liberación de hormonas u otras sustancias al torrente sanguíneo, que actuarán sobre órganos blanco distantes (Figura 13). Sin embargo, la funciones endocrinas de TA se pueden dividir de acuerdo a su efecto metabólico sobre tejidos distantes o sobre el metabolismo de esteroides (hormonas) (revisado por Kershaw & Flier, 2004).

Las proteínas secretadas por TA también se denominan adipocinas, las cuales varían de acuerdo con su estructura y función. Las adipocinas integran a citocinas, factores de crecimiento y proteínas, los cuales regulan el metabolismo de lípidos y la homeostasis de glucosa (revisado por Gómez et al., 2009; Trayhurn, 2005). Un ejemplo de proteínas liberadas por adipocitos con función endocrina son: la leptina, adiponectina, el factor de necrosis tumoral (*TNF α*), y la interleucina-6 (*IL-6*) (revisado por Kershaw & Flier, 2004).

En particular, la leptina cumple funciones de homeostasis energética, regulación de función inmune y angiogénesis. La leptina es una señal anorexigénica, o sea, disminuye el apetito y provoca un mayor gasto energético. Sin embargo, existe la resistencia a la leptina en sujetos con obesidad, lo que provoca que haya un aumento del apetito. Por otra parte, la adiponectina es una hormona con efecto antiinflamatorio y antidiabético. Niveles bajos de adiponectina se han asociado con la resistencia a la insulina (RI) causada por la obesidad; por el contrario, los niveles altos de esta hormona se relacionan con la reducción de peso y la sensibilidad a la insulina (revisado por Kershaw & Flier, 2004).

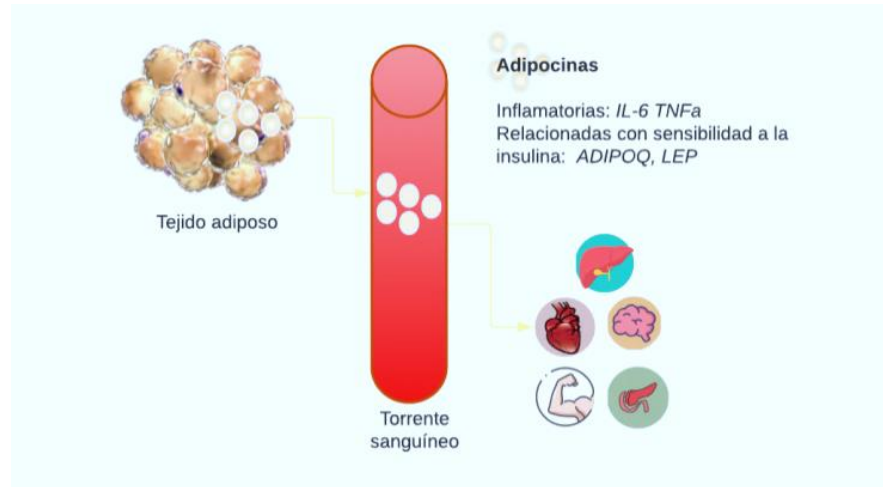


Figura 13. Función endocrina del tejido adiposo (modificado de: Valdés et al., 2016).

F. Inflamación

En obesidad, una inflamación crónica de bajo grado es inducida, debido a la alteración del sistema inmune. La inflamación se asocia también con DT2, hipertensión, enfermedades del corazón y resistencia a la insulina (RI) (revisado por Blancas-Flores et al., 2010).

El estado inflamatorio aumenta la respuesta inmune por infiltración de macrófagos, aumento de la secreción de moléculas inflamatorias (citocinas), provocando la necrosis de adipocitos y acumulación de matriz extracelular (por hipertrofia) (revisado por Izaola et al., 2015).

Infiltración de macrófagos y citocinas por inflamación

Los macrófagos son esenciales para desencadenar, coordinar y concluir la respuesta inmune, específicamente median la liberación de citocinas y quimiocinas. La función principal de macrófagos es recolectar residuos de la necrosis derivada de adipocitos y metabolizar AG, para prevenir la lipotoxicidad. Por lo que se proponen como los responsables de la regulación de la homeostasis celular y la remodelación del tejido adiposo en obesos (revisado por Izaola et al., 2015; Symonds, 2012).

La infiltración de macrófagos proinflamatorios sucede en tejidos con respuesta a la insulina (tejido adiposo, hígado y páncreas). La inflamación se asocia con la acumulación de macrófagos inflamatorios (M1) que rodean a los adipocitos, produciendo citocinas

proinflamatorias. Un predominio de macrófagos M1, conduce una inflamación crónica de bajo grado y una posterior resistencia a la insulina, hiperglucemia y DT2. En la obesidad, los macrófagos del tipo M1, superarán en número a los M2 generalmente antiinflamatorios. Por lo tanto, la infiltración del macrófagos, induce una respuesta inflamatoria que activa la secreción de citocinas proinflamatorias, las cuales activan la respuesta inmune (revisado por Jing et al., 2018; Symonds, 2012).

Por otra parte, la obesidad implica un exceso de TA que puede alterar la diferenciación de adipocitos, provocando que el TA no se expanda adecuadamente. Adicionalmente, la grasa se almacenará en depósitos ectópicos en distintos tejidos como hígado, músculo y páncreas. Dicho almacenamiento inducirá una alteración en la secreción de adipocinas y provocará inflamación (revisado por Reilly & Saltiel, 2017).

3. Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica (CB) es un tratamiento quirúrgico, cuyo principal objetivo es la pérdida del peso corporal. La Sociedad Americana de Cirugía Bariátrica y Metabólica (ASMBS) reporta que después de un año y media realizada la CB se pierde entre el 40% y el 80% del peso en exceso (Varns et al., 2018).

En la actualidad, la cirugía bariátrica es el único tratamiento que puede alcanzar una importante pérdida de peso en pacientes con obesidad mórbida y permite controlar comorbilidades asociadas. Sin embargo, su eficacia a largo plazo depende de la habilidad del paciente para adoptar cambios de conducta y estilo de vida (Jaunoo & Southall, 2010; Rusch & Andris, 2007).

3.1 Criterios de selección para cirugía bariátrica

Para México, los principales criterios de selección para pacientes candidatos para la cirugía bariátrica son un IMC ≥ 40 kg/m² o un IMC ≥ 35 kg/m² junto con comorbilidades asociadas como enfermedades cardíacas, resistencia a la insulina (RI), DT2, apnea del sueño, hipertensión, dislipidemia, enfermedad articular y cerebral. Sin embargo, también hay criterios de exclusión, como que el paciente sea <18 años o bien >65 años y un IMC <35 kg/m², una salud mental inestable, condición médica de alto riesgo, embarazo, lactancia y/o fumadores (revisado por Karmali et al., 2010).

3.2 Cirugía bariátrica en México y el mundo

En el 2013, en América Latina, Asia, Canadá, Estados Unidos y Europa se contabilizaron un total de 468,609 cirugías bariátricas.

Los procedimientos quirúrgicos bariátricos más utilizados son: el bypass gástrico de Y de Roux (RYGB, 45%), gastrectomía en manga (MG, 37%) y banda gástrica (BG, 10%) (Varns et al., 2018) (Angrisani et al., 2015).

En el 2016, el Colegio Mexicano de Cirugía para la Obesidad y Enfermedades Metabólicas, A.C. (CMCOEM) informó que México realizó un total de 7,784 cirugías. El 22.50% de bypass gástrico, el 54.4% de manga gástrica (MG), 1.54% de banda gástrica (BG) y 21.56% otras cirugías bariátrica (Angrisani et al., 2018).

3.3 Tipos de cirugía bariátrica

3.3.1 Bypass gástrico de Y de Roux (RYGB)

El procedimiento consiste en la disminución del volumen gástrico a un volumen final de 15-30 ml. Además, se realiza un corte del intestino delgado a una distancia corta del duodeno, donde la parte inferior del corte se une al “nuevo estómago” y la otra parte del intestino se une a una parte más distal del intestino delgado, el yeyuno (Figura 14) (Ruban et al., 2019). Esto provoca un cambio de ruta de los alimentos, pasando del estómago directamente al yeyuno proximal. Además, hay una reducción de la absorción de alimentos al limitar el tamaño del estómago y evitar el paso por el duodeno (Jaunoo & Southall, 2010; Neff et al., 2013; Varns et al., 2018).

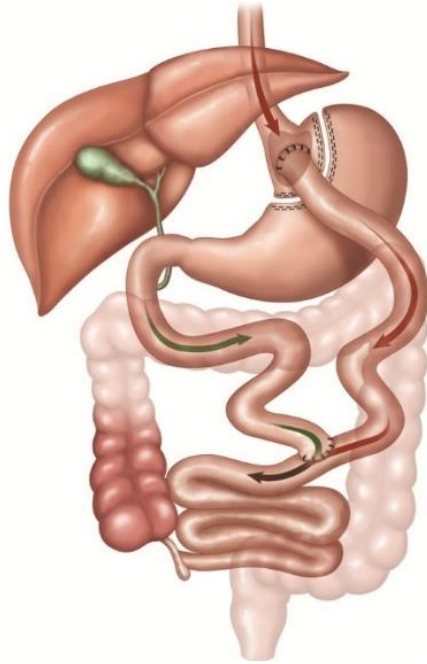


Figura 14. Bypass gástrico Roux-en-Y (RYGB) (obtenido de Neff et al., 2013).

Este procedimiento estima una pérdida del exceso de peso promedio del 73% después de un año de la cirugía. Además, pronostica un buen mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo y la remisión de comorbilidades como la DT2 (95%), dislipidemia (80%), hipertensión (81%) y apnea del sueño (95%) (revisado por Ruban et al., 2019).

3.3.2 Gastrectomía en manga o manga gástrica (MG)

La manga gástrica consiste en la extirpación del 80% del estómago, dando una forma tubular al “nuevo estómago”, sin cambiar la ruta del paso de los alimentos (Figura 15) (revisado por Ruban et al., 2019).

Este procedimiento estima una pérdida del exceso de peso total del 70% al año post-MG y un buen pronóstico de mantenimiento a largo plazo ~3 años. Así como en RYGB, también ocurre una remisión de comorbilidades como DT2 (86%), hipertensión (82%), dislipidemia (83%) y apnea del sueño (91%). Esta cirugía presenta un bajo índice de mortalidad (revisado por Ruban et al., 2019).

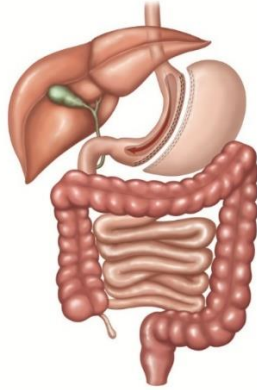


Figura 15. Gastrectomía en manga (MG) (modificado de: *Neff et al., 2013*).

3.3.3 Banda gástrica ajustable

Este tipo de cirugía bariátrica consiste en colocar una banda de silicona en la parte superior del estómago. Esta banda reduce el diámetro del estómago, formando una bolsa proximal al estómago y restringe el flujo de alimentos. La banda se ajusta al inyectar un líquido por el puerto subcutáneo (Figura 16) (revisado por Neff et al., 2013; Ruban et al., 2019; Sako et al., 2014).

Después de la cirugía por BG, se estima una pérdida del exceso de peso hasta del 55% después de 2 años de cirugía. Así mismo, se reporta una remisión de comorbilidades como DT2 (74%), hipertensión (54%), dislipidemia (40%) y apnea del sueño (94%). A los 30 días post-BG, no se han reportado muertes por este tipo de CB (revisado por Consortium et al., 2009; Ruban et al., 2019).

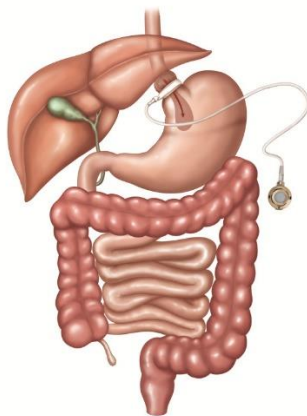


Figura 16. Banda gástrica (BG) (modificado de: *Neff et al., 2013*).

Para esta revisión, nos enfocamos solamente en la cirugía bariátrica RYGB, ya que muestra una mayor remisión de comorbilidades (DT2, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, entre otras), en comparación con otras CB. Además, es la cirugía en la que se observa mayor porcentaje de pérdida del exceso de peso y es la cirugía bariátrica más realizada a nivel mundial.

Por otra parte, después de la CB se han observado cambios como la remisión de la DT2; además de una reducción del tamaño de adipocitos e inflamación en TAS. Se ha sugerido que dichos cambios puedan recuperar la funcionalidad del TA (Katsogiannos et al., 2019; Kerr et al., 2020). Entonces, si el efecto de CB es recuperar parte de la funcionalidad del tejido adiposo, será importante la identificación de genes implicados en la reversibilidad de la función del TA y en la remisión de las comorbilidades.

Por lo tanto, para el desarrollo de este proyecto, se realizó una revisión bibliográfica de estudios que observaran un cambio en la expresión de genes en el TAS antes y después de CB, así como la comparación entre obesos y normopesos. Los artículos elegidos en esta revisión incluyeron a RYGB como cirugía principal. Dentro de estos estudios, se reportaron distintos análisis transcriptómicos (qPCR o microarreglos). Posteriormente, se identificaron a los genes que se expresan diferencialmente en TAS antes y después de la cirugía bariátrica, los cuales fueron repetidos en al menos 2 artículos seleccionados en este proyecto. Posteriormente, se analizó si estos genes cambiaban su expresión de sujetos normopeso a obesos. De esta forma, se identificaron genes de diferentes vías metabólicas, que se

modificaron durante la obesidad y que revirtieron su expresión después de cirugía bariátrica. Por lo tanto, sugerimos algunos genes que pudieran ser biomarcadores de éxito de una cirugía bariátrica, así como que pudieran ser blanco para el diseño de tratamientos no invasivos contra la obesidad.

4. Materiales y métodos

Se realizó la búsqueda de artículos publicados en el periodo de 2015-2022 en plataformas digitales como PubMed/Elsevier/SpringerLink. Los términos generales de búsqueda fueron: *bariatric surgery and adipose tissue transcriptome*, *RYGB microarrays adipose tissue*, *before and after RYGB microarrays*, *RYGB bariatric surgery RNAseq*, *RYGB adipose tissue subcutaneous transcriptome* y *bariatric surgery adipose tissue subcutaneous microarrays*. Durante la búsqueda, el objetivo principal era la selección de artículos que incluyeran un análisis transcriptómico del tejido adiposo subcutáneo de A) post-RYGB vs obesos y B) normopesos vs obesos. La Figura 17 muestra el proceso de búsqueda y selección de artículos.

Los criterios de inclusión y exclusión para dicha selección se muestran en la Figura 18 y fueron los siguientes:

✓ Criterios de inclusión:

- A)** Cirugía bariátrica tipo RYGB, pérdida de peso, análisis transcriptómico a partir de **tejido adiposo subcutáneo**, regulación de genes expresados en tejido adiposo blanco subcutáneo.
- B)** Análisis transcriptómico de TAS de sujetos normopeso, obesos y obesos post-CB, adultos mayores de 18 años.

× Criterios de exclusión:

- A)** Revisiones, biopsia de tejido adiposo diferente a subcutáneo, análisis a partir de plasma sanguíneo, menores de 18 años, pérdida de peso por efecto de dos cirugías bariátricas consecutivas, perfil de metilación de ADN, análisis proteómico, regulación génica a partir de mi-RNAs y lincRNAs.
- B)** Revisiones, biopsia de tejido adiposo diferente a subcutáneo en menores de 18 años, análisis a partir de plasma sanguíneo, análisis de mi-RNAs y lincRNAs, y proteómica.

En estos artículos, los estudios transcriptómicos del TAS se realizaron por dos abordajes principales: a) microarreglos o b) genes candidatos (qPCR).

El estudio de microarreglos permite analizar miles de transcritos a la vez, sin un conocimiento previo sobre lo que se encontrará, lo que permite descubrir más genes implicados en obesidad o en la pérdida de peso por CB, sin hipótesis alguna. Además, genera nuevas bases de datos de genes regulados diferencialmente expresados. Por otra parte, los estudios por genes candidatos (qPCR) no permiten descubrir nuevos genes implicados en obesidad o post-RYGB, sino que realizan un análisis individual de genes de los cuales ya se conoce su función e implicación en alguna vía involucrada en los adipocitos. Por lo tanto, este abordaje se limita al conocimiento previo de la implicación de los genes en el TAS.

La búsqueda principal obtuvo 285 artículos de los cuales se descartaron 90 duplicados entre las plataformas de búsqueda. Posteriormente, 269 artículos se descartaron al no cumplir con los criterios de inclusión, quedando 16 artículos. De estos 16 artículos, 4 artículos hicieron el estudio comparativo entre normopesos vs obesos y post-CB vs obesos. Por lo tanto, al final se analizaron 13 artículos de un análisis transcriptómico (microarreglos, qPCR) en post-RYGB vs obesos y 7 para normopesos vs obesos (4 artículos también en post-RYGB vs obesos) (Figura 17).

La Tabla Suplementaria S1 (Tabla S1) muestra los datos de los 13 artículos en post-RYGB vs obesos, capturando la información del método de análisis transcriptómico (microarreglos y/o qPCR), datos de pacientes (número y edad), tiempo post-RYGB (90-120 min; 1 semana; 1, 3, 6, 8±5 meses; 1, 2, 5 años), IMC, pérdida del IMC (Δ IMC), resultados de expresión génica (valores de expresión génica reportada y/o razón de cambio) y referencias. Para cada artículo,

sólo se consideraron a los genes expresados diferencialmente seleccionados por el autor, con excepción de Kerr et al., 2020, donde sólo se reportó en Tabla S1 a los genes “continuamente regulados (alta o baja)” a partir de un p-value 10^{-8} .

La Tabla Suplementaria 2 (Tabla S2) muestra los datos de los 7 artículos en normopesos vs obesos, y se incluyeron los datos del método de análisis transcriptómico (microarreglos y/o qPCR), datos de pacientes (número y edad), IMC de obesos y normopesos, resultados de expresión génica (valores de expresión génica reportada y/o razón de cambio) y referencias. Para cada artículo, sólo se consideraron a los genes expresados diferencialmente seleccionados por el autor.

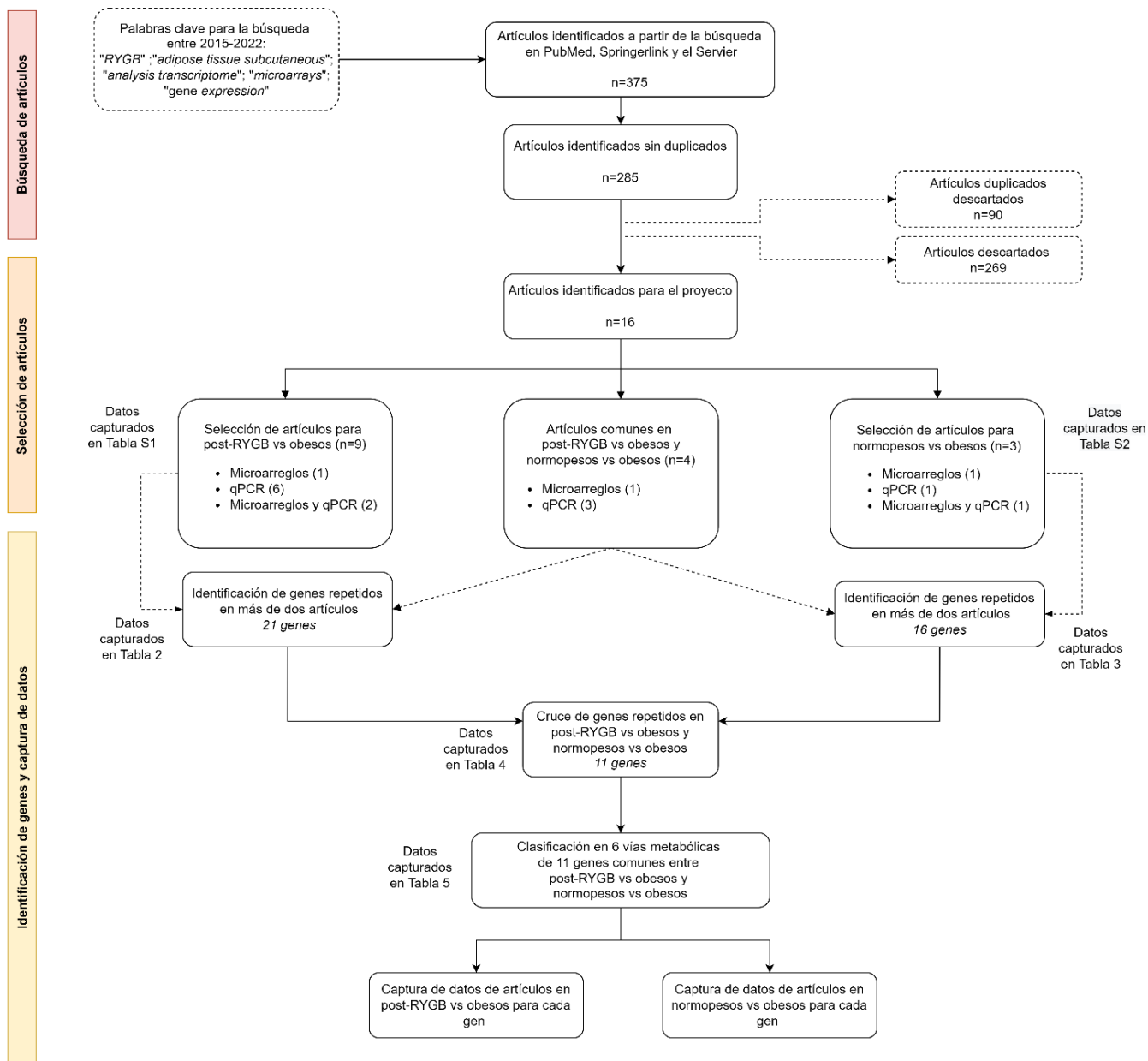


Figura 17. Diagrama de flujo para la selección de artículos.

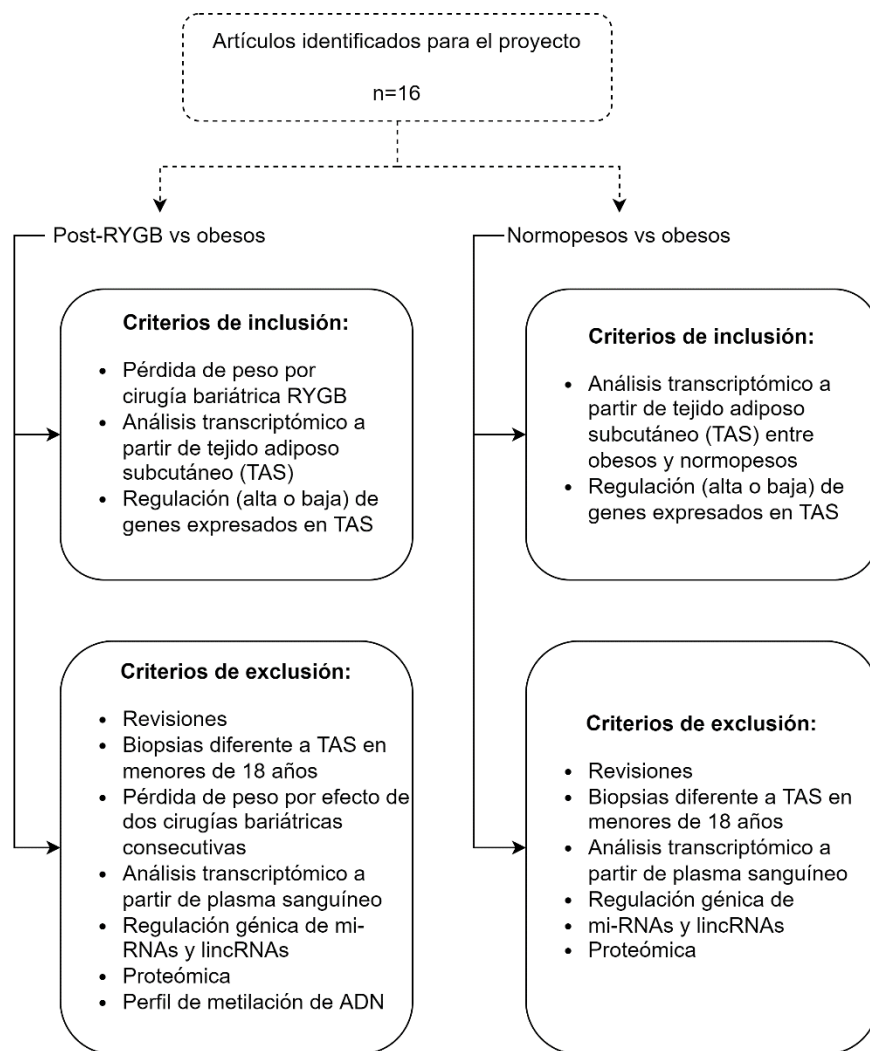


Figura 18. Diagrama de flujo de criterios de inclusión y exclusión.

Los resultados observados entre post-RYGB vs obesos y normopesos vs obesos permitieron comparar a los genes (reportados por cada autor) que podrían ser característicos en obesidad y observar si la expresión de genes cambia por efecto de cirugía bariátrica, específicamente RYGB. Por lo tanto, a partir de la Tabla S1 y Tabla S2 se compararon los valores de expresión de todos los genes reportados por cada autor y se seleccionaron genes que estuvieran repetidos en al menos dos artículos de cada selección, Tabla S1 y Tabla S2.

En la Tabla 2, se reportaron a los genes repetidos en al menos 2 artículos para post-RYGB vs obesos (de 13 artículos), sin importar sobreexpresión/subexpresión o significancia. Estos genes se clasificaron en 6 vías metabólicas: I) metabolismo de glucosa (3 genes), II)

lipogénesis (7 genes), III) adipogénesis (1 gen), IV), lipólisis (1 gen), V) función endocrina VI) inflamación (6 genes).

La Tabla 3 muestra a los genes repetidos en al menos 2 artículos (de 7 artículos) para normopesos vs obesos sin importar sobreexpresión/subexpresión o significancia. Se clasificaron en 6 vías metabólicas: I) metabolismo de glucosa (3 genes), II) lipogénesis (7 genes), III) adipogénesis (1 gen), IV), lipólisis (1 gen), V) función endocrina VI) inflamación (6 genes).

Posteriormente, se comparó la Tabla 2 vs Tabla 3 y se eligieron aquellos genes que fueran comunes entre ambas tablas, independientemente si el gen estuviera reportado como sobreexpresado o subexpresado, sin importar significancia. Finalmente, en Tabla 4 se reportó el resultado de la intersección de genes, obteniendo 11 genes en común, y se clasificaron por vías metabólicas: I) metabolismo de glucosa (*GLUT-4*, *IRS-1*), II) lipogénesis (*ACSL1*, *FASN*), III) adipogénesis (*PPARG*), IV) lipólisis (*AQP9*), V) función endocrina (*ADIPOQ*) e VI) inflamación (*CD68*, *IL-6*, *TNF α* , *LYZ*).

La Tabla 5 muestra a los 11 genes comunes y su clasificación en vías metabólicas. Además, para cada gen se reportaron los resultados de expresión (sin importar significancia), razón de cambio reportada o calculada, y datos generales (método de análisis transcriptómico, datos de pacientes, IMC, entre otros). La información de cada gen en la Tabla 5 se dividió en dos secciones: post-RYGB vs obesos y normopesos vs obesos. Los genes expresados diferencialmente de forma significativa están resaltados en negritas y aquellos no significativos se muestran en gris.

Por otra parte, debido a que en cada artículo la expresión génica se expresa de distinta manera dependiendo del autor, se decidió calcular la *razón de cambio de la expresión*, para poderla comparar entre los diferentes artículos. Para los artículos donde solamente se reportaba el valor crudo de expresión, este cálculo se hizo dividiendo el valor de expresión de post-RYGB o normopeso entre obesos y restando uno. En los artículos donde ya se reportaba la razón de cambio, sólo se restó 1. La Figura 19 muestra el cálculo para la razón de cambio y la interpretación de resultados en post-RYGB vs obesos y normopesos vs obesos.

Figura 19. Interpretación de resultados en post-RYGB vs obesos y normopesos vs obesos.

Comparación	Fórmula	Interpretación de resultados
Post-RYGB vs obesos	$\left[\left(\frac{\text{post-RYGB}}{\text{obesos}} \right) - 1 \right]$	<p><i>Si < 0, la expresión disminuye post-RYGB comparado con obesos</i></p> <p><i>Si > 0 la expresión aumenta post-RYGB comparado con obesos</i></p>
Normopesos vs obesos	$\left[\left(\frac{\text{normopesos}}{\text{obesos}} \right) - 1 \right]$	<p><i>Si < 0, la expresión del gen es menor en normopesos comparado con obesos</i></p> <p><i>Si > 0 la expresión del gen es mayor en normopesos comparado con obesos</i></p>

Finalmente, con el objetivo de comparar la expresión génica de normopeso a obesos y obesos post-CB, se construyeron gráficas de los genes comunes a partir de los valores de la *razón de cambio de la expresión* con valores significativos o no significativos (\blacktriangle, \bullet $p < 0.05$; \triangle, \circ $p > 0.05$) De esta forma, se puede apreciar si los genes cambian de expresión de normopeso a obesos y si la cirugía bariátrica es capaz de revertir ese cambio y cuánto tiempo después lo revierte.

5. Resultados

5.1 Expresión génica en tejido adiposo subcutáneo de individuos antes y después de cirugía bariátrica RYGB

En esta revisión, se describen artículos de estudios transcriptómicos del TAS en donde se compare la expresión de genes en sujetos normopeso y obesos antes y después de la cirugía bariátrica RYGB desde el 2015 hasta el 2022.

Como se mencionó anteriormente, se buscaron artículos que consideraran la CB tipo RYGB, biopsias tomadas de TAS de pacientes mayores a 18 años y en donde se analizara la expresión de genes pre y post-cirugía bariátrica. Con estos criterios de inclusión, se seleccionaron 13 artículos y se plasmó el resumen de cada artículo en la Tabla S1. A continuación, se describen brevemente las características de cada uno de estos artículos por separado (Tabla S1) y se nombran a los genes que son comunes en al menos dos artículos (Tabla 2).

I-A. En el estudio publicado por Kerr et al. (2020), se analizaron muestras de 50 mujeres obesas antes de cirugía (IMC 43 ± 5 kg/m²) de 43 ± 9 años, a las que se les realizó la RYGB y disminuyeron en promedio un IMC ~ 14 y 11 kg/m² después de 2 y 5 años post-RYGB. Sin embargo, al cabo de 2 y 5 años, solamente se lograron obtener muestras (de todos los puntos de interés) de 49 y 38 pacientes, respectivamente. Con las biopsias de TAS, se realizó un estudio de microarreglos (más de 19 mil transcritos analizados) antes y después de RYGB (2 y 5 años) (Tabla S1).

Los resultados del microarreglo mostraron que a los 2 años hubo 2,420 genes sobreexpresados, pertenecientes a procesos de traducción de proteínas, metabolismo y diferenciación de adipocitos. Además, 3,576 genes fueron subexpresados, perteneciendo la mayoría de estos genes a respuestas inmunes e inflamatorias. Por otra parte, a los 5 años se observaron 1,653 genes sobreexpresados, involucrados en metabolismo de lípidos, diferenciación de células grasas y función de adipocitos. Además, 3,930 genes estaban subexpresados e involucrados en respuesta inmune y producción de citocinas (se presentan los datos de genes que los autores consideraron más importantes, Tabla S1).

A partir de los datos crudos de este artículo transcriptómico, se analizaron a los genes más sobreexpresados y más subexpresados regulados en post-RYGB (2 y 5 años) vs obesos, que además tuvieran una p -value $\leq 10^{-8}$. De aquí, se obtuvieron 96 genes expresados diferencialmente (13 sobreexpresados y 83 subexpresados) a los dos 2 años post-RYGB. Mientras que a los 5 años se obtuvieron 150 genes diferencialmente expresados (22 sobreexpresados y 128 subexpresados). Posteriormente, se intersecaron los genes diferencialmente expresados a 2 y 5 años post-RYGB obteniendo 89 genes. De estos 89 genes, a los 2 años se obtuvieron 11 sobreexpresados y 78 subexpresados, y a los 5 años solamente cambió un gen (Tabla S1).

De los genes identificados a 2 años y 5 años post-RYGB con p -value 1×10^{-8} , cinco genes se observaron repetidos en al menos dos estudios revisados para este proyecto, de los cuales, cuatro genes (*AQP9*, *LYZ*, *TLR8*, *C68*) se regularon a la baja y un gen (*FASN*) al alza en ambos tiempos post-RYGB.(Tabla 2).

II-A. En **Ortega et al. (2015)** se realizó un estudio de microarreglos de 13,885 transcritos a partir de 16 obesos (IMC 43 ± 5 kg/m²) de 48 ± 10 años y se dio seguimiento a los 2 años, observando una disminución del IMC de 15 kg/m². En el microarreglo, se reportaron 2,586 genes subexpresados post-RYGB y 2,432 sobreexpresados. Los genes sobreexpresados están implicados en el metabolismo de lípidos, producción energética, transporte molecular, también asociados a ciclo de Krebs, fosforilación oxidativa, y disfunción mitocondrial, así como en vías de cáncer, enfermedad hematológica, enfermedades metabólicas y trastornos del desarrollo. Los subexpresados están relacionados también con metabolismo de lípidos, transporte molecular, señalización e interacción célula-célula y metabolismo de carbohidratos (Tabla S1). Sin embargo, en el artículo sólo se reportaron los datos de 37 genes en el microarreglo, 13 genes sobreexpresados y 24 subexpresados (Tabla S1).

Posteriormente, se validaron 29 genes involucrados en ciclo celular, desarrollo, metabolismo de lípidos y respuesta inflamatoria, por medio de qPCR. Se obtuvieron 16 genes sobreexpresados y 13 subexpresados diferencialmente post-RYGB (Tabla S1).

Del total de genes validados, 10 genes se observaron repetidos en al menos dos estudios para post-RYGB vs obesos analizados en este proyecto. Tres genes (*IL-6* *AQP9* *TNF α* , y *LYZ*)

presentaron menor expresión y seis genes (*FASN*, *ACLY*, *ACACA*, *ACSL1*, *GLUT4*, *IRS-1*) aumentaron su expresión post-RYGB después de 2 años (Tabla 2).

III-A. Latorre et al. (2018) a partir de los resultados de un microarreglo realizado por Ortega et al. (2015) de 13,885 transcritos, se seleccionaron 14 genes candidatos implicados en inflamación, transporte de glucosa y receptores tipo toll (TLRs). El qPCR de validación se realizó a partir de 22 obesos (IMC 43 ± 5 kg/m²) de 49 ± 8 años y una diferencia de IMC 13.3 kg/m² (Tabla S1). Finalmente, de los 14 genes validados, 10 fueron expresados diferencialmente (3 sobreexpresados *IRS1*, *GLUT4*, *ADIPOQ*) y 6 subexpresados (*IL6*, *TNF α* , *LEP*, *TLR1*, *TLR3*, *TLR8*). Sólo 7 genes se observaron repetidos en al menos dos estudios para post-RYGB vs obesos revisados en este proyecto, donde 4 genes disminuyeron su expresión (*IL-6*, *TNF α* , *LEP*, *TLR8*) y 3 aumentaron su expresión (*ADIPOQ*, *GLUT4* e *IRS-1*) después de 2 años post-RYGB (Tabla 2).

IV-A. En González-Plaza et al. (2016) a partir de 8 obesos (52 ± 7 kg/m²) con edad inicial de 41 ± 10 años se observó una disminución del IMC de ~ 18 kg/m² después de 2 años post-RYGB. Se realizó un microarreglo de 62,976 transcritos antes y después de RYGB, en donde sólo se reportaron 172 genes sobreexpresados implicados en síntesis de lípidos y 731 subexpresados implicados en respuesta inmune e inflamación (Tabla S1). Sin embargo, los autores se enfocaron en validar solamente 8 genes por qPCR, donde *IRS-1*, *ACACA*, *SCD1*, *FASN* estaban sobreexpresados. Por otra parte, *IL-6*, *MSR1*, *TNF α* , *FBP1* estaban subexpresados. Esta validación se hizo en 20 obesos (IMC 56 ± 7 kg/m²) antes y después de RYGB (2 años) observando una disminución del IMC de ~ 17 kg/m² con una edad de $\sim 46 \pm 10$ años (Tabla S1). Para los 8 genes se reportan los resultados de expresión diferencial en el microarreglo y en la validación por qPCR (Tabla S1).

Los 8 genes validados, se compararon con otros artículos revisados en este proyecto para post-RYGB vs obesos, y 5 genes fueron repetidos: 3 genes (*FASN*, *ACACA*, *IRS-1*,) se sobreexpresaron y 2 genes (*IL-6*, *TNF α*) subexpresados post-RYGB (Tabla 2).

V-A. Liu et al. (2016) reportaron que a partir de las muestras de TAS de 42 obesos de 43 ± 11 años, se analizó la expresión de genes en un microarreglo de 47,231 transcritos. Después de

1 año post-RYGB, se observó que 4,236 genes se sobreexpresaron y 2, 989 genes se subexpresaron. Sin embargo, los autores estaban interesados en genes involucrados en matriz extracelular, remodelamiento, profibróticos y mecanotransducción de señales. A partir de este criterio de selección, los autores reportaron los datos de expresión de 64 genes, pero sólo 51 genes presentaron expresión diferencial post-RYGB, los cuales están implicados en fibras de matriz extracelular (*COL3A1, COL4A1, COL4A5, COL6A1, entre otros*), enzimas de entrecruzamiento (*LOX, LOXL1, LOXL4, TGM1, y otros genes*), proteínas profibróticas (*CTGF, SPP1*), glicoproteínas y glicosaminoglicanos (*HSPG2, LAMA2, LAMA3, LAMB1, entre otros*), y modificación post-transcripcional en colágeno (*P3H2, P3H3, PLOD2, PLOD3, GLT25D1, HSP47, HSPA5, PDIA6, entre otros*), de los cuales 10 genes se sobreexpresaron y 41 genes subexpresados post-RYGB (1 año) (Tabla S1). Al comparar estos genes específicos de matriz extracelular, no se identificaron genes repetidos con otros artículos de esta revisión.

VI-A. En **Jürets et al. (2017)** se reportó un estudio de genes candidatos (qPCR) antes y después de RYGB (1 año) con una disminución del IMC ~ 15 kg/m². Esto se hizo utilizando muestras de TAS de 31 obesos (IMC 46.1 ± 6.3 kg/m²) con edad de 42 ± 12 años. Se hizo un abordaje de gen candidato, analizando 20 genes implicados en inflamación, factores de crecimiento, marcadores metabólicos y de superficie celular, lipólisis y apoptosis (Tabla S1), pero sólo 19 genes presentaron expresión diferencial.

De los genes analizados en este artículo, solamente 8 de ellos son comunes en más de 2 artículos revisados en este proyecto: 2 genes (*TNF α , CASP3*) se sobreexpresaron y 6 genes se subexpresaron (*IL-6, PPARG, ADIPOQ, CD68, PLIN1, SLC2A4*) después de un año post-RYGB (Tabla 2).

VII-A. En **de Oliveira et al. (2017)** se utilizaron muestras de 13 obesos ($\sim 45 \pm 6$ kg/m²) de $\sim 33 \pm 9$ años que redujeron el IMC ~ 10 kg/m² post-RYGB (6 meses). Se realizó un estudio por genes candidatos (qPCR) de 2 genes (*UCP2 y PLIN1*) implicados en el metabolismo energético y su relación con la tasa metabólica en reposo. Sin embargo, sólo un gen mostró cambios significativos post-RYGB. A los 6 meses post-RYGB, se observó una sobreexpresión de *UCP2* (Tabla S1).

Por otra parte, el gen *PLIN1* ha sido estudiado en un artículo para post-RYGB de los artículos revisados para post-RYGB vs obesos en este proyecto, teniendo una diferencia significativa después de 1 año de la cirugía y se reguló negativamente (Jürets et al., 2017). Sin embargo, a los 2 y 5 años post-RYGB se observó sobreexpresado (con p-value 10^{-5}) (Kerr et al., 2020) (Tabla 2).

VIII-A. Ferraz-Bannitz, et al. (2021) reportó que a partir de 13 obesos (IMC inicial 42 ± 4 kg/m²) de 38 ± 8 años, se estudiaron 24 genes candidatos (*ADIPOQ*, *SIRT1*, *NRF2*, *SIRT3*, *PGC1 α* , *EIF2AK3*, *TNF α* , *PPARG*, *IL-6*, entre otros) implicados en inflamación, transporte de lípidos, adipogénesis, metabolismo de aminoácidos, homeostasis de glucosa y estrés oxidativo. Los transcritos se compararon antes y 3 ó 6 meses post-RYGB. A los 3 meses, el IMC disminuyó ~ 6 kg/m², mientras que a 6 meses disminuyó un total de ~ 9 kg/m² (Tabla S1).

A los 3 meses post-RYGB, sólo 14 de los 24 genes mostraron expresión diferencial en donde 9 genes estaban sobreexpresados y 5 genes subexpresados. Después de 6 meses 13 genes cambiaron su expresión significativamente, donde 8 genes se sobreexpresaron y 5 estaban subexpresados (Tabla S1).

Posteriormente, se identificaron 5 genes repetidos en más de 2 artículos utilizados en esta revisión. Donde después de 3 meses post-RYGB, *IL-6* disminuyó su expresión diferencialmente, y a los 6 meses *TNF α* también disminuyó. Para ambos tiempos (3 y 6 meses) post-RYGB, 2 genes aumentaron su expresión (*ADIPOQ*, *PGC1 α*) y 1 disminuyó (*PPARG*) (Tabla 2).

IX-A. Karki et al. (2015) realizaron un estudio a partir de 19 obesos (IMC inicial 42 ± 5 kg/m²) mayores de 18 años que redujeron el IMC ~ 10 kg/m² después de 8 ± 5 meses post-RYGB. Para este estudio se hizo un abordaje de genes candidatos implicados en la lipólisis y el metabolismo de TG (*ATGL*, *HSL*, *CG158*, *PLIN1*) por medio de qPCR. Además, se observó que la expresión de genes lipolíticos se incrementó diferencialmente después de CB (Tabla S1) y que correlacionan inversamente con marcadores de lípidos y metabolismo de glucosa. Finalmente, al comparar los genes reportados en este artículo con los estudiados en este proyecto, se identificó al gen que codifica para la perilipina (*PLIN1*) como un gen que aumentó su expresión después de RYGB (8 ± 5 meses) (Tabla 2).

X-A. En Katsogiannos et al. (2019) a partir de 13 obesos (IMC inicial 37 ± 4 kg/m²) de 55 ± 9 años, se realizó un estudio por genes candidatos (qPCR) a 1 y 6 meses post-RYGB, en donde sólo de 11 y 13 personas, respectivamente, se logró obtener muestras de los dos tiempos de interés. Después de 1 mes, el IMC se redujo el IMC ~ 4 kg/m² y a los 6 meses un total de ~ 8 kg/m². En este artículo se buscaba ver los cambios de 28 genes implicados en el metabolismo de glucosa (*SLC2A4*, *IRS-1*, *SLC2A1*, entre otros), adipogénesis (*CEBPA*, *CEBPB*, entre otros), metabolismo de lípidos (*ELOVL6*, *LIPE*, *FABP4*, *CPT1B*, *ADIPOQ* entre otros) y proliferación celular (*E2F1*, entre otros). De los 28 genes analizados, al mes post-RYGB sólo 5 se expresaron diferencialmente y se observó que *FABP4* y *CPT1B* se sobreexpresaron, mientras que *E2F1*, *LEP*, *ELOVL6* se subexpresaron. A 6 meses post-RYGB, sólo se reportó la razón de cambio de 15 genes de los cuales sólo 10 con expresión diferenciada, 9 genes sobreexpresados (*ADIPOQ*, *FAS*, *SLC2A4|GLUT4*, *FABP4*, *PPARG*, *CPT1B*, *IRS-1*, *CEBPB*, *AKT1*) y un gen subexpresado post-RYGB (*E2F1*) (Tabla S1).

Además, al mes post-RYGB se encontró un gen (*LEP*) repetido en más de dos artículos seleccionados para esta revisión, que disminuye su expresión post-RYGB. A los 6 meses, sólo se identificaron 4 genes repetidos (*ADIPOQ*, *SLC2A4*, *IRS-1*, *PPARG*) que aumentaron su expresión post-RYGB (Tabla 2).

XI-A. En un estudio realizado por Jahansouz et al. (2015), se utilizaron muestras de 8 obesos (IMC inicial 40 ± 2 kg/m²) con edad de 50 ± 3 años y se realizó un abordaje de genes candidatos (qPCR), considerando 5 genes implicados en biogénesis mitocondrial, estrés oxidativo y carbonilación de proteínas (*eNOS*, *NRF1*, *TFAM*, *PGC1 α* , *CytC*) antes y después de 1 semana post-RYGB (Tabla S1). El IMC sólo disminuyó ~ 1 kg/m². De los genes candidatos, sólo 4 estaban sobreexpresados, mientras que *TFAM* no presentó cambios significativos post-RYGB.

Por otra parte, se compararon estos genes con los reportados en otros artículos para post-RYGB vs obesos utilizados en esta revisión y se observó que el gen (*PGC1 α*) es significativo en otro estudio y que se encuentra subexpresado después de 3 meses hasta los 6 meses post-RYGB (Ferraz-Bannitz et al., 2021) (Tabla 2).

XII-A. En Ortega et al. (2016), a partir de 17 obesos (IMC inicial de 46 ± 10 kg/m²) con edad de 46 ± 10 años, realizando un abordaje de 17 genes candidatos (qPCR) después de 90-120 min post-RYGB. Los genes candidatos están implicados en inflamación, transporte de glucosa, metabolismo de lípidos, y función endocrina (*IL-6*, *IL-8*, *FASN*, *AQP9*, *CEBPA*, entre otros). De 17 los genes candidatos, sólo 8 se expresaron diferencialmente, donde seis se sobreexpresaron (*IL-6*, *IL-8*, *TNF α* , *LBP*, *AQP9* y *SREBF1*) y dos se subexpresaron (*CEBPA*, *IRS-1*) (Tabla S1). Por otra parte, al comparar los genes identificados en este artículo con los estudiados en este proyecto para post-RYGB vs obesos, se identificaron a 4 genes con expresión diferencial repetidos en al menos dos artículos, de los cuales 3 genes (*IL-6*, *AQP9*, *TNF α*) aumentaron su expresión post-RYGB y 1 gen (*IRS-1*) disminuyó (Tabla 2).

En el siguiente apartado, se incluye un artículo que incluye como variables de estudio comorbilidades asociadas a obesidad (DT2 y RI) (Tabla S1).

XIII-A. En González-Plaza et al. (2018) a partir 8 obesos divididos en dos grupos, con baja resistencia a la insulina (baja-RI) con 39 ± 13 años y alta resistencia a la insulina (alta-RI) con 43 ± 11 años. Se realizó un estudio transcriptómico de microarreglos antes y después de RYGB (2 años), a partir del publicado anteriormente por el mismo autor en el 2016. En ese tiempo, el IMC disminuyó ~ 18 kg/m² en bajo-RI, y ~ 16 kg/m² en alto-RI (Tabla S1).

Se observaron a 1,018 genes expresados diferencialmente (153 genes sobreexpresados y 865 subexpresados) en el grupo post-RYGB con alto-RI y 846 genes expresados diferencialmente (227 sobreexpresados y 619 subexpresados) en post-RYGB vs obesos con bajo-RI. En la intersección de ambos grupos, se obtuvieron a 499 genes expresados diferencialmente, de los cuales 347 genes fueron exclusivos en bajo-RI y 519 genes exclusivos de alto-RI. Los genes intersecados en post-RYGB bajo-RI y post-RYGB alto-RI, se implicaron en vías de biosíntesis de lípidos (sobreexpresados) y en quimiotaxis, transducción de señales, respuesta inmune y respuesta al estímulo (subexpresados). En el grupo de alto-RI los genes sobreexpresados se asociaron a señalización de la fosfatidinositol 3-cinasa-proteína o cinasa B, respuesta inmune, inflamación, proliferación celular y diferenciación, interacción de citocinas y cáncer. Además, en el grupo de bajo-RI los genes sobreexpresados se asociaron a metabolismo de carbohidratos (Tabla S1).

Posteriormente, realizaron la validación por qPCR de genes que podrían asociarse al estado de RI (*IRS-1*, *TNF α* , *UCLH1*, *CCND1*, *GLYCTK*, *FADS1*, *LIF*, *ITPKC*). La validación (qPCR) se realizó en un grupo de 20 obesos (dividido en alto y bajo RI) que después de 2 años post-RYGB en el grupo de alto-RI (44.6 \pm 12.5 años) el IMC disminuyó ~17.7 kg/m² y en bajo-RI (46.5 \pm 9.1 años) disminuyó ~17.2 kg/m² (Tabla S1).

De los 8 genes validados para el grupo bajo-RI 6 genes reportaron expresión diferencial, donde 3 genes se sobreexpresaron (*IRS-1*, *GLYCTK*, *FADS1*) y 3 subexpresados (*TNF α* , *UCLH1*, *CCND1*). Mientras que en el grupo alto-RI, de 4 genes diferencialmente expresados, se observó que 1 gen (*IRS-1*) aumentó su expresión y 3 la disminuyeron (*TNF α* , *LIF*, *ITPKC*). Por otra parte, de los genes validados en este artículo, sólo 2 genes diferencialmente expresados fueron repetidos en más de 2 artículos, de los cuales uno está sobreexpresado (*IRS-1*) (en alto y bajo RI) y otro subexpresado (*TNF α*) post-RYGB (en bajo y alto RI) (Tabla 2).

Para resumir esta sección, se revisaron 13 artículos donde se comparó la expresión en diferentes tiempos post-RYGB vs obesos identificando a 21 genes comunes, los cuales se repiten en al menos 2 artículos seleccionados. Estos genes se clasificaron de acuerdo con diferentes vías metabólicas (Tabla 2) (de Oliveira et al., 2017; Ferraz-Bannitz et al., 2021; González-Plaza et al., 2016a, 2018b; Jürets et al., 2016; Karki et al., 2015; Katsogiannos et al., 2019; Kerr et al., 2020; Latorre et al., 2018; Liu et al., 2016; Matulewicz et al., 2017, Ortega et al., 2015, 2016).

Tabla 2. Genes reportados con expresión diferencial entre post-RYGB vs obesos en al menos dos artículos revisados y clasificados por vía metabólica.

Vía	Abreviatura del gen	Nombre del gen
Metabolismo de glucosa	<i>GLUT4</i>	Transportador de glucosa tipo 4
	<i>IRS-1</i>	Receptor de insulina 1
Lipogénesis	<i>ACACA</i>	Acetil-CoA carboxilasa alfa
	<i>ACLY</i>	ATP citrato liasa
	<i>ELOVL6</i>	Elongasa de ácidos grasos 6
	<i>FASN</i>	Ácido graso sintasa
	<i>SCD1</i>	Estearoil-coenzima A desaturasa 1
	<i>SREBF1</i>	Elemento regulador de esteroides
Lipólisis	<i>ACSL1</i>	Acil-CoA sintetasa de cadena larga
	<i>AQP9</i>	Aquaporina 9
Adipogénesis	<i>PLIN1</i>	Perilipina 1
	<i>PPARG</i>	Receptor activado por proliferador de peroxisomas
Función endocrina	<i>ADIPOQ</i>	Adiponectina
	<i>LEP</i>	Leptina
Inflamación	<i>CASP3</i>	Caspasa 3
	<i>CD68</i>	Antígeno de macrófago CD68
	<i>IL-6</i>	Interleucina-6
	<i>TLR8</i>	Receptor de peaje 8
	<i>TNFα</i>	Factor de necrosis tumoral
	<i>SPP1</i>	Fosfoproteína secretada 1
	<i>LYZ</i>	Lisozima

5.2 Expresión génica en tejido adiposo subcutáneo de individuos normopesos vs obesos

Una vez teniendo un listado de genes regulados post-RYGB, el siguiente objetivo era ver si estos genes son los mismos que se regulan al establecerse la obesidad. Por ello, se buscaron artículos que describieran los cambios de la expresión génica entre normopesos y obesos. Para esto, se encontraron 7 artículos donde se realizaron diferentes estudios con análisis de los transcritos (microarreglos y/o qPCR) entre obesos (IMC 30-40 kg/m²) y normopesos (IMC ~20-29 kg/m²), a partir de biopsias de TAS (Tabla S2). A continuación, se describirán los 7 artículos encontrados y sus particularidades.

I-B. En un estudio de microarreglos realizado por **Kerr et al. (2020)** (descrito también en sección I-A) a partir de 50 mujeres obesas (IMC inicial 43±5 kg/m²) de 43±9 años y 28 mujeres con nomo-peso (27±5 kg/m²) de 44±9 años, se obtuvieron 5,583 genes expresados diferencialmente en normopeso vs obesos a diferentes tiempos de RYGB (2 y 5 años) (descrito en la sección IA). Ellos reportan solamente 60 genes inflamatorios expresados diferencialmente (Tabla S2).

De estos 60 genes reportados en este artículo, sólo 4 genes se reportan en al menos dos, estos son: *CD68*, *ITGAM*, *LYZ* y *TLR8* (Tabla 3).

II-B. En un análisis transcriptómico de microarreglos realizado previamente por **Ortega et al. (2015)** en post-RYGB vs obesos (descrito en II-A), se enfocaron en genes implicados en ciclo celular, desarrollo, metabolismo de lípidos y respuesta inflamatoria. Adicionalmente, realizaron la validación (qPCR) de 29 genes a partir de biopsias de TAS de 25 obesos con las siguientes características (IMC 43.1 ± 4.9 kg/m²) de 42 ± 12 años, y 26 normopesos (IMC 24.15 ± 2.3 kg/m²) de 45 ± 5 años. De los genes validados, sólo de 25 se observó un cambio significativo, en 18 genes (*ELOVL6*, *SLC27A2*, *PKP2*, *ACSL1*, *FASN*, entre otros) la expresión fue mayor en normopeso y de 7 (*KPNA2*, *SPP1*, *IQ6GAP2*, *LYZ*, entre otros) fue menor (Tabla S2).

Por otra parte, al comparar los genes de este estudio con los revisados en los otros artículos de normopeso vs obesos, se observaron a 7 genes repetidos en al menos 2 artículos tales como: *IL-6*, *GLUT4*, *ACSL1*, *FASN* e *IRS-1* (sobrexpresados en normopeso), *LYZ*, *AQP9* (subexpresado en normopesos) (Tabla 3).

III-B. En un estudio realizado por **Ronquillo et al., 2019**, se analizaron los transcritos a partir de biopsias de TAS de 37 obesos (IMC 32 ± 2 kg/m²) y 35 sujetos normopesos (IMC 21 ± 3 kg/m²) mexicanos. Se observaron 327 genes subexpresados implicados en glucólisis, gluconeogénesis, inflamación, señalización de insulina, y 488 genes sobreexpresados. Sin embargo, los autores sólo reportaron 36 genes específicos con expresión diferencial y que la razón de cambio fuera al menos de 2. Por tanto, para obesos se observó que 12 de los 36 genes sobreexpresados (*RETN, PPARA, SREBP2, HKI, CD40LG, VTN, ALOX5, BAX*, entre otros) están implicados en glucólisis, gluconeogénesis, inflamación, señalización de insulina, señalización de leptina, metabolismo de lípidos, metabolismo de carbohidratos y estrés oxidativo, y 24 genes subexpresados en obesos (*ADPN, PPARG, IRS2, CEBPB, ACSL1, MVD, AKT1, CASP4*, entre otros) relacionados con función endocrina, beta-oxidación, síntesis de lípidos, señalización de insulina y de leptina (Tabla S2)..

Por último, al comparar los genes reportados con los otros artículos seleccionados, se observó un gen repetido en más de 2 artículos *PPARG* (sobreexpresado en normopeso) (Tabla 3).

IV-B. En un estudio de genes candidatos realizado por **Matulewicz et al. (2017)**, se evaluaron genes relacionados con adipogénesis, remodelación de matriz extracelular e inflamación. En el estudio se incluyeron a 19 obesos (IMC 33 ± 3 kg/m²) de 26.0 ± 4.86 años y 83 sujetos normopeso (22 ± 2 kg/m²) de 23 ± 2 años, además incluyeron a 48 pacientes con sobrepeso. En los resultados del qPCR, se observaron genes expresados diferencialmente relacionados con adipogénesis (*CEBPA, PPARG, ADIPOQ*) y de señalización de insulina (*IRS-1, IRS-2, AKT2, SLC2A4*) disminuidos en obesidad. Además, 6 genes asociados a sensibilidad a insulina independiente al IMC como *CEBPA, ADIPOQ, MMP9, IRS-1, IRS-2* y *SLC2A4*. Mientras que los genes proinflamatorios (*CCL2, IL-18, IKBKB*, menos *NFKBIA*) y de remodelación de matriz extracelular (*MMP9, TIMP1*,) aumentaron y *VEGFA* disminuyó su expresión en obesidad. También los marcadores de células inmunes están aumentados (*CD14, CD68, ITGAM, ITGAX, CD86*) en obesos comparados con normopesos.

Por otra parte, de los 47 genes validados sólo de 20 se obtuvo resultados significativos en controles vs obesos. Por otra parte, sólo 9 genes se observaron repetidos en más de 2 artículos del proyecto como: *CD68, ITGAM*, (sobreexpresados), *SLC2A4, CEBPB, IRS-2*,

ADIPOQ, *PPARG*, e *IRS-1* (subexpresados) (Tabla 3). Para *CCL3* y *CD40* no se observaron cambios significativos (Tabla 3).

V-B. En el artículo descrito anteriormente, **Jürets et al. (2017)**, también decidieron realizar un qPCR de 20 genes candidatos involucrados en inflamación, factores de crecimiento, marcadores metabólicos y de superficie celular, lipólisis y apoptosis a partir de 26 obesos (IMC $\sim 46 \pm 6$ kg/m²) de $\sim 42 \pm 12$ años y 20 normopesos ($\sim 25 \pm 3.1$ kg/m²) de 43 ± 9 años, (descrito también en V-A, para post-RYGB vs obesos, Tabla S1). Con base en los resultados de expresión en control vs obesos, para los genes *IL1B*, *IL6*, *IL10*, *FGF1* se observaron cambios significativos en normopesos vs obesos, los cuales mostraron mayor expresión en obesidad. (Tabla S2). Para *CASP3* la expresión aumentó de sujetos normopeso a obesos y aún más para post-RYGB.

Ninguno de los genes con cambios significativos se encontró repetido en al menos 2 artículos. Sin embargo, se observaron 9 genes, no significativamente expresados, repetidos como: *IL-6*, *CCL3*, *CD68*, *PPARG*, *TNF α* , *CD40*, *ADIPOQ*, *SLC2A4*, *GLUT4* e *IRS-2*, y (Tabla 3).

VI-B. En un estudio de genes candidatos (qPCR) por **Jahansouz et al. (2015)** se tomaron biopsias de TAS de 16 obesos (IMC 41 ± 1 kg/m²) de 46 ± 3 años y 8 sujetos normopesos (IMC 24 ± 1 kg/m²) de 45 ± 6 años. Se analizaron a 4 genes específicos implicados en biogénesis mitocondrial, carbonilación de proteínas y estrés oxidativo como *eNOS*, *NRF1*, *TFAM*, *PGC1- α* y *CytC*, observando una reducción significativa de dichos genes en obesidad (excepto *TFAM*) (Tabla S2).

Por otra parte, de los 5 genes validados sólo se observó 1 gen repetido (*PGC1- α*) en más de 2 artículos, el cual se encontró subexpresado en obesidad (Tabla 3).

VII-B. En un análisis transcriptómico de microarreglos (más de 10 mil transcritos) realizado por **Badoud et al., 2017** a partir de 11 obesos (35 ± 1 kg/m²) de 46 ± 1.5 años y 9 sujetos normopesos (IMC 22 ± 0.5 kg/m²) de $\sim 50 \pm 3$ años. Se obtuvieron 353 genes expresados

diferencialmente (130 genes sobreexpresados y 91 genes subexpresados en obesos). Los genes sobreexpresados estaban implicados en interacción del receptor de citocinas y vías de señalización (*CCL9*, *CXCL10*, *CXCL11*, *TNFRSF11A*, *TNFRSF25*, *PDGFA*, *GNB4* y *ADCY1*), y los subexpresados en obesos asociados con regulación de lipólisis en adipocitos y señalización de AMP cíclico (*ABHD5*, *NPR1*, *PIK3CA*, *HCAR3* y *PPP1R1B*) (Tabla S2).

Sin embargo, no se identificó ningún gen repetido al compararlo con los demás artículos revisados en este proyecto.

Finalmente, a partir de los 7 artículos donde se describió la expresión de genes en tejido adiposo subcutáneo de normopeso vs obesos, se obtuvieron 16 genes que fueron repetidos en al menos dos artículos y clasificados en 6 vías metabólicas (Tabla 3) (Badoud et al., 2017; Jahansouz et al., 2015; Jürets et al., 2017; Kerr et al., 2020; Matulewicz et al., 2017; Ortega et al., 2015^a; Ronquillo et al., 2019).

Tabla 3. Genes reportados con expresión diferencial entre normopeso vs obesos en al menos dos artículos revisados y clasificados por vía metabólica.

Vía	Abreviatura del gen	Nombre del gen
Metabolismo de glucosa	<i>GLUT4</i>	Transportador de glucosa 4
	<i>IRS-1</i>	Sustrato 1 del receptor de insulina
	<i>IRS-2</i>	Sustrato 2 del receptor de insulina
Lipogénesis	<i>ACSL1</i>	Acil-CoA sintetasa de cadena larga 1
	<i>FASN</i>	Ácido graso sintasa
Adipogénesis	<i>CEBPB</i>	Proteína de unión al potenciador CCAT beta
	<i>PPARG</i>	Receptor activado por proliferador de peroxisoma gamma
Lipólisis	<i>AQP9</i>	Aquaporina 9
Función endocrina	<i>ADIPOQ</i>	Adiponectina
Inflamación	<i>CCL3</i>	Quimiocina ligando 3
	<i>CD40</i>	Antígeno CD40
	<i>CD68</i>	Antígeno CD68
	<i>IL-6</i>	Interleucina-6
	<i>ITGAM</i>	Integrina alfa M
	<i>TNFα</i>	Factor de necrosis tumoral
	<i>LYZ</i>	Lisozima

Una vez teniendo el listado de genes expresados diferencialmente entre post-RYGB vs obesos (Tabla 2), así como también, el listado entre normopesos vs obesos (Tabla 3), se intersecaron los genes de estas dos tablas, siendo los genes comunes, los cuales se presentan en la Tabla 4, clasificados en la vía metabólica en la que ejercen su función.

La Tabla 4 muestra los 11 genes que resultaron de esta intersección y las vías metabólicas en las que dichos genes ejercen su función.

Tabla 4. Genes intersecados entre post-RYGB vs obesos y normopesos vs obesos, clasificados por las vías metabólicas en las que ejercen su función.

Vía	Abreviatura del gen	Nombre del gen
Metabolismo de glucosa	<i>GLUT4</i>	Transportador de glucosa tipo 4
	<i>IRS-1</i>	Receptor de insulina 1
Lipogénesis	<i>ACSL1</i>	Acil-CoA sintetasa de cadena larga 1
	<i>FASN</i>	Ácido graso sintasa
Adipogénesis	<i>PPARG</i>	Receptor activado por proliferador de peroxisomas
Lipólisis	<i>AQP9</i>	Aquaporina 9
Función endocrina	<i>ADIPOQ</i>	Adiponectina
Inflamación	<i>CD68</i>	Antígeno de macrófago CD68
	<i>IL-6</i>	Interleucina-6
	<i>TNFα</i>	Factor de necrosis tumoral
	<i>LYZ</i>	Lisozima

Posteriormente, en la Tabla 5, se recabó la información de cada uno de estos genes intersecados o comunes, clasificados por su vía metabólica y además, se muestra el tipo de método transcriptómico, datos de pacientes, datos de IMC, resultados de expresión, razón de cambio reportada o calculada, entre otros de cada artículo reportado en Tablas S1 (post-RYGB vs obesos) y Tabla S2 (normopesos vs obesos).

Así mismo, en la Tabla 5 se muestra el cálculo de la razón de cambio (descrito anteriormente en métodos y materiales), con el objetivo de homogenizar los resultados de expresión y poder comparar adecuadamente el cambio en la expresión del gen (alza o baja) a diferentes tiempos post-RYGB y en los resultados de normopesos vs obesos.

Nuestros análisis muestran que, para el metabolismo de glucosa, se observaron 2 genes (*GLUT4* e *IRS-1*) comunes. Los resultados post-RYGB vs obesos para *GLUT4*, observaron disminuida su expresión post-cirugía en 2 artículos y aumentada en 4 artículos (Jürets et al., 2017; Katsogiannos et al., 2019; Kerr et al., 2020; Latorre et al., 2018; Ortega et al., 2015, 2016) (Tabla 5). En normopesos vs obesos, 3 artículos reportan una expresión aumentada de *GLUT4*, lo que indica que el gen muestra mayor expresión en sujetos normopeso que en obesos (Jürets et al., 2017; Matulewicz et al., 2017; Ortega et al., 2015) (Tabla 5).

Por otra parte, *IRS-1* en post-RYGB vs obesos aumentó su expresión en TAS de sujetos post-cirugía reportado en 6 artículos (González-Plaza et al., 2016, 2018; Katsogiannos et al., 2019; Kerr et al., 2020; Latorre et al., 2018; Ortega et al., 2015) y disminuyó su expresión sólo en 1 artículo (Ortega et al., 2016) (Tabla 5). Mientras que en normopeso vs obesos, *IRS-1* mostró mayor expresión en sujetos normopesos en 2 artículos (Matulewicz et al., 2017; Ortega et al., 2015) (Tabla 5).

Para lipogénesis, se observaron dos genes repetidos (*ACSL1*, *FASN*) en al menos dos artículos revisados para este proyecto en post-RYGB vs obesos y normopesos vs obesos (Tabla 5). Para *ACSL1*, en post-RYGB vs obesos, dos artículos reportan mayor expresión del gen en sujetos después de RYGB (Kerr et al., 2020; Ortega et al., 2015) (Tabla S1). Mientras que en normopesos vs obesos *ACSL1* aumenta su expresión en personas normopeso en dos artículos (Ortega et al., 2015; Ronquillo et al., 2019) (Tabla 5).

Por otra parte, para *FASN* en 4 artículos de post-RYGB vs obesos reportaron un aumento en la expresión de sujetos post-cirugía bariátrica RYGB (González-Plaza et al., 2016; Kerr et al., 2020; Ortega et al., 2015, 2016) (Tabla S1). Mientras que para normopesos vs obesos, *FASN* aumenta su expresión en sujetos normopeso en 2 artículos (Matulewicz et al., 2017; Ortega et al., 2015) (Tabla 5).

Para lipogénesis sólo se reportó un gen repetido (*PPARG*) en al menos dos artículos para post-RYGB y normopesos vs obesos (Tabla 5). En post-RYGB vs obesos, 3 artículos muestran al gen *PPARG* regulado al alza en sujetos post-cirugía RYGB (Katsogiannos et al., 2019; Kerr et al., 2020; Ortega et al., 2016) (Tabla 5). Mientras que en normopeso vs obesos, 2 artículos reportan su expresión al alza y sólo 1 artículo a la baja en sujetos normopeso (Jürets et al., 2017; Ronquillo et al., 2019) (Tabla 5).

Los resultados de lipólisis muestran dos genes en común (*AQP9* y *PLIN1*) en al menos dos artículos para post-RYGB vs obesos y normopeso vs obesos. Para *AQP9*, 1 artículo reporta mayor expresión en post-RYGB vs obesos y 2 artículos con menor expresión (Kerr et al., 2020; Ortega et al., 2015, 2016). Mientras que en normopeso vs obesos *AQP9*, se reporta con menor expresión en sujetos normopeso en 2 artículos (Kerr et al., 2020; Ortega et al., 2015) (Tabla 5).

Por otra parte, *PLIN1*, es un gen que media el cambio conformacional en el adipocito para la lipólisis. Se observó que para post-RYGB vs obesos en 3 artículos el gen se reguló al alza y en 2 artículos a la baja en sujetos post-bariátricos (de Oliveira et al., 2017; Jürets et al., 2017; Karki, Farb, et al., 2015; Katsogiannos et al., 2019; Kerr et al., 2020) (Tabla 5). Mientras que en normopesos vs obesos sólo un artículo reportó al gen con mayor expresión en sujetos normopeso (Jürets et al., 2017) (Tabla 5)

Además, para la función endocrina se muestra un gen común (*ADIPOQ*) en al menos dos artículos para post-RYGB vs obesos y normopesos vs obesos (Tabla 5). Para post-RYGB vs obesos, *ADIPOQ* en 4 artículos reporta mayor expresión y sólo 2 artículos con menor expresión en sujetos post-cirugía RYGB (Ferraz-Bannitz, , et al., 2021; Jürets et al., 2017; Katsogiannos et al., 2019; Kerr et al., 2020; Latorre et al., 2018; Ortega et al., 2016) (Tabla 5). Mientras que en normopesos vs obesos, *ADIPOQ* muestra mayor expresión en personas normopeso en 2 artículos (Jürets et al., 2017; Matulewicz et al., 2017) (Tabla 5).

Por último, en la vía de inflamación encontramos a cuatro genes repetidos (*CD68*, *LYZ*, *IL-6*, *TNF α*) en al menos dos artículos revisados para este proyecto en post-RYGB vs obesos y normopesos vs obesos (Tabla 5). Para *CD68* en post-RYGB vs obesos, 2 artículos reportan la expresión de *CD68* a la baja en sujetos post-cirugía RYGB (Jürets et al., 2017; Kerr et al., 2020) (Tabla 5), mientras que en normopesos vs obesos, 3 artículos también reportan la expresión de *CD68* a la baja en sujetos normopeso (Jürets et al., 2017; Kerr et al., 2020; Matulewicz et al., 2017) (Tabla 5).

Para *LYZ* en post-RYGB vs obesos, en 2 artículos se reportó a la baja en sujetos post-cirugía RYGB (Kerr et al., 2020; Ortega et al., 2015) (Tabla 5), mientras que en normopesos vs obesos, 2 artículos también lo reportan a la baja en sujetos normopeso (Kerr et al., 2020; Ortega et al., 2015) (Tabla 5).

En post-RYGB vs obesos, sólo 2 artículos (Katsogiannos et al., 2019; Ortega et al., 2016) reportan la expresión al alza de *IL-6* y a la baja en sujetos post-cirugía bariátrica en 6 artículos (Ferraz-Bannitz, et al., 2021; González-Plaza et al., 2016; Jürets et al., 2017; Katsogiannos et al., 2019; Kerr et al., 2020; Latorre et al., 2018; Ortega et al., 2015, 2016) (Tabla 5). Mientras

que en normopesos vs obesos, 1 artículo reporta menor expresión de *IL-6* y en otro artículo mayor expresión en sujetos normopesos (Jürets et al., 2017; Ortega et al., 2015) (Tabla 5).

Finalmente, en post-RYGB vs obesos, la expresión de *TNF α* en 7 artículos se regula a la baja en TAS de sujetos después de cirugía RYGB, mientras que en un artículo aumenta la expresión (Ferraz-Bannitz, et al., 2021; González-Plaza et al., 2018; Jürets et al., 2017; Katsogiannos et al., 2019; Latorre et al., 2018; Ortega et al., 2015, 2016) (Tabla 5). Mientras que en normopesos vs obesos, 1 artículo muestra menor expresión de *TNF α* en sujetos normopeso y en otro artículo mayor expresión (Jürets et al., 2017; Ortega et al., 2015) (Tabla 5).

Tabla 5. Datos de genes intersecados o comunes entre post-RYGB vs obesos y normopesos vs obesos, clasificados por vías metabólicas en las que ejercen su función.

I) Genes asociados a obesidad/CB involucrados al metabolismo de glucosa (*GLUT4*, *IRS-1*).

Gen	Tiempo	Pacientes (obesos y post-RYGB)	Edad (años)	IMC (kg/m ²)	ΔIMC	Método	Razón de cambio			Razón de cambio		Referencia	
							["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	log2 reportado	Calculado	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1		
ANTES Y DESPUÉS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA													
GLUT4/ SLC2A4	90-120 minutos	n= 17 Obesos	O: ~ 46 ± 10	O: ~45 ± 3	-	qPCR	Reportado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	Log2	Calculado Conversión del logaritmo	Calculado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1	Ortega, 2016	
	1 mes	n=11 Obesos	A: ~55 ± 9	A: ~37 ± 4 D: ~33 ± 3	-4	qPCR	0.77	-	-	-	-0.23	Katsogiannos, 2019	
	6 meses	n=12 Obesos	A: ~55 ± 9	A: ~37 ± 3 D: ~29 ± 3	-8	qPCR	1.32	-	-	-	0.32	Katsogiannos, 2019	
	1 año	n=26 Obesos	A: ~42 ± 12 D: ~43 ± 12	A: ~46 ± 6 D: ~31 ± 6	-15	qPCR	3.57	-	-	-	2.57	Jurets, 2017	
	2 años	n=22 Obesos	A: ~49 ± 8 D: ~53 ± 8	A: ~43 ± 5 D: ~30 ± 5	-13	qPCR	A: 1.01 D: 0.31	-	-	0.31	-0.69	Jurets, 2017	
	2 años	n=25 Obesos	A: ~48 ± 10 D: ~51 ± 9	A: ~43 ± 5 D: ~29 ± 6	-14	qPCR	A: 0.0447 D: 0.0876	-	-	1.96	0.96	Latorre, 2018	
	2 años	n=50 Obesos n=49 post-RYGB	A: ~43 ± 9 D: ~45 ± 9	A: ~43 ± 5 D: ~29 ± 4	-14	Microarreglos	A: 7.21 D: 8.21	A: 7.21 D: 8.21	148.06 296.11	2.00	1.00	Kerr, 2020	
	5 años	n=50 Obesos n=38 post-RYGB	A: ~ 43 ± 9 D: ~47 ± 10	A: ~43 ± 5 D: ~32 ± 6	-11	Microarreglos	A: 7.21 D: 8.30	A: 7.21 D: 8.30	148.06 315.17	2.13	1.13	Kerr, 2020	
	NORMOPESOS VS OBESOS												
	Obesos como línea base	n=25 Obesos n=26 Normopesos	O: ~48 ± 10 N: ~45 ± 5	O: ~43 ± 5 N: ~24 ± 2	-	qPCR	-	-	-	-	0.63 ‡	Ortega, 2015	
Obesos como línea base	n=31 Obesos n=20 Normopesos	O: ~42 ± 12 N: ~43 ± 9	O: ~46 ± 6 N: ~23 ± 3	-	qPCR	O: 1.00 N: 1.10	-	-	1.10	0.10	Jurets, 2017		
Obesos como línea base	n=19 Obesos n=83 Normopesos	O: ~26 ± 5 N: ~23 ± 2	O: ~33 ± 3 N: ~22 ± 2	-	qPCR	O: 0.20 N: 0.49	-	-	2.45	1.45	Matulewicz, 2017		

RYGB: cirugía bariátrica Roux-en-Y; IMC: índice de masa corporal; ΔIMC: pérdida de IMC; A: antes de cirugía RYGB; D: después de cirugía RYGB (post-RYGB); O: obesos; N: normopesos

‡: Valor reportado de ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1 en el artículo

Si <0 la expresión disminuye post-RYGB (comparado con obesos sin RYGB)
Si <0 la expresión aumenta post-RYGB (comparado con obesos sin RYGB)

Si <0, la expresión es menor en normopesos (comparado con obesos)
Si <0, la expresión es mayor en normopesos (comparado con obesos)

Gen	Tiempo	Pacientes (obesos y post-RYGB)	Edad (años)	IMC (kg/m²)	ΔIMC	Método	Razón de cambio		Razón de cambio		Referencia	
							["post-RYGB" o "normopesos"/obesos] o log2 reportado	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1]		
ANTES Y DESPUÉS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA												
IRS-1	90-120 minutos	n= 17 Obesos	O: ~ 46 ± 10 años	O: ~45 ± 3	-	qPCR	Reportado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos] 0.77	Calculado Log2 -	Calculado Conversión del logaritmo -	Calculado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos] -	Calculado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1] -0.23	Ortega, 2016
	1 mes	n=11 Obesos	A: ~55 ± 9	A: ~37 ± 4 D: ~33 ± 3	-4	qPCR	1.20	-	-	-	0.20	Katsogiannos, 2019
	6 meses	n=12 Obesos	A: ~55 ± 9	A: ~37 ± 4 D: ~29 ± 3	-8	qPCR	1.66	-	-	-	0.66	Katsogiannos, 2019
	2 años	n=22 Obesos	A: ~49 ± 8 D: ~53 ± 8	A: ~43 ± 5 D: ~30 ± 5	-13	qPCR	A: 0.0107 D: 0.0144	-	-	1.35	0.35	Latorre, 2018
	~2 años	n=8; Obesos; BAJO-RI n=8; Obesos; ALTO-RI n=20; Obesos; BAJO-RI n=20; Obesos; ALTO-RI	A: ~39 ± 13 A: ~43 ± 11 A: 45 ± 13 A: ~47 ± 9	A: ~49 ± 5 D: ~32 ± 6	~17	Microarreglos qPCR	2.27	-	-	-	1.27	González-Plaza, 2018
				A: ~52 ± 7 D: ~37 ± 3	~16		2.27	-	-	-	1.27	
				A: ~57 ± 9 D: ~39 ± 9	~18		3.36	-	-	-	2.36	
				A: ~55 ± 6 D: ~38 ± 6	~17		3.73	-	-	-	2.73	
	~2 años	n=8 Obesos n=20 Obesos	A: ~41 ± 11 A: ~46 ± 10	A: ~52 ± 7 D: ~34 ± 9	~18	Microarreglos	2.19	-	-	-	1.19	González-Plaza, 2016
				A: ~56 ± 7 D: ~39 ± 6	~17	qPCR	2.50	-	-	-	1.50	
	2 años	n=25 Obesos	A: ~48 ± 10 D: ~51 ± 9	A: ~43 ± 5 D: ~29 ± 6	~14	qPCR	-	-	-	-	0.38 ‡	Ortega, 2015
	2 años	n=50 Obesos n=49 post-RYGB	A: ~43 ± 9 D: ~45±9	A: ~43 ± 5 D: ~29 ± 4	~14	Microarreglos	-	A: 5.38 D: 5.85	41.64 57.68	1.39	0.39	Kerr, 2020
	5 años	n=50 Obesos n=38 post-RYGB	A: ~ 43±9 D: ~47±10	A: ~43 ± 5 D: ~32 ± 6	~11	Microarreglos	-	A: 5.38 D: 5.85	41.64 57.68	1.39	0.39	Kerr, 2020
NORMOPESOS VS OBESOS												
Obesos como línea base	n=25 Obesos n=26 Normopesos	O: ~48 ± 10 N: ~45 ± 5	O: ~43 ± 5 N: ~24 ± 2	-	qPCR	-	-	-	-	0.42 ‡	Ortega, 2015	
Obesos como línea base	n=19 Obesos n=83 Normopesos	O: ~26 ± 5 N: ~23 ± 2	O: ~33 ± 3 N: ~22 ± 2	-	qPCR	O: 0.59 N: 0.78	-	-	1.32	0.32	Matulewicz, 2017	

RYGB: cirugía bariátrica Roux-en-Y; IMC: índice de masa corporal; ΔIMC: pérdida de IMC; A: antes de cirugía RYGB; D: después de cirugía RYGB (post-RYGB); O: obesos; N: normopesos

‡: Valor reportado de ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1] en el artículo

Si <0 la expresión disminuye post-RYGB (comparado con obesos sin RYGB)
Si <0 la expresión aumenta post-RYGB (comparado con obesos sin RYGB)

Si <0, la expresión es menor en normopesos (comparado con obesos)
Si <0, la expresión es mayor en normopesos (comparado con obesos)

II) Genes asociados a obesidad/CB involucrados en lipogénesis (ACSL1, FASN)

Gen	Tiempo	Pacientes (obesos y post-RYGB)	Edad (años)	IMC (kg/m ²)	ΔIMC	Método	Razón de cambio			Razón de cambio		Referencia
							["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	log2 reportado	Calculado	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1	
ANTES Y DESPUÉS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA												
ACSL1	2 años	n=25 Obesos	A: ~48 ± 10 D: ~51 ± 9	A: ~43 ± 5 D: ~29 ± 6	~14	qPCR	Reportado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	Log2	Calculado Conversión del logaritmo	Calculado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	Calculado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1	Ortega, 2015
	2 años	n=50 Obesos n=49 post-RYGB	A: ~43 ± 9 D: ~45 ± 9	A: ~43 ± 5 D: ~29 ± 4	~14	Microarreglos	-	A: 11.01 D: 11.21	2062.24 2368.90	1.15	0.78 ‡	Kerr, 2020
	5 años	n=50 Obesos n=38 post-RYGB	A: ~43 ± 9 D: ~47 ± 10	A: ~43 ± 5 D: ~32 ± 6	~11	Microarreglos	-	A: 11.01 D: 11.27	2062.24 2469.49	1.20	0.20	Kerr, 2020
NORMOPESOS VS OBESOS												
	Obesos como línea base	n=25 Obesos n=26 Normopesos	O: ~48 ± 10 C: 45 ± 5	O: ~43 ± 5 C: 24 ± 2	-	qPCR	-	-	-	-	0.47 ‡	Ortega, 2015
	Obesos como línea base	n=8 Obesos n=8 Normopesos	O: ~41 ± 9 C: 36 ± 9	O: ~33 ± 3 C: 24 ± 1	-	Microarreglos	↑↑	-	-	-	-	Ronquillo, 2019

RYGB: cirugía bariátrica Roux-en-Y; IMC: índice de masa corporal; ΔIMC: pérdida de IMC; A: antes de cirugía RYGB; D: después de cirugía RYGB (post-RYGB); O: obesos; N: normopesos

‡: Valor reportado de [("post-RYGB" o "normopesos"/obesos)-1] en el artículo

↑↑: Mayor expresión en delgados

Gen	Tiempo	Pacientes (obesos y post-RYGB)	Edad (años)	IMC (kg/m ²)	ΔIMC	Método	Razón de cambio			Razón de cambio		Referencia
							["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	log2 reportado	Calculado	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1	
ANTES Y DESPUÉS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA												
FASN	90-120 minutos	n= 17 Obesos	O: ~ 46 ± 10	O: ~45 ± 3	-	qPCR	Reportado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	Log2	Calculado Conversión del logaritmo	Calculado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	Calculado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1	Ortega, 2016
	~2 años	n=8 Obesos	A: ~41 ± 11	A: ~52 ± 7 D: ~34 ± 9	~18	Microarreglos	5.94	-	-	-	4.94	González-Plaza, 2016
		n=20 Obesos	A: ~46 ± 10	A: ~56 ± 7 D: ~39 ± 6	~17	qPCR	6.88	-	-	-	5.88	
	2 años	n=16 Obesos	A: ~48 ± 10 D: ~51 ± 9	A: ~43 ± 5 D: ~29 ± 5	~14	Microarreglos	-	1.52	2.87	-	1.87	Ortega, 2015
		n=25 Obesos	A: ~48 ± 10 D: ~51 ± 9	A: ~43 ± 5 D: ~29 ± 6	~14	qPCR	-	-	-	-	2.63 ‡	
	2 años	n=50 Obesos n=49 post-RYGB	A: ~43 ± 9 D: ~45 ± 9	A: ~43 ± 5 D: ~29 ± 4	~14	Microarreglos	-	A: 10.24 D: 10.99	1209.34 2033.85	1.68	0.68	Kerr, 2020
	5 años	n=50 Obesos	A: ~ 43 ± 9	A: ~43 ± 5	~11	Microarreglos	-	A: 10.24 D: 11.34	1209.34 2592.27	2.14	1.14	Kerr, 2020
n=38 post-RYGB		D: ~47 ± 10	D: ~32 ± 6									
NORMOPESOS VS OBESOS												
	Obesos como línea base	n=50 Obesos n=28 Normopesos	O: ~43 ± 9 N: ~44 ± 9	O: ~43 ± 5 N: ~27 ± 5	-	Microarreglos	-	O: 10.24 N: 10.85	1209.34 1845.76	1.52	0.52	Kerr et al., 2020
	Obesos como línea base	n=25 Obesos n=26 Normopesos	O: ~48 ± 10 N: ~45 ± 5	O: ~43 ± 5 N: ~24 ± 2	-	qPCR	-	-	-	-	0.43 ‡	Ortega, 2015

RYGB: cirugía bariátrica Roux-en-Y; IMC: índice de masa corporal; ΔIMC: pérdida de IMC; A: antes de cirugía RYGB; D: después de cirugía RYGB (post-RYGB); O: obesos; N: normopesos

‡: Valor reportado de [("post-RYGB" o "normopesos"/obesos)-1] en el artículo

Si <0 la expresión disminuye post-RYGB (comparado con obesos sin RYGB)
Si <0 la expresión aumenta post-RYGB (comparado con obesos sin RYGB)

Si <0, la expresión es menor en normopesos (comparado con obesos)
Si <0, la expresión es mayor en normopesos (comparado con obesos)

III) Genes asociados a obesidad/CB involucrados en adipogénesis (*PPARG*)

Gen	Tiempo	Pacientes (obesos y post-RYGB)	Edad (años)	IMC (kg/m ²)	ΔIMC	Método	Razón de cambio			Razón de cambio		Referencia	
							["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	log2 reportado	Calculado	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1		
PPARG	ANTES Y DESPUÉS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA												
							Reportado	Calculado	Calculado				
							["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	Log2	Conversión del logaritmo	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1		
	90-120 minutos	n= 17 Obesos	O: ~ 46 ± 10	O: ~45 ± 3	-	qPCR	1.20	-	-	-	0.20	Ortega, 2016	
	1 mes	n=11 Obesos	A: ~55 ± 9	A: ~37 ± 4 D: ~33 ± 3	-4	qPCR	1.22	-	-	-	0.22	Katsogiannos, 2019	
	3 meses	n=13 Obesos	A: ~38 ± 8	A: ~42 ± 4 D: ~36 ± 5	-6	qPCR	-	A: -0.05 D: -1.14	0.97 0.45	0.47	-0.53	Ferraz-Bannitz, 2021	
	6 meses	n=13 Obesos	A: ~38 ± 8	A: ~42 ± 4 D: ~33 ± 3	-9	qPCR	-	A: -0.05 D: -0.72	0.97 0.61	0.63	-0.37	Ferraz-Bannitz, 2021	
	6 meses	n=12 Obesos	A: ~55 ± 9	A: ~37 ± 4 D: ~29 ± 3	-8	qPCR	2.14	-	-	-	1.14	Katsogiannos, 2019	
	1 año	n=26 Obesos	A: ~42 ± 12 D: ~43 ± 12	A: ~46 ± 6 D: ~31 ± 6	-15	qPCR	A: 1.01 D: 0.11	-	-	0.11	-0.89	Jurets, 2017	
	2 años	n=50 Obesos n=49 post-RYGB	A: ~43 ± 9 D: ~45±9	A: ~43 ± 5 D: ~29 ± 4	-14	Microarreglos	-	A: 9.85 D: 10.11	922.88 1105.13	1.20	0.20	Kerr, 2020	
	5 años	n=50 Obesos n=38 post-RYGB	A: ~ 43±9 D: ~47±10	A: ~43 ± 5 D: ~32 ± 6	-11	Microarreglos	-	-	-	1.19	0.19	Kerr, 2020	
	NORMOPESOS VS OBESOS												
	Obesos como línea base	n=8 Obesos n=8 Normopesos n=37 Obesos n=35 Normopesos	O: ~41 ± 9 N: ~36 ± 9 No reportado	O: ~33 ± 3 N: ~24 ± 1 -	-	Microarreglos qPCR	↑↑ O: 0.90 N: 1.00	-	-	-	-	0.11	Ronquillo, 2019
	Obesos como línea base	n=31 Obesos n=20 Normopesos	O: ~42 ± 12 N: ~43 ± 9	O: ~46 ± 6 N: ~23 ± 3	-	qPCR	O: 1.00 N: 0.88	-	-	0.88	-0.12	Jurets, 2017	
Obesos como línea base	n=19 Obesos n=83 Normopesos	O: ~26 ± 5 N: ~23 ± 2	O: ~33 ± 3 N: ~22 ± 2	-	qPCR	O: 0.95 N: 1.34	-	-	1.41	0.41	Matulewicz, 2017		

RYGB: cirugía bariátrica Roux-en-Y; IMC: índice de masa corporal; ΔIMC: pérdida de IMC; A: antes de cirugía RYGB; D: después de cirugía RYGB (post-RYGB); O: obesos; N: normopesos

↑↑: Mayor expresión en delgados

Si <0 la expresión disminuye post-RYGB (comparado con obesos sin RYGB)
Si <0 la expresión aumenta post-RYGB (comparado con obesos sin RYGB)

Si <0, la expresión es menor en normopesos (comparado con obesos)
Si <0, la expresión es mayor en normopesos (comparado con obesos)

IV) Genes asociados a obesidad/CB involucrados en lipólisis (AQP9, PLIN1)

Gen	Tiempo	Pacientes (obesos y post-RYGB)	Edad (años)	IMC (kg/m ²)	ΔIMC	Método	Razón de cambio			Razón de cambio		Referencia
							["post-RYGB" o "normopesos"/obesos] o log2 reportado	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1]	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1]	
ANTES Y DESPUÉS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA												
AQP9	90-120 minutos	n= 17 Obesos	O: ~ 46 ± 10	O: ~45 ± 3	-	qPCR	Reportado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos] 2.45	Log2 -	Calculado Conversión del logaritmo -	Calculado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos] -	Calculado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1] 1.45	Ortega, 2016
	2 años	n=16 Obesos	A: -48 ± 10 D: -51 ± 9	A: -43 D: -29	-14	Microarreglos	0.22	-	-	-	-0.78	Ortega, 2015
		n=25 Obesos	A: -48 ± 10 D: -51 ± 9	A: -43 ± 5 D: -29 ± 6	-14	qPCR	-	-	-	-	-0.9 ‡	
	2 años	n=50 Obesos n=49 post-RYGB	A: -43 ± 9 D: -45±9	A: -43 ± 5 D: -29 ± 4	-14	Microarreglos	-	A: 6.16 D: 4.80	71.51 27.86	0.39	-0.61	Kerr, 2020
	5 años	n=50 Obesos n=38 post-RYGB	A: ~ 43±9 D: ~47±10	A: -43 ± 5 D: -32 ± 6	-11	Microarreglos	-	A: 6.16 D: 4.05	71.51 16.56	0.23	-0.77	Kerr, 2020
NORMOPESOS VS OBESOS												
Obesos como línea base	n=25 Obesos	O: ~48 ± 10 N: ~45 ± 5	O: ~43 ± 5 N: ~24 ± 2	-	qPCR	-	-	-	-	-0.56 ‡	Ortega, 2015	
	n=26 Normopesos	O: ~43 ± 9 N: ~44 ± 9	O: ~43 ± 5 N: ~27 ± 5	-	Microarreglos	-	O: 6.16 N: 4.87	71.51 29.24	0.41	-0.59	Kerr et al., 2020	

RYGB: cirugía bariátrica Roux-en-Y; IMC: índice de masa corporal; ΔIMC: pérdida de IMC; A: antes de cirugía RYGB; D: después de cirugía RYGB (post-RYGB); O: obesos; N: normopesos
‡: Valor reportado de ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1] en el artículo

Gen	Tiempo	Pacientes (obesos y post-RYGB)	Edad (años)	IMC (kg/m ²)	ΔIMC	Método	Razón de cambio			Razón de cambio		Referencia
							["post-RYGB" o "normopesos"/obesos] o log2 reportado	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1]	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1]	
ANTES Y DESPUÉS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA												
PLIN1	1 mes	n=11 Obesos	A: ~55 ± 9	A: ~37 ± 4 D: ~33 ± 3	-4	qPCR	Reportado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos] 3.84	Log2 -	Calculado Conversión del logaritmo -	Calculado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos] -	Calculado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1] 2.84	Katsogiannos, 2019
	6 meses	n=13 Obesos	A: ~33 ± 9 D: ~33 ± 9	A: ~45 ± 6 D: ~35 ± 6	-10	qPCR	A: 1.16 D: 0.89	-	-	0.77	-0.23	de Oliveira, 2017
	8±5 meses	n= 19 Obesos	A: ≥ 18	A: ~42 ± 5 D: ~32 ± 6	-10	qPCR	A: 1.00 D: 4.01	-	-	4.01	3.01	Karki, 2015
	1 año	n=26 Obesos	A: ~42 ± 12 D: ~43 ± 12	A: ~46 ± 6 D: ~31 ± 6	-15	qPCR	A: 1.00 D: 0.13	-	-	0.13	-0.87	Jurets, 2017
	2 años	n=50 Obesos n=49 post-RYGB	A: ~43 ± 9 D: ~45±9	A: ~43 ± 5 D: ~29 ± 4	-14	Microarreglos	-	A: 11.57 D: 11.73	3040.30 3396.89	1.12	0.12	Kerr, 2020
	5 años	n=50 Obesos n=38 post-RYGB	A: ~ 43±9 D: ~47±10	A: -43 ± 5 D: -32 ± 6	-11	Microarreglos	-	A: 11.57 D: 11.77	3040.30 3492.39	1.15	0.15	Kerr, 2020
NORMOPESOS VS OBESOS												
Obesos como línea base	n=31 Obesos n=20 Normopesos	O: ~42 ± 12 N: ~43 ± 9	O: ~46 ± 6 N: ~26 ± 3	-	qPCR	O: 1.00 N: 1.04	-	-	1.04	0.04	Jurets, 2017	

RYGB: cirugía bariátrica Roux-en-Y; IMC: índice de masa corporal; ΔIMC: pérdida de IMC; A: antes de cirugía RYGB; D: después de cirugía RYGB (post-RYGB); O: obesos; N: normopesos

Si <0 la expresión disminuye post-RYGB (comparado con obesos sin RYGB)
Si <0 la expresión aumenta post-RYGB (comparado con obesos sin RYGB)

Si <0, la expresión es menor en normopesos (comparado con obesos)
Si <0, la expresión es mayor en normopesos (comparado con obesos)

V) Genes asociados a obesidad/CB involucrados en función endocrina (*ADIPOQ*)

Gen	Tiempo	Pacientes (obesos y post-RYGB)	Edad (años)	IMC (kg/m ²)	ΔIMC	Método	Razón de cambio			Razón de cambio		Referencia
							["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	log2 reportado	Calculado	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1]	
ADIPOQ	ANTES Y DESPUÉS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA											
							Reportado		Calculado	Calculado		
							["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	Log2	Conversión del logaritmo	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1]	
	90-120 minutos	n= 17 Obesos	O: ~ 46 ± 10 años	O: ~45 ± 3	-	qPCR	0.62	-	-	-	-0.38	Ortega, 2016
	1 mes	n=11 Obesos	A: ~55 ± 9	A: ~37 ± 4 D: ~33 ± 3	-4	qPCR	4.81	-	-	-	3.81	Katsogiannos, 2019
	3 meses	n=13 Obesos	A: ~38 ± 8	A: ~42 ± 4 D: ~36 ± 5	-6	qPCR	-	A: -0.32 D: 1.72	0.80 3.29	4.11	3.11	Ferraz-Bannitz, 2021
	6 meses	n=13 Obesos	A: ~38 ± 8	A: ~42 ± 4 D: ~33 ± 3	-9	qPCR	-	A: -0.32 D: 2.29	0.80 4.89	6.11	5.11	Ferraz-Bannitz, 2021
	6 meses	n=12 Obesos	A: ~55 ± 9	A: ~37 ± 4 D: ~29 ± 3	-8	qPCR	12.15	-	-	-	11.15	Katsogiannos, 2019
	1 año	n=26 Obesos	A: ~42 ± 12 D: ~43 ± 12	A: ~46 ± 6 D: ~31 ± 6	-15	qPCR	A: 1.00 D: 0.12	-	-	0.12	-0.88	Jurets, 2017
	2 años	n=22 Obesos	A: ~49 ± 8 D: ~53 ± 8	A: ~43 ± 5 D: ~30 ± 5	-13	qPCR	A: 3.24 D: 4.57	-	-	1.41	0.41	Latorre, 2018
	2 años	n=50 Obesos n=49 post-RYGB	A: ~43 ± 9 D: ~45±9	A: ~43 ± 5 D: ~29 ± 4	-14	Microarreglos	-	A: 12.18 D: 12.30	4640.29 5042.77	1.09	0.09	Kerr, 2020
	5 años	n=50 Obesos n=38 post-RYGB	A: ~ 43±9 D: ~47±10	A: ~43 ± 5 D: ~32 ± 6	-11	Microarreglos	-	A: 12.18 D: 12.30	4640.29 5042.77	1.09	0.09	Kerr, 2020
	NORMOPESOS VS OBESOS											
Obesos como línea base	n=31 Obesos	O: ~42 ± 12 N: ~43 ± 9	O: ~46 ± 6 N: ~23 ± 3	-	qPCR	O: 1.00 N: 1.13	-	-	1.13	0.13	Jurets, 2017	
Obesos como línea base	n=19 Obesos n=83 Normopesos	O: ~26 ± 5 N: ~23 ± 2	O: ~33 ± 3 N: ~22 ± 2	-	qPCR	O: 0.48 N: 0.68	-	-	1.42	0.42	Matulewicz, 2017	

RYGB: cirugía bariátrica Roux-en-Y; IMC: índice de masa corporal; ΔIMC: pérdida de IMC; A: antes de cirugía RYGB; D: después de cirugía RYGB (post-RYGB); O: obesos; N: normopesos

Si <0 la expresión disminuye post-RYGB (comparado con obesos sin RYGB)
Si <0 la expresión aumenta post-RYGB (comparado con obesos sin RYGB)

Si <0, la expresión es menor en normopesos (comparado con obesos)
Si <0, la expresión es mayor en normopesos (comparado con obesos)

VI) Genes asociados a obesidad/CB involucrados en inflamación (CD68, LYZ, IL-6, TNF α)

Gen	Tiempo	Pacientes (obesos y post-RYGB)	Edad (años)	IMC (kg/m ²)	Δ IMC	Método	Razón de cambio		Razón de cambio		Referencia	
							["post-RYGB" o "normopesos"/obesos] o log2 reportado	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1		
ANTES Y DESPUÉS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA												
CD68							Reportado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	Log2	Calculado Conversión del logaritmo	Calculado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	Calculado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1	
	1 año	n=26 Obesos	A: ~42 ± 12 D: ~43 ± 12	A: ~46 ± 6 D: ~31 ± 6	~15	qPCR	A: 0.97 D: 0.13	-	-	0.13	-0.87	Jurets, 2017
	2 años	n=50 Obesos n=49 post-RYGB	A: ~43 ± 9 D: ~45 ± 9	A: ~43 ± 5 D: ~29 ± 4	~14	Microarreglos	-	O: 10.09 N: 8.97	1089.92 501.46	0.46	-0.54	Kerr, 2020
	5 años	n=50 Obesos n=38 post-RYGB	A: ~43 ± 9 D: ~47 ± 10	A: ~43 ± 5 D: ~32 ± 6	~11	Microarreglos	-	O: 10.09 N: 8.66	1089.92 404.50	0.37	-0.63	Kerr, 2020
	NORMOPESOS VS OBESOS											
	Obesos como línea base	n=50 Obesos n=28 Normopesos	O: ~43 ± 9 N: ~44 ± 9	O: ~43 ± 5 N: ~27 ± 5	-	Microarreglos	-	O: 10.09 N: 9.12	1089.92 556.41	0.51	-0.49	Kerr et al., 2020
Obesos como línea base	n=31 Obesos n=20 Normopesos	O: ~42 ± 12 N: ~43 ± 9	O: ~46 ± 6 N: ~23 ± 3	-	qPCR	O: 1.00 N: 0.70	-	-	0.70	-0.30	Jurets, 2017	
Obesos como línea base	n=19 Obesos n=83 Normopesos	O: ~26 ± 5 N: ~23 ± 2	O: ~33 ± 3 N: ~22 ± 2	-	qPCR	O: 0.31 N: 0.18	-	-	0.58	-0.42	Matulewicz, 2017	

RYGB: cirugía bariátrica Roux-en-Y; IMC: índice de masa corporal; Δ IMC: pérdida de IMC; A: antes de cirugía RYGB; D: después de cirugía RYGB (post-RYGB); O: obesos; N: normopesos

Gen	Tiempo	Pacientes (obesos y post-RYGB)	Edad (años)	IMC (kg/m ²)	Δ IMC	Método	Razón de cambio		Razón de cambio		Referencia	
							["post-RYGB" o "normopesos"/obesos] o log2 reportado	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1		
ANTES Y DESPUÉS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA												
LYZ							Reportado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	Log2	Calculado Conversión del logaritmo	Calculado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	Calculado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1	
	2 años	n=16 Obesos	A: ~48 ± 10 D: ~51 ± 9	A: ~43 ± 5 D: ~29 ± 5	~14	Microarreglos	0.33	-	-	-	-0.67	Ortega, 2015
		n=25 Obesos	A: ~48 ± 10 D: ~51 ± 9	A: ~43 ± 5 D: ~29 ± 6	~14	qPCR	-	-	-	-	-0.68 ‡	
	2 años	n=50 Obesos n=49 post-RYGB	A: ~43 ± 9 D: ~45 ± 9	A: ~43 ± 5 D: ~29 ± 4	~14	Microarreglos	-	A: 10.74 D: 9.22	1710.26 596.34	0.35	-0.65	Kerr, 2020
	5 años	n=50 Obesos n=38 post-RYGB	A: ~43 ± 9 D: ~47 ± 10	A: ~43 ± 5 D: ~32 ± 6	~11	Microarreglos	-	A: 10.74 D: 8.56	1710.26 377.41	0.22	-0.78	Kerr, 2020
	NORMOPESOS VS OBESOS											
Obesos como línea base	n=50 Obesos n=28 Normopesos	O: ~43 ± 9 N: ~44 ± 9	O: ~43 ± 5 N: ~27 ± 5	-	Microarreglos	-	O: 10.74 N: 9.58	1710.26 765.36	0.45	-0.55	Kerr et al., 2020	
Obesos como línea base	n=25 Obesos n=26 Normopesos	O: ~48 ± 10 N: ~45 ± 5	O: ~43 ± 5 N: ~24 ± 2	-	qPCR	-	-	-	-	-0.70	Ortega, 2015	

RYGB: cirugía bariátrica Roux-en-Y; IMC: índice de masa corporal; Δ IMC: pérdida de IMC; A: antes de cirugía RYGB; D: después de cirugía RYGB (post-RYGB); O: obesos; N: normopesos

‡: Valor reportado de ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1 en el artículo

Si <0 la expresión disminuye post-RYGB (comparado con obesos sin RYGB)
Si <0 la expresión aumenta post-RYGB (comparado con obesos sin RYGB)

Si <0, la expresión es menor en normopesos (comparado con obesos)
Si <0, la expresión es mayor en normopesos (comparado con obesos)

Gen	Tiempo	Pacientes (obesos y post-RYGB)	Edad (años)	IMC (kg/m ²)	ΔIMC	Método	Razón de cambio			Razón de cambio		Referencia	
							["post-RYGB" o "normopesos"/obesos] o log2 reportado	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1]	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1]		
ANTES Y DESPUÉS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA													
IL-6	90-120 minutos	n= 17 Obesos	O: ~ 46 ± 10	O: ~45 ± 3	-	qPCR	Reportado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos] 39.37	Log2 -	Calculado Conversión del logaritmo -	Calculado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos] -	Calculado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1] 38.37	Ortega, 2016	
	1 mes	n=11 Obesos	A: ~55 ± 9	A: ~37 ± 4 D: ~33 ± 3	-4	qPCR	1.23	-	-	-	0.23	Katsogiannos, 2019	
	3 meses	n=13 Obesos	A: ~38 ± 8	A: ~42 ± 4 D: ~36 ± 5	-6	qPCR	-	A: -0.22 D: -1.43	0.86 0.37	0.43	-0.57	Ferraz-Bannitz, 2021	
	6 meses	n=13 Obesos	A: ~38 ± 8	A: ~42 ± 4 D: ~33 ± 3	-9	qPCR	-	A: -0.22 D: -0.59	0.86 0.66	0.77	-0.23	Ferraz-Bannitz, 2021	
	1 año	n=26 Obesos	A: ~42 ± 12 D: ~43 ± 12	A: ~46 ± 6 D: ~31 ± 6	-15	qPCR	A: 1.00 D: 0	-	-	0.00	-1.00	Jurets, 2017	
	2 años	n=22 Obesos	A: ~49 ± 8 D: ~53 ± 8	A: ~43 ± 5 D: ~30 ± 5	-13	qPCR	A: 0.01695 D: 0.0006	-	-	0.04	-0.96	Latorre, 2018	
	~2 años	n=25 Obesos	A: ~48 ± 10 D: ~51 ± 9	A: ~43 ± 5 D: ~29 ± 6	-14	qPCR	-	-	-	-	-0.96 ‡	Ortega, 2015	
	~2 años	n=8 Obesos n=20 Obesos	A: ~41 ± 11 A: ~46 ± 10	A: ~52 ± 7 D: ~34 ± 9 A: ~56 ± 7 D: ~39 ± 6	-18 -17	Microarreglos qPCR	-56.67 -6.56	-	-	-	-57.67 -7.56	González-Plaza, 2016	
	2 años	n=50 Obesos n=49 post-RYGB	A: ~43 ± 9 D: ~45±9	A: ~43 ± 5 D: ~29 ± 4	-14	Microarreglos	-	A: 4.86 D: 4.08	29.04 16.91	0.58	-0.42	Kerr, 2020	
	5 años	n=50 Obesos n=38 post-RYGB	A: ~ 43±9 D: ~47±10	A: ~43 ± 5 D: ~32 ± 6	-11	Microarreglos	-	A: 4.86 D: 3.92	29.04 15.14	0.52	-0.48	Kerr, 2020	
	NORMOPESOS VS OBESOS												
	Obesos como línea base	n=25 Obesos n=26 Normopesos	O: ~48 ± 10 N: ~45 ± 5	O: ~43 ± 5 N: ~24 ± 2	-	qPCR	-	-	-	-	0.66 ‡	Ortega, 2015	
Obesos como línea base	n=31 Obesos n=20 Normopesos	O: ~42 ± 12 N: ~43 ± 9	O: ~46 ± 6 N: ~23 ± 3	-	qPCR	O: 1.00 N: 0.17	-	-	0.17	-0.83	Jurets, 2017		

RYGB: cirugía bariátrica Roux-en-Y; IMC: índice de masa corporal; ΔIMC: pérdida de IMC; A: antes de cirugía RYGB; D: después de cirugía RYGB (post-RYGB); O: obesos; N: normopesos

‡: Valor reportado de ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1] en el artículo

Si <0 la expresión disminuye post-RYGB (comparado con obesos sin RYGB)
Si <0 la expresión aumenta post-RYGB (comparado con obesos sin RYGB)

Si <0, la expresión es menor en normopesos (comparado con obesos)
Si <0, la expresión es mayor en normopesos (comparado con obesos)

Gen	Tiempo	Pacientes (obesos y post-RYGB)	Edad (años)	IMC (kg/m ²)	ΔIMC	Método	Razón de cambio		Razón de cambio		Referencia	
							["post-RYGB" o "normopesos"/obesos] o log2 reportado	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]	["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1]		
ANTES Y DESPUÉS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA												
TNFα	90-120 minutos	n= 17 Obesos	O: ~ 46 ± 10	O: ~45 ± 3	-	qPCR	Reportado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos] 1.86	Log2 -	Calculado Conversión del logaritmo -	Calculado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos] -	Calculado ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1] 0.86	Ortega, 2016
	1 mes	n=11 Obesos	A: ~55 ± 9	A: ~37 ± 4 D: ~33 ± 3	-4	qPCR	0.85	-	-	-	-0.15	Katsogiannos, 2019
	3 meses	n=13 Obesos	A: ~38 ± 8	A: ~42 ± 4 D: ~36 ± 5	-6	qPCR	-	A: -0.34 D: -1.82	0.79 0.28	0.36	-0.64	Ferraz-Bannitz, 2021
	6 meses	n=13 Obesos	A: ~38 ± 8	A: ~42 ± 4 D: ~33 ± 3	-9	qPCR	-	A: -0.34 D: -2.57	0.79 0.17	0.21	-0.79	Ferraz-Bannitz, 2021
	1 año	n=26 Obesos	A: ~42 ± 12 D: ~43 ± 12	A: ~46 ± 6 D: ~31 ± 6	-15	qPCR	A: 1.00 D: 2.72	-	-	2.72	1.72	Jurets, 2017
	2 años	n=22 Obesos	A: ~49 ± 8 D: ~53 ± 8	A: ~43 ± 5 D: ~30 ± 5	-13	qPCR	A: 0.00320 D: 0.00074	-	-	0.23	-0.77	Latorre, 2018
	~2 años	n=8; Obesos; BAJO-RI	A: ~39 ± 13	A: ~49 ± 5 D: ~32 ± 6	-17	Microarreglos	-3.64	-	-	-	-4.64	González-Plaza, 2018
		n=8; Obesos; ALTO-RI	A: ~43 ± 11	A: ~52 ± 7 D: ~37 ± 3	-16	Microarreglos	-4.82	-	-	-	-5.82	
		n=20; Obesos; BAJO-RI	A: 45 ± 13	A: ~57 ± 9 D: ~39 ± 9	-18	qPCR	-1.91	-	-	-	-2.91	
		n=20; Obesos; ALTO-RI	A: ~47 ± 9	A: ~55 ± 6 D: ~38 ± 6	-17	qPCR	-2.27	-	-	-	-3.27	
	~2 años	n=8 Obesos	A: ~41 ± 11	A: ~52 ± 7 D: ~34 ± 9	-18	Microarreglos	-3.75	-	-	-	-4.75	González-Plaza, 2016
		n=20 Obesos	A: ~46 ± 10	A: ~56 ± 7 D: ~39 ± 6	-17	qPCR	-1.88	-	-	-	-2.88	
	~2 años	n=25 Obesos	A: ~48 ± 10 D: ~51 ± 9	A: ~43 ± 5 D: ~29 ± 6	-14	qPCR	-	-	-	-	-0.75 ‡	Ortega, 2015
	NORMOPESOS VS OBESOS											
Obesos como línea base	n=25 Obesos n=26 Normopesos	O: ~48 ± 10 N: ~45 ± 5	O: ~43 ± 5 N: ~24 ± 2	-	qPCR	-	-	-	-	0.18 ‡	Ortega, 2015	
Obesos como línea base	n=31 Obesos n=20 Normopesos	O: ~42 ± 12 N: ~43 ± 9	O: ~46 ± 6 N: ~23 ± 3	-	qPCR	O: 1.00 N: 0.92	-	-	0.92	-0.08	Jurets, 2017	

RYGB: cirugía bariátrica Roux-en-Y; IMC: índice de masa corporal; ΔIMC: pérdida de IMC; A: antes de cirugía RYGB; D: después de cirugía RYGB (post-RYGB); O: obesos; N: normopesos
‡: Valor reportado de ["post-RYGB" o "normopesos"/obesos]-1] en el artículo

Si <0 la expresión disminuye post-RYGB (comparado con obesos sin RYGB)
Si <0 la expresión aumenta post-RYGB (comparado con obesos sin RYGB)

Si <0, la expresión es menor en normopesos (comparado con obesos)
Si <0, la expresión es mayor en normopesos (comparado con obesos)

6. Discusión

Esta revisión tuvo como principal objetivo encontrar genes expresados diferencialmente en el TAS entre post-CB vs obesos. Además, compararlos contra genes que hayan modificado su expresión entre normopeso vs obesos. Posteriormente, estos genes se clasificaron según la vía metabólica en la que ejercen su función. De tal forma, la intersección de los genes entre obesos/post-RYGB y normopeso/obesos, son genes que se modulan en la pérdida y ganancia de peso, respectivamente. Por lo tanto, es posible saber las rutas metabólicas que se modulan al establecerse la obesidad y que posiblemente se puedan revertir después de la CB.

A continuación, se describen la función los genes comunes que se encontraron expresados diferencialmente en obesos/post-CB y normopeso/obesos, clasificados por las vías metabólicas en las que ejercen su función. También, se presentan los gráficos de la modulación de la expresión de dichos genes, presentando el cambio de expresión de normopeso a obesos y posteriormente, de post-RYGB a diferentes tiempos, con el fin de saber si la CB revierte la expresión de los genes comparando normopeso a obesos y de obesos a post-CB.

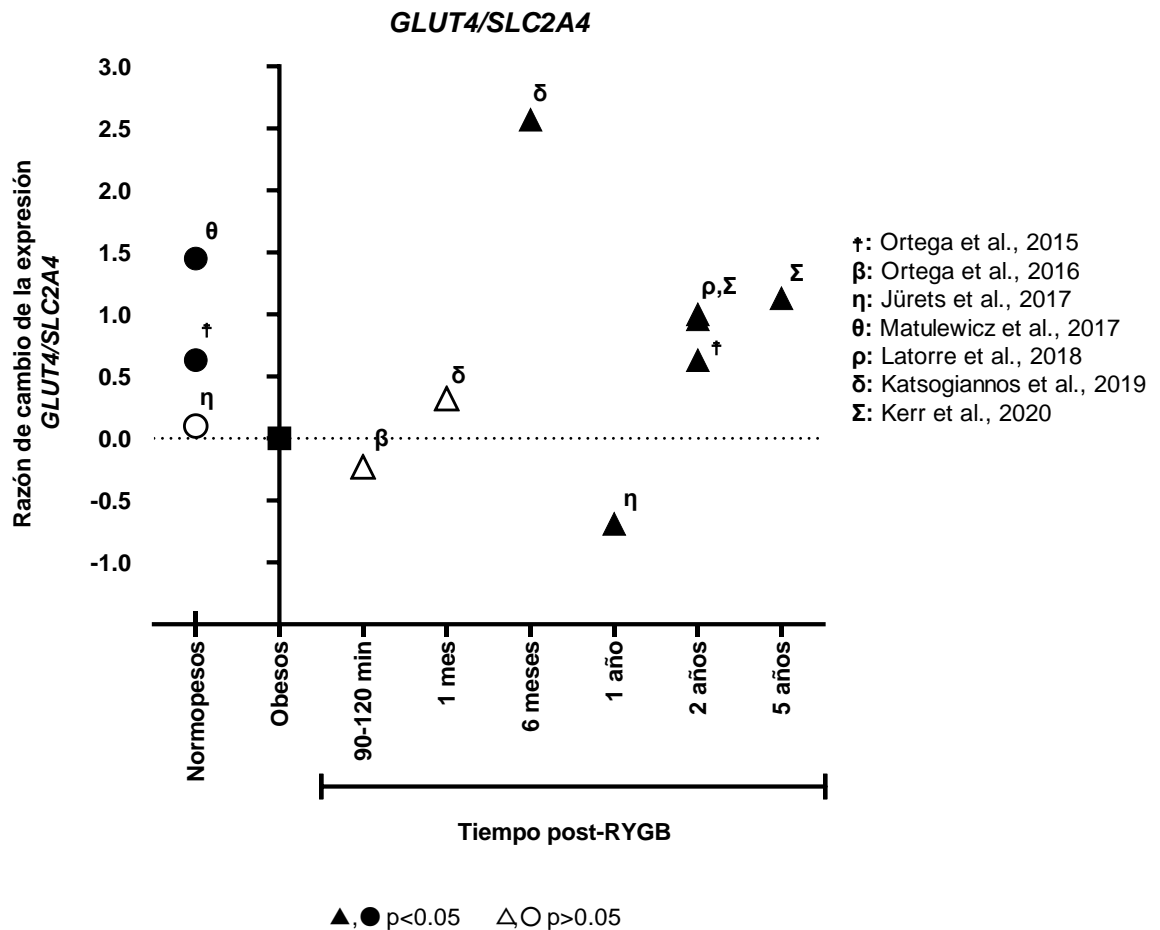
6.1 Expresión de genes implicados en metabolismo de glucosa

6.1.1 Transportador de glucosa 4 (*GLUT4*) o transportador de soluto familia 2 miembro 4 (*SLC2A4*)

El transportador de glucosa *GLUT4*, también denominado *SLC2A4* es un gen codificante clave para la recepción de glucosa mediada por insulina. La subexpresión de *GLUT4* en tejido adiposo favorece la sensibilidad a la insulina; sin embargo, una baja en la expresión es característico en obesidad (revisado por Eissing et al., 2013; Kraus et al., 2014; Poletto et al., 2015).

En la gráfica 1, se observa que la expresión de *GLUT4* en normopeso es mayor que en obesos (Jürets et al., 2017; Matulewicz et al., 2017; Ortega et al., 2015a). A 1 año post-RYGB, *GLUT4* se subexpresa en TAS (Jürets et al., 2017). Mientras que a 1, 6 meses, 2 y 5 años post-RYGB la expresión de *GLUT4* aumentó, observando una mayor expresión a los 6 meses a razón de ~3 (Katsogiannos et al., 2019; Latorre et al., 2018; Ortega et al., 2015b). Sin embargo, sólo un estudio al año post-RYGB mostró subexpresión del gen (Jürets et al., 2017). Mientras que a los 90-120 min post-RYGB no mostró diferencia significativa en la expresión (Tabla 5).

Por lo tanto, *GLUT4* está regulado a la baja en obesidad, lo que implica que podría desarrollar RI e intolerancia a la glucosa, debido a una deficiencia en la vía de señalización para la translocación de *GLUT4* en la membrana plasmática, disminuyendo el transporte de glucosa al citosol. Esto provocaría que no se activen las vías del metabolismo de glucosa, por lo que habría mayor presencia de glucosa en sangre (revisado por A. Li et al., 2017; Ortiz-Vilchis, 2017). Interesantemente, por efecto de CB se observa que se revierte la expresión de *GLUT4* (aumenta), lo que podría favorecer la translocación de *GLUT4*.



Gráfica 1 . Cambio en la expresión de *GLUT4/SLC2A4* en normopesos, obesos y después de cirugía bariátrica RYGB a diferentes tiempos.

Nota: Razón de cambio dada por [(“post-RYGB” o “normopesos” / “obesos”)-1].

6.1.2 Sustrato receptor de insulina 1 (*IRS-1*)

El gen *IRS-1* estimula el transporte de glucosa en músculo y tejido adiposo junto con *IRS-2*. En obesidad, *IRS-1* disminuye su expresión en tejido adiposo, reduciendo la captación de glucosa mediada por insulina, lo que implica un mayor riesgo de RI (revisado por Man et al., 2020; Thirone et al., 2006). Por lo tanto, una disminución en la expresión de *IRS-1* reduciría la capacidad de captar glucosa a través de la insulina, lo que disminuye la sensibilidad a la insulina. En ratones *IRS*

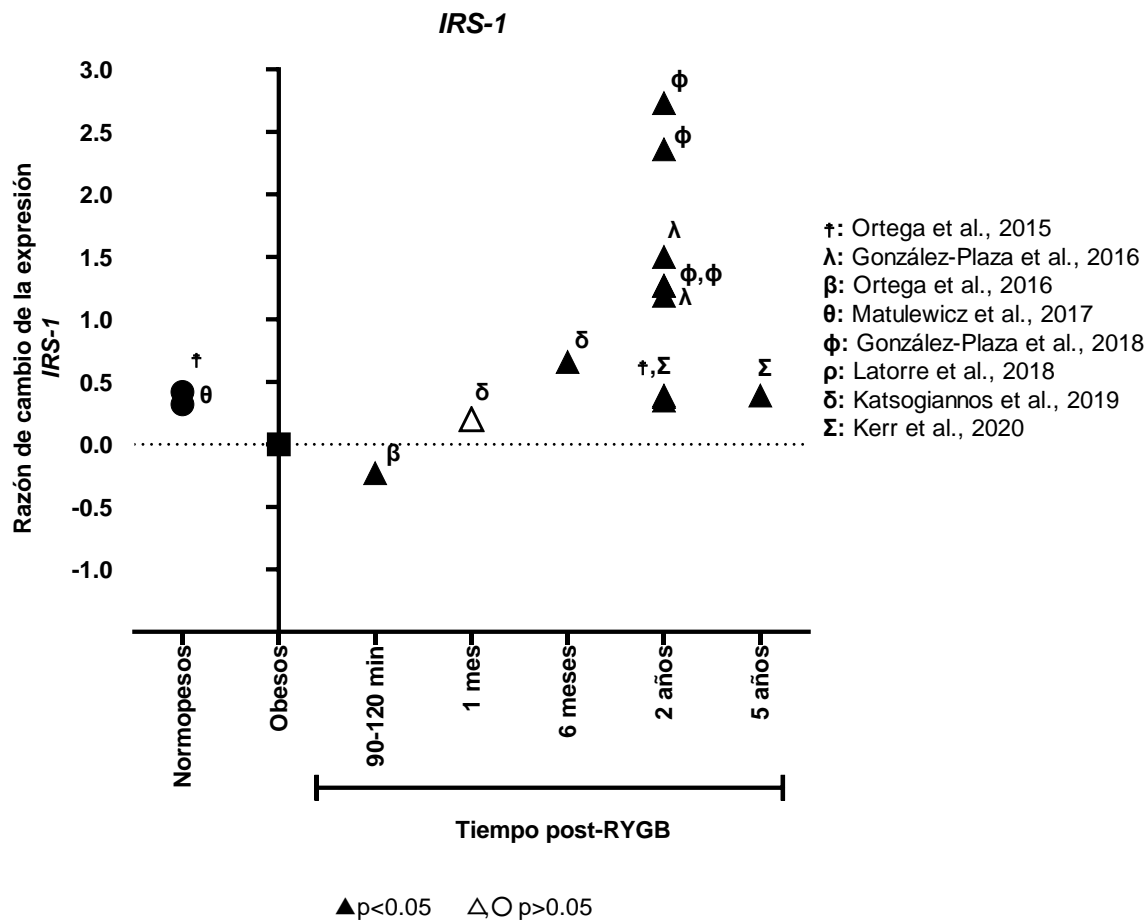
knockout, se observó RI sin desarrollo hacia DT2, pero si mayor concentración de insulina en sangre, hipertensión e hiperlipidemia (Kovacs et al., 2003).

En la gráfica 2, se observó que sujetos normopeso presentan una mayor expresión de *IRS-1* y que en obesos *IRS-1* disminuye su expresión (Matulewicz et al., 2017; Ortega et al., 2015). A los 90-120 min post-RYGB, *IRS-1* estaba subexpresado diferencialmente (Ortega et al., 2016); sin embargo, este tiempo post-RYGB es muy corto y el sujeto sigue siendo obeso. Sin embargo, después de 6 meses, 2 y 5 años post-RYGB, el gen aumentó su expresión a niveles comparables o mayores a los de normopeso (González-Plaza et al., 2016, 2018; Katsogiannos et al., 2019; Latorre et al., 2018; Ortega et al., 2015) (Tabla 5). Mientras que a un mes post-RYGB el aumento en la expresión de *IRS-1* no fue significativo (Katsogiannos et al., 2019) (Tabla 5).

En un estado proinflamatorio inducido por obesidad, la fosforilación de una proteína cinasa (IKK) induce la inhibición de la vía de transducción de insulina, provocando menor translocación de *GLUT4*, disminuyendo a su vez la captación de glucosa, por lo que se induce un estado de hiperinsulemia y RI (Fernando Carrasco et al., 2013).

Finalmente, en obesidad *IRS-1* disminuye su expresión (Matulewicz et al., 2017; Ortega et al., 2015a) (Tabla 5). Lo cual podría estar regularizando las vías de señalización de insulina post-RYGB y podría estar favoreciendo así la captación de glucosa.

Por lo tanto, la RYGB revierte la expresión de *IRS-1*, aumentándola, lo que podría explicar que la mejora en la señalización de insulina, ayuda a una mejora en la resistencia a la insulina y a DT2, lo cual se observa a los pocos meses post-RYGB.



Gráfica 2. Cambio en la expresión de *IRS-1* en normopesos, obesos y después de cirugía bariátrica RYGB a diferentes tiempos.

Nota: Razón de cambio dada por [(“post-RYGB” o “control” / ”obesos”)-1].

6.2 Expresión de genes implicados en lipogénesis

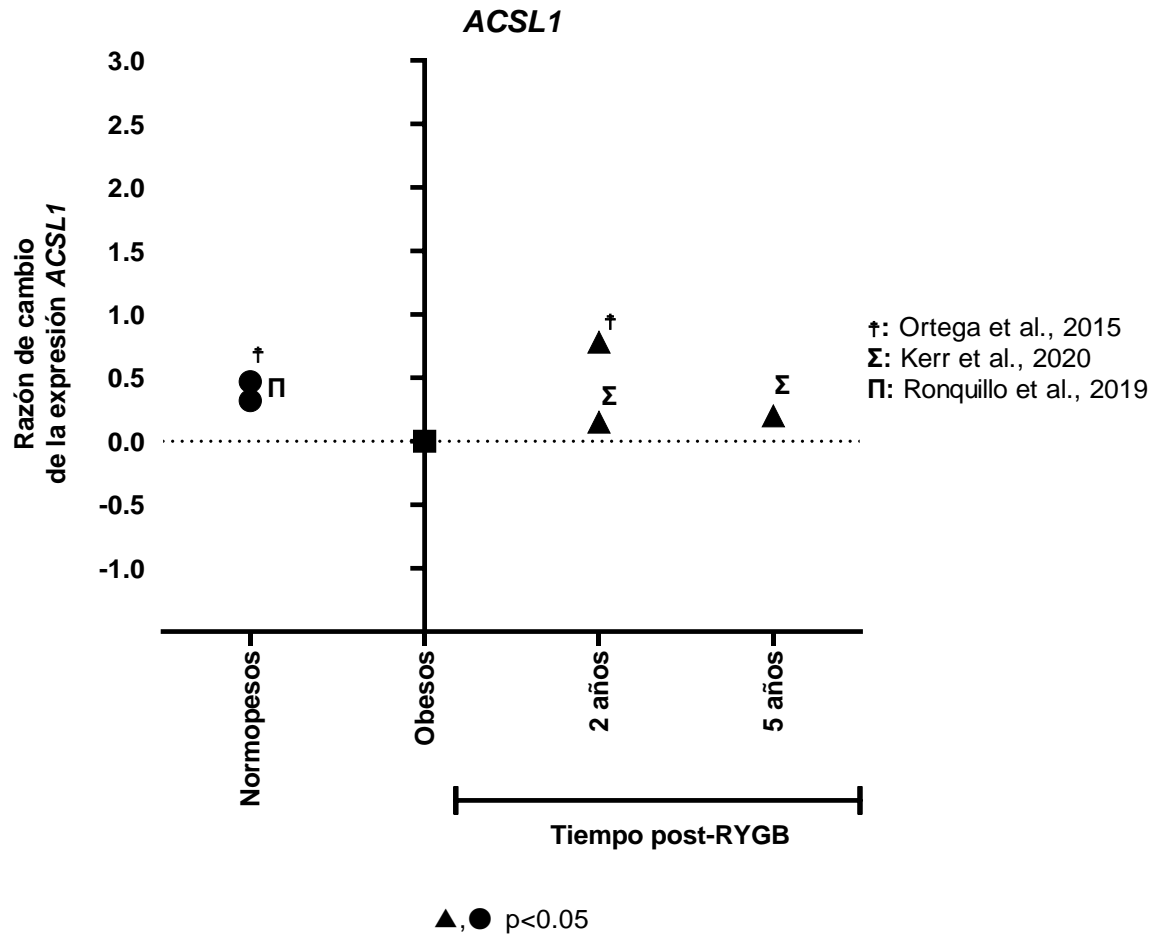
6.2.1 Acil-CoA sintetasa de cadena larga (*ACSL1*)

ACSL1 corresponde a un gen esencial en la captación intracelular de AG, diferenciación de adipocitos y beta-oxidación (revisado por Li et al., 2020; Zhao et al., 2020). La proteína *ACSL1* se localiza principalmente en la membrana mitocondrial externa de músculo, hígado y corazón, participando en la formación de

acil-CoA a partir de AG de cadena larga. Los acil-CoA formados a partir de *ACSL1*, están implicados en la beta-oxidación de AG (revisado por Young et al., 2019).

Un incremento en la expresión de *ACSL1*, se asocia con mayor acumulación de lípidos en adipocitos y mayor sensibilidad a la insulina (revisado por Zhao et al., 2020). Un modelo de células hepáticas humanas *in vitro* mostró que a mayor expresión de *ACSL1* aumenta el nivel de triglicéridos (Li et al., 2020). Por el contrario, menor actividad de *ACSL1*, y por tanto menor metabolismo de AG de cadena larga, implican menor producción de lipoproteínas de baja densidad en hígado y desarrollo de la enfermedad de hígado graso, así como menor capacidad termogénica en TA pardo (revisado por Lobo et al., 2009).

ACSL1 está sobreexpresado en normopeso y baja su expresión en obesos. A diferentes tiempos post-RYGB (2 y 5 años) se observa un aumento en la expresión comparado a obesos (Gráfica 3) (Tabla 5) (Kerr et al., 2020; Ortega et al., 2015a), indicando que la CB revierte los niveles de expresión. Este análisis es consistente con lo reportado en un estudio realizado a partir de ratas obesas con dieta alta en grasas, donde se observó una reducción a nivel de proteína de *ACSL1* y mayor incremento en peso (Joo et al., 2011) Por lo tanto, un aumento en la expresión de *ACSL1* post-RYGB reduce el riesgo de enfermedad del hígado graso por un incremento en el metabolismo de ácidos grasos hacia la beta-oxidación, un menor aumento de peso y mayor sensibilidad a la insulina. *ACSL1* según lo observado en la gráfica 3, parece revertir su expresión post-RYGB.



Gráfica 3. Cambio en la expresión de *ACSL1* en normopesos, obesos y después de cirugía bariátrica RYGB a diferentes tiempos.

Nota: Razón de cambio dada por [(“post-RYGB” o “control” / “obesos”)-1]

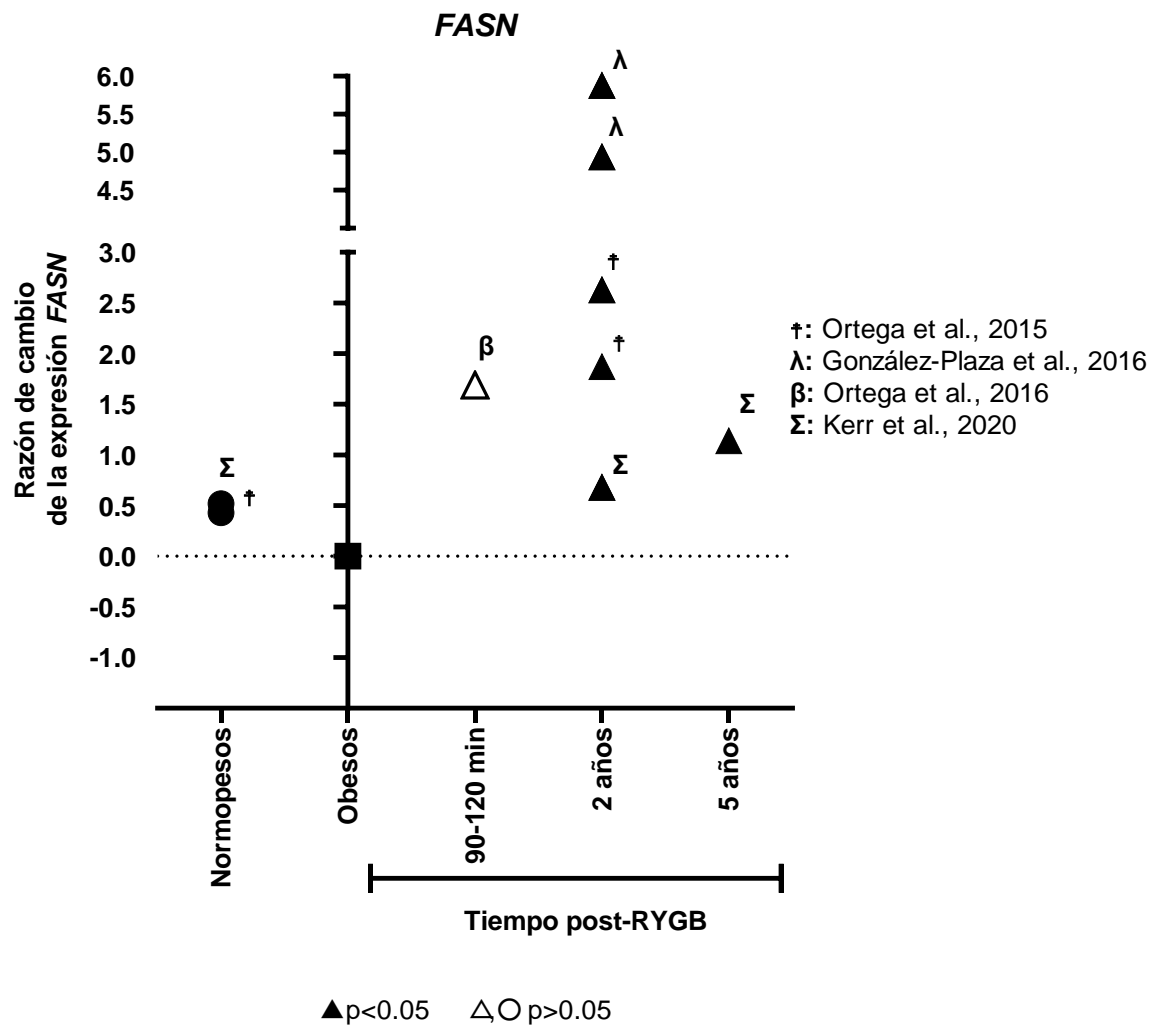
6.2.2 *FASN*

La ácido graso sintasa (*FASN*) es un complejo enzimático clave para lipogénesis, que cataliza la síntesis de ácidos grasos de cadena larga (palmitato) a partir de acetil-CoA y malonil-CoA en presencia de NADPH, por lo que está implicada en la homeostasis energética (revisado por Long et al., 2015). En una ingesta rica en carbohidratos, la lipogénesis (en hígado y TA) se altera por un aumento de glucosa e insulina en sangre. Sin embargo, una dieta alta en grasas disminuye la lipogénesis y la expresión de genes lipogénicos (revisado por Song et al., 2018).

Se ha reportado que la expresión de genes implicados en la síntesis de AG es menor en obesos. Sin embargo, se espera que en algún momento el obeso presente mayor lipogénesis, y mediante un proceso adaptativo tardío el proceso de síntesis de AG disminuiría para evitar la hipertrofia del adipocito (Auguet et al., 2014). Por otra parte, un estudio de marcadores inflamatorios en TAS observó una disminución en la expresión de genes relacionados con sensibilidad a la insulina (*GLUT4*, *ADIPOQ*) y lipogénesis (*FASN*), por lo que un en la expresión de *FASN* podría asociarse con la disminución de la inflamación en obesos por efecto de RYGB (Kursawe et al., 2016).

En la gráfica 4, la expresión de *FASN* es mayor en normopesos y disminuye en los obesos; posteriormente, a diferentes tiempos post-RYGB (90-120 min, 2 años y 5 años) la expresión aumenta otra vez (Tabla 5).

De acuerdo a lo observado en la gráfica 4, el gen lipogénico *FASN* revierte su expresión post-RYGB a valores mayores que en normopesos, lo que implicaría menor riesgo de RI e inflamación. Por otra parte, a los 2 años diversos estudios mostraron diferentes niveles de sobreexpresión del gen (RC entre 1 y 6 veces), pero a los 5 años post-RYGB un estudio mostró un RC de 1.20, lo que podría mostrar evidencia del proceso adaptativo tardío para disminuir la lipogénesis propuesta anteriormente por Auguet et al., 2014. Por lo tanto, la CB revierte la expresión de *FASN* aumentándola después de CB.



Gráfica 4. Comparación de la expresión de *FASN* en normopesos, obesos y después de cirugía bariátrica RYGB a diferentes tiempos.

Nota: Razón de cambio dada por [(“post-RYGB” o “control” / “obesos”)-1].

6.3. Expresión de genes implicados en adipogénesis

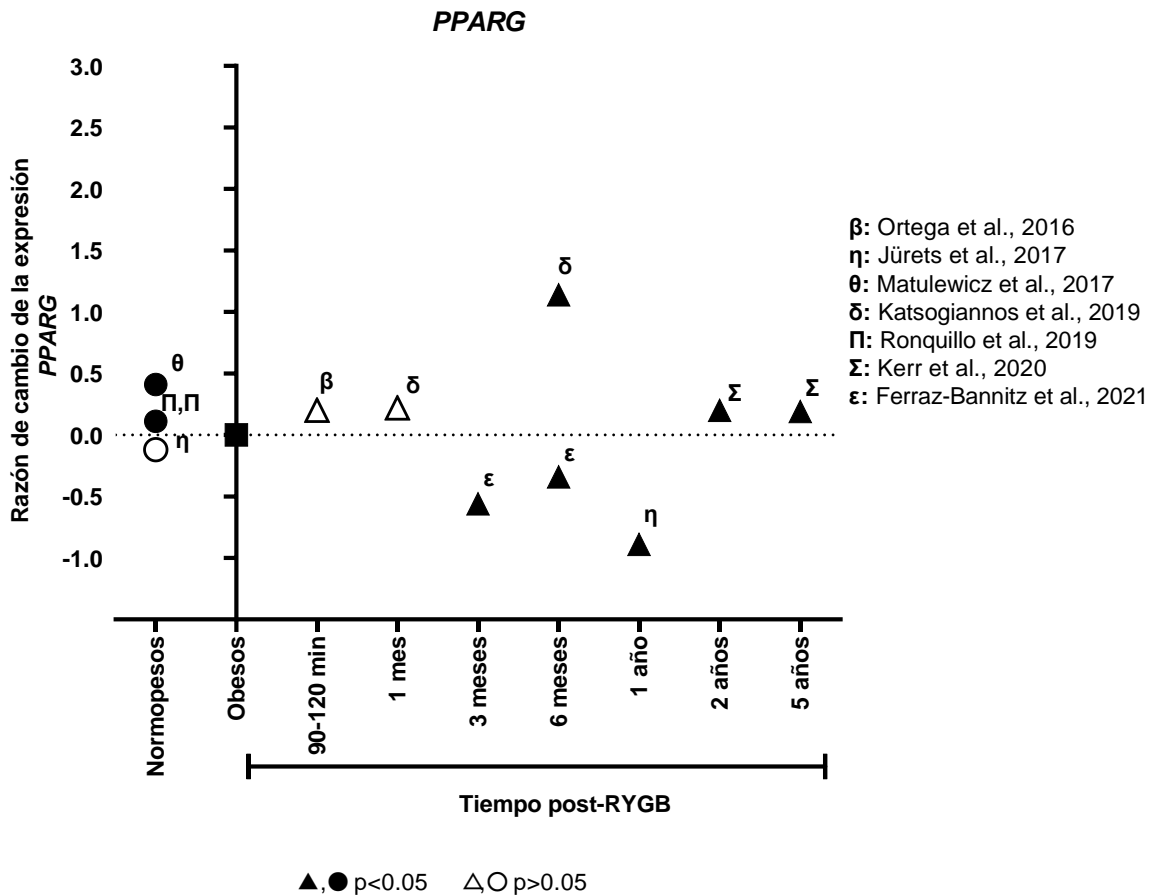
6.3.1 Receptor activado por proliferador de peroxisomas gamma (*PPARG*)

El receptor activado por proliferador de peroxisomas gamma (*PPARG*) se expresa principalmente en TA. La activación de *PPARG* se asocia con la diferenciación terminal del preadipocito, absorción y oxidación de AG. Así mismo, permite regular el almacenamiento de lípidos en el adipocito, la hipertrofia y la secreción de adiponectina (revisado por Berger et al., 2015). El gen aumenta su expresión en obesidad, junto con el incremento de adipogénesis e induce la expresión de otros genes implicados en el metabolismo de lípidos como: *FABP2*, *FABP3*, *ACLY*, *SCD1*, *SCD2* y *FASN* (revisado por Ferraz-Bannitz, et al., 2021; Zhao et al., 2020).

PPARG se observó subexpresado en normopeso comparado con obesos (Jürets et al., 2017; Ronquillo et al., 2019), pero también se reporta sobreexpresado en normopeso (Matulewicz et al., 2017) (Gráfica 5). Lo cual es contrario a lo reportado anteriormente, donde la expresión del gen aumenta en obesidad y menor en sujetos control (Landgraf et al., 2020; Zhao et al., 2020).

Después de la CB, a los 90-120 min y 1 mes post-RYGB *PPARG* se sobreexpresa en TAS. Mientras que después de 3, 6 meses hasta 1 año post-RYGB el gen disminuye su expresión. Sin embargo, en otro artículo a los 6 meses post-RYGB se informó a *PPARG* sobreexpresado (Tabla 2). En 3 y 6 meses donde *PPARG* se reguló a la baja, la población de estudio fue ~17 años menor que en el otro estudio donde el gen se sobreexpreso después de 6 meses.. Por lo que la edad podría influir en la expresión post-RYGB a corto plazo, o bien el nivel hormonales, ya que la expresión de *PPARG* podría estar regulada por el nivel de estrógenos en TAS abdominal (Lundholm et al., 2008). Por lo que se necesitan realizar más estudios a este tiempo que confirme la expresión de *PPARG*.

Por otra parte, a los 2 y 5 años post-RYGB, se observó que la expresión de *PPARG* aumentó comparado con tiempos previos post-RYGB y un poco más que obesos. Por lo tanto, para este gen no se puede concluir que la CB revierte la expresión a niveles controles.



Gráfica 5 . Cambio en la expresión de *PPARG* en normopesos, obesos y después de cirugía bariátrica RYGB a diferentes tiempos.

Nota: Razón de cambio dada por [(“post-RYGB” o “control” / “obesos”)-1].

6.4 Expresión de genes implicados en lipólisis

6.4.1 Aquaporina 9 (*AQP9*)

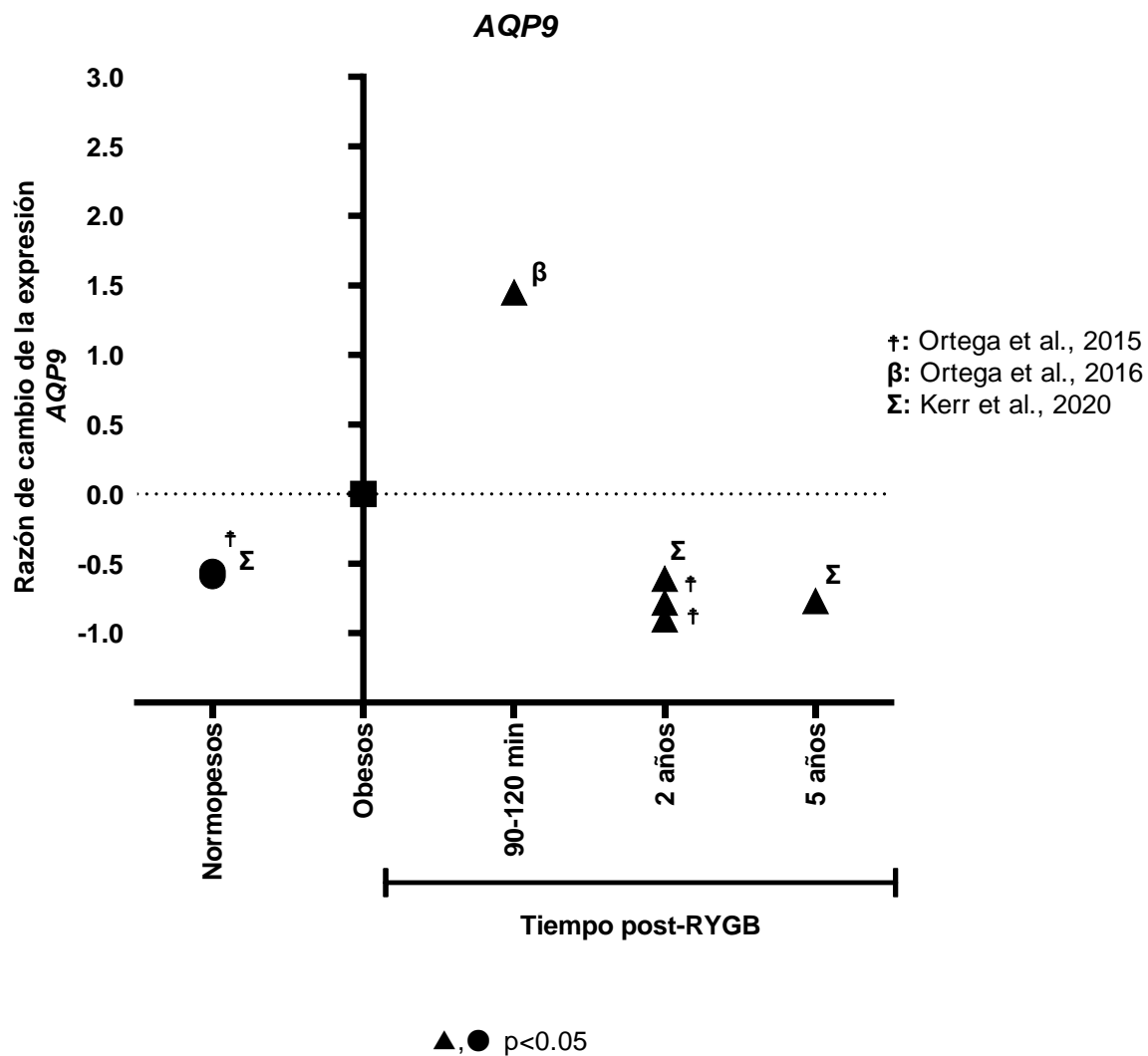
La aquaporina-9 (*AQP9*) forma parte de la familia de las aquaporinas que permiten el transporte de agua, glicerol y urea a través de la membrana plasmática. El control de la entrada y salida de glicerol (clave para la síntesis de TG) en hígado y tejido

adiposo es importante, puesto que una desregulación de dicho transporte se asocia con obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad del hígado graso, a pesar de que sólo se haya reportado una asociación con obesidad para miembros de esta familia como *AQP3* y *AQP7* (revisado por Méndez-Giménez et al., 2017). Por otra parte, la investigación sobre *AQP9* actual va dirigida hacia la gluconeogénesis hepática y la esteatosis hepática. Una expresión disminuida en *AQP9* en hígado de obesos con DT2 aumenta la permeabilidad del glicerol hacia hígado, desencadenando esteatosis hepática (Rodríguez et al., 2014). Sin embargo, se requiere más investigación sobre *AQP9* y su función en TAS.

Los resultados obtenidos de *AQP9* de los diferentes artículos seleccionados en este proyecto se plasmaron en gráfica 6, donde se observó que los niveles de expresión de este gen son menores en normopeso comparados con obesos y post-RYGB (2 y 5 años) se reduce la expresión de este gen a niveles similares que los normopeso (Tabla 5). A 90-120 min, el resultado de expresión de *AQP9* no fue significativo (Tabla 5).

Nuestro análisis coincide con lo publicado anteriormente, donde *AQP9* está sobreexpresado en obesidad y que podría estar alterando el transporte de glicerol en la membrana plasmática del adipocito (Méndez-Giménez et al., 2014), lo que conlleva a resistencia a la insulina y enfermedad del hígado graso.

Según lo observado en gráfica 6, tanto en normopeso como después de CB, *AQP9* se reguló a la baja, lo que podría indicar que en ambas categorías el transporte de glicerol se regula adecuadamente y que la CB revierte los niveles de expresión de *AQP9* al disminuirla a niveles similares que los normopeso.



Gráfica 6. Cambio en la expresión de *AQP9* en normopesos, obesos y después de cirugía bariátrica RYGB a diferentes tiempos.

Nota: Razón de cambio dada por [(“post-RYGB” o “control” / “obesos”)-1]

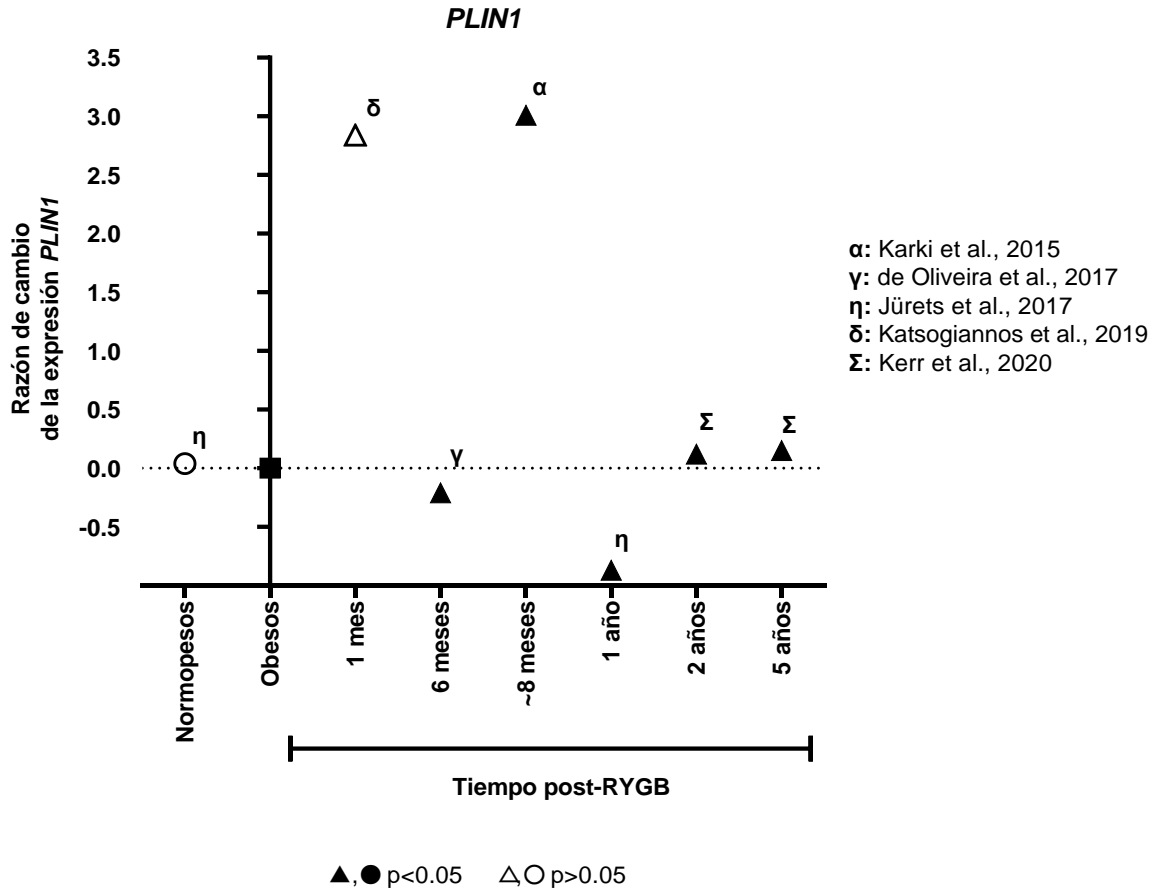
6.4.2 Perilipina 1 (*PLIN1*)

La perilipina 1 es un gen codificante clave en la regulación metabólica de triglicéridos, al proteger la vacuola lipídica de la hidrólisis de la lipasa sensible a hormonas (HSL), donde un estímulo lipolítico provoca la fosforilación de la perilipina

1 (proteína) en el adipocito (Bialesova et al., 2017). En obesidad hay menor expresión de perilipina, además, al medir la expresión génica de *PLIN1* en TA, se observó menor expresión en obesos que en normopesos (Ray et al., 2009).

En la gráfica 7, la expresión de *PLIN1* entre normopesos y obesos es muy similar. Mientras que al primer mes post-RYGB, *PLIN1* se reguló al alza ~3 veces más que en obesidad, pero a los 6 meses y 1 año post-RYGB se reguló a la baja, observando una menor expresión a 1 año (Tabla 5). Posteriormente, la expresión de *PLIN1* a los 2 y 5 años es muy similar a la de normopeso. Sin embargo, a los 8±5 meses post-RYGB, también se reporta una regulación al alza 3 veces mayor (Tabla 5).

Por lo que este análisis de expresión de *PLIN1* nos indica que no hay una gran diferencia de expresión entre normopesos y obesos y que posterior a la CB pareciera que a corto plazo, la expresión de *PLIN1* aumenta, pero posteriormente disminuye a niveles semejantes de normopeso y obesos.



Gráfica 7. Cambio en la expresión de *PLIN1* en normopesos, obesos y después de cirugía bariátrica RYGB a diferentes tiempos.

Nota: Razón de cambio dada por [(“post-RYGB” o “control” / “obesos”)-1]

6.5 Expresión de genes implicados en función endocrina

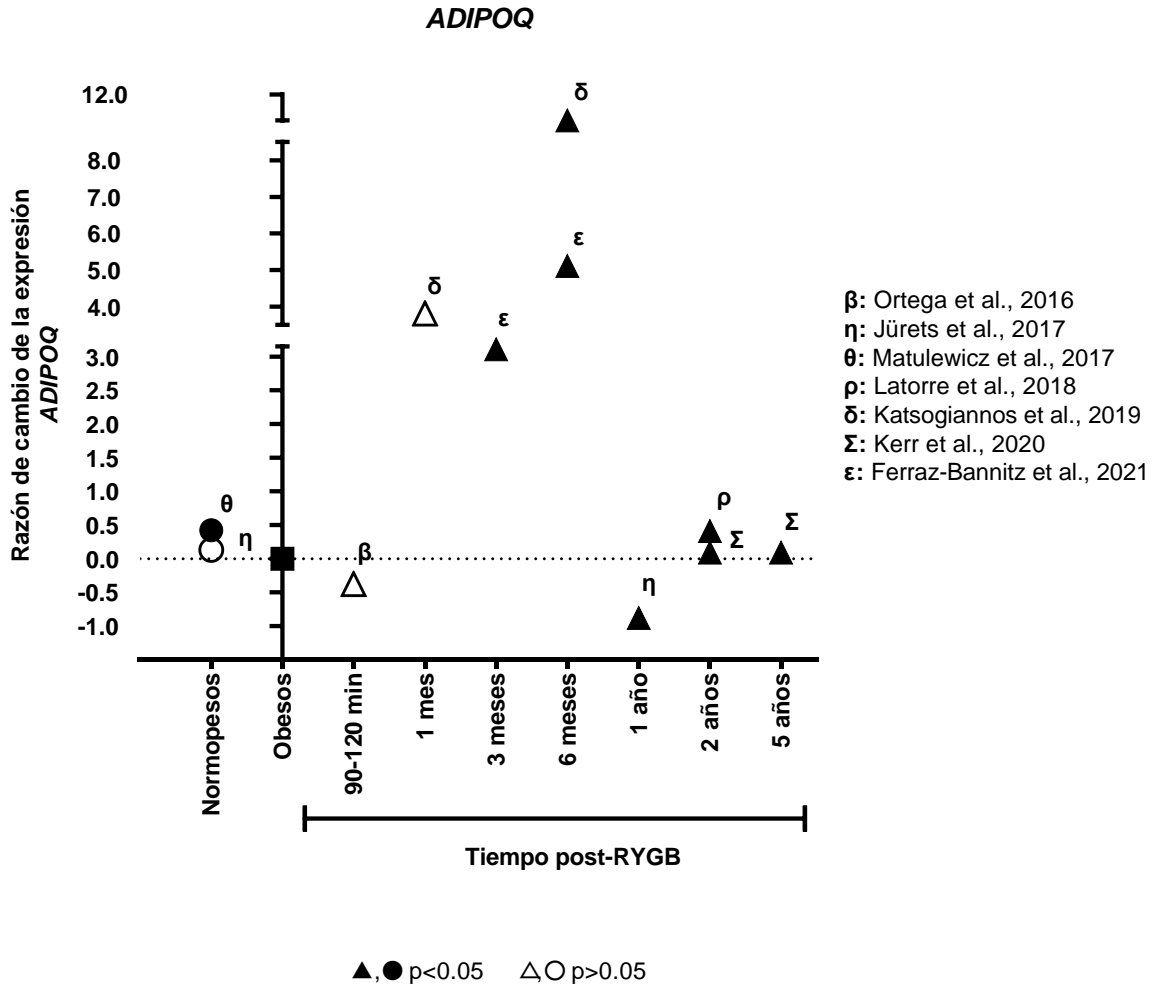
6.5.1 Adiponectina (*ADIPOQ*)

El gen adiponectina (*ADIPOQ*) está involucrado en procesos de lipogénesis, lipólisis, adipogénesis, homeostasis energética y procesos antiinflamatorios (revisado por Carbone et al., 2012; Depreester et al., 2018).

La expresión génica de *ADIPOQ* se correlaciona negativamente con obesidad. A niveles elevados en plasma, *ADIPOQ* reduce el riesgo de desarrollar DT2 y mejora la sensibilidad a la insulina (revisado por Kamohara et al., 2015).

En la gráfica 8, la expresión de *ADIPOQ* es un poco mayor en normopeso comparado con obesos (Jürets et al., 2017; Matulewicz et al., 2017) (Tabla 5). A 90-120 min post-RYGB, el cambio en la expresión del gen no fue significativo (Ortega et al., 2016). Posteriormente, la expresión de *ADIPOQ* aumenta en 3 y 6 meses, entre 4-8 veces, por efecto de CB (Tabla 5) (Ferraz-Bannitz, et al., 2021; Katsogiannos et al., 2019; Kerr et al., 2020; Latorre et al., 2018; Ortega et al., 2016). Sin embargo, sólo un estudio reportó que después de 1 año post-RYGB *ADIPOQ* disminuye su expresión, pero en este artículo sólo el 84% de las cirugías corresponde a RYGB, lo que podría justificar la discrepancia con los otros artículos donde el 100% de cirugías fue por RYGB (Jürets et al., 2017) (Tabla 5). Posteriormente, a los 2 y 5 años, la expresión de *ADIPOQ* disminuye, llegando a niveles similares que los de normopeso, siendo aún más elevada que la de los obesos (Tabla 5).

Por lo tanto, después de lo reportado por los artículos seleccionados para este proyecto, *ADIPOQ* disminuye su expresión en obesidad y se revierte su expresión aumentándola a tiempos de 2-y 5 post-CB, lo que implicaría una disminución de la inflamación, mayor sensibilidad a la insulina y una posible reversión de DT2.



Gráfica 8. Cambio en la expresión de *ADIPOQ* en normopesos, obesos y después de cirugía bariátrica RYGB a diferentes tiempos.

Nota: Razón de cambio dada por [(“post-RYGB” o “control” / “obesos”)-1].

6.6 Expresión de genes implicados en inflamación

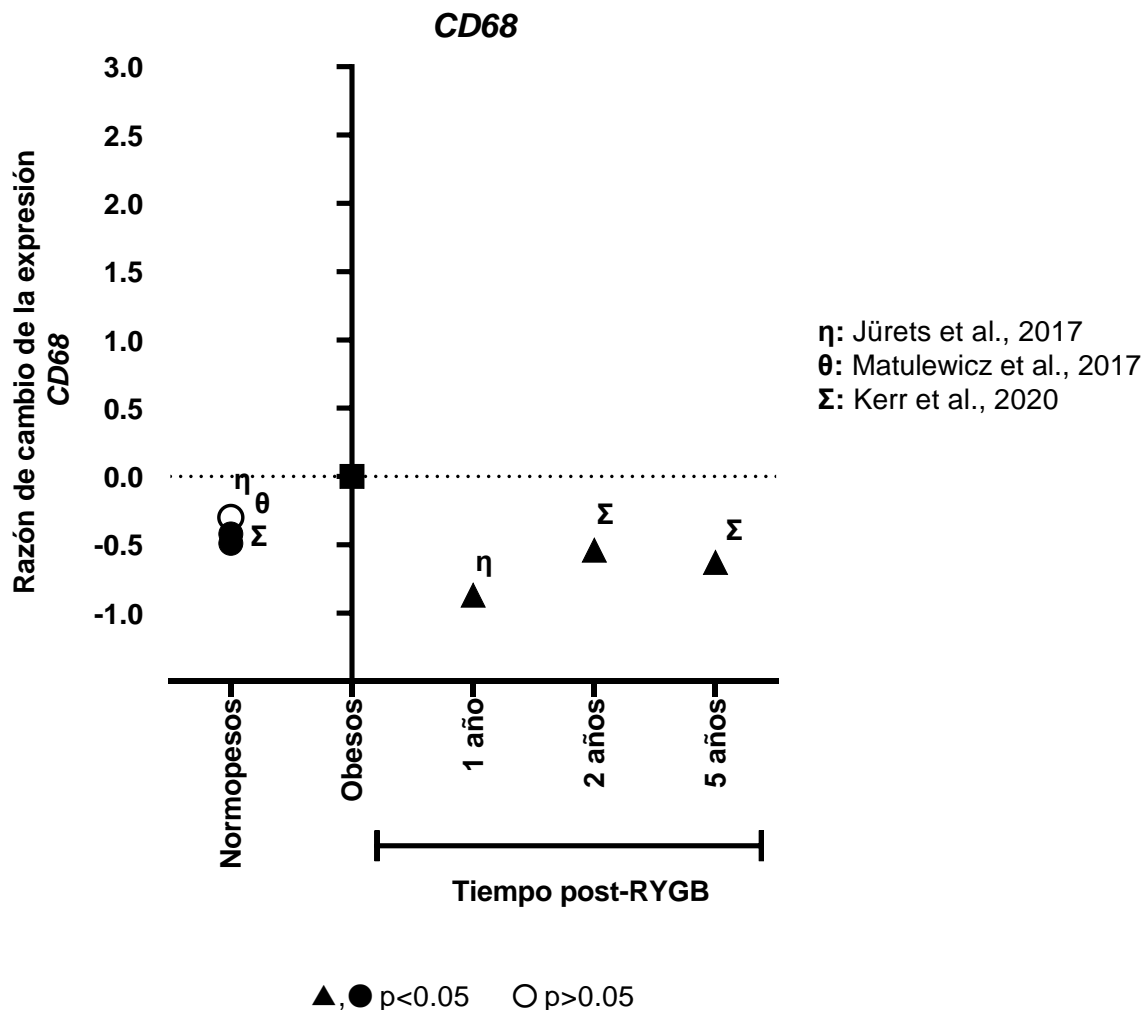
6.6.1 Antígeno CD68 (*CD68*)

CD68 se ubica principalmente en la fracción vascular estromal de TA. Es un marcador de macrófagos que se correlaciona positivamente con un mayor volumen

de los adipocitos y mayor porcentaje de grasa, por lo tanto, obesidad. Un aumento de la expresión de *CD68* se asocia con infiltración de macrófagos a TA y con mayor secreción de citocinas inflamatorias como *TNF α* e *IL-6* (revisado por Guebre-Egziabher et al., 2013).

En la gráfica 9, se observa que en sujetos con normopeso, la expresión de *CD68* disminuye siendo mayor en obesos *CD68* (Jürets et al., 2017; Kerr et al., 2020; Matulewicz et al., 2017) (Tabla 5) .Después de 1, 2 y 5 años post-RYGB, *ADIPOQ* disminuye su expresión a niveles por debajo que los normopeso (Jürets et al., 2017; Kerr et al., 2020) (Tabla 5).

Por tanto, la cirugía RYGB revierte la expresión de *CD68*, disminuyéndola, lo que sugiere que la inflamación e infiltración de macrófagos a TA disminuiría, mejorando así la funcionalidad del TAS.



Gráfica 9. Comparación de la expresión de *CD68* en obesos, normopesos y después de cirugía bariátrica a diferentes tiempos.

Nota: Razón de cambio dada por [(“post-RYGB” o “control” / “obesos”)-1].

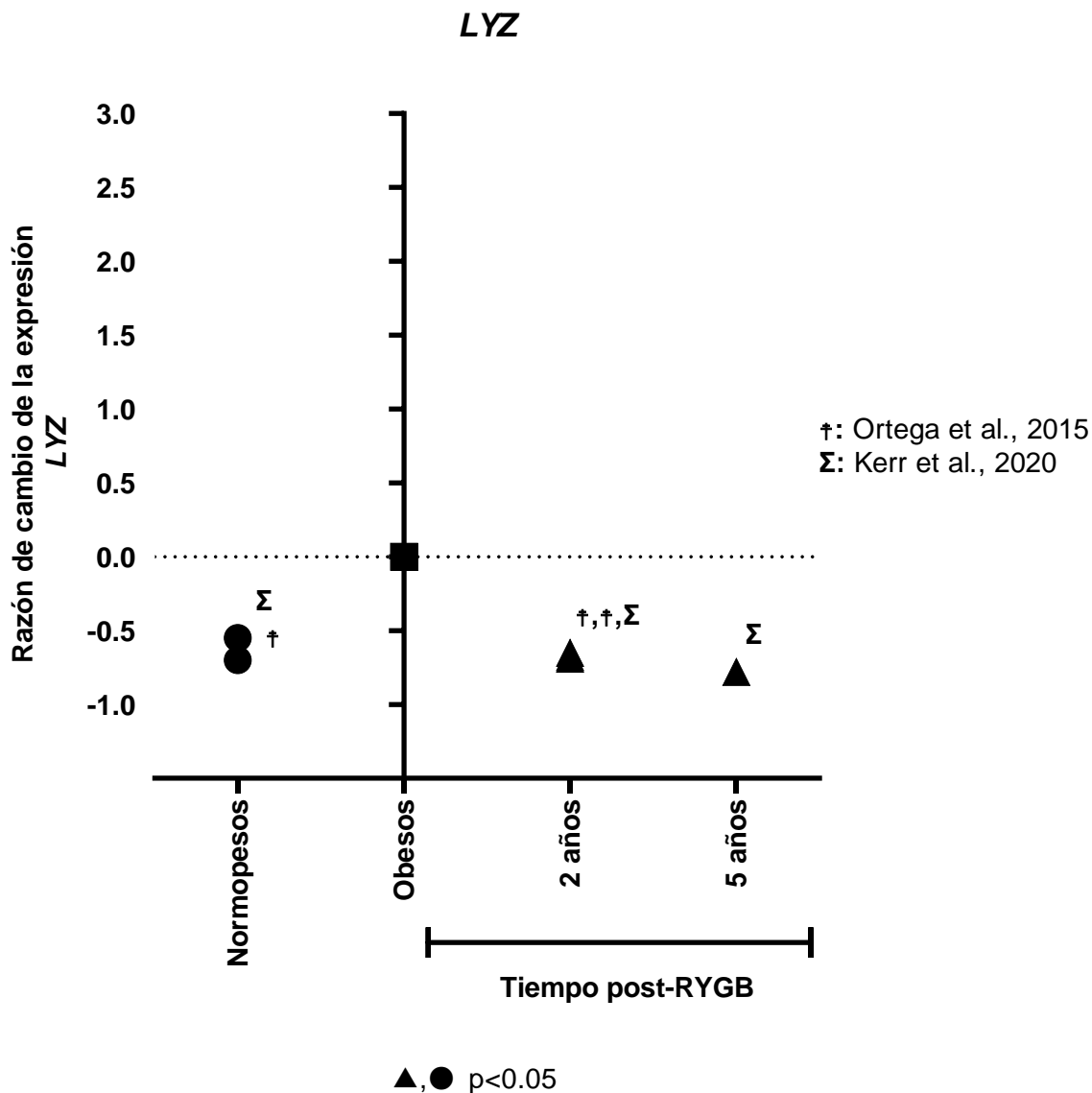
6.6.2 Lisozima (LYZ)

La lisozima (*LYZ*) es un gen codificante asociado con la disfunción de TA y aumenta su expresión en dieta alta en grasas. Por otra parte, los niveles plasmáticos altos de lisozima se asocian con hiperglucemia, resistencia a la insulina (RI), dislipidemia e inflamación (revisado por Moreno-Navarrete et al., 2021). La inhibición de *LYZ* en modelo animal con dieta alta en grasa, conlleva a la mejoría en la funcionalidad del TA y mayor expresión de genes adipogénicos; además, puede reducir la inflamación

y a su vez disminuir la expresión de marcadores inflamatorios (Latorre et al., 2021). Sin embargo, no se conoce aún el mecanismo molecular por el cual el gen *LYZ* estaría asociado con la disfunción de TA (revisado por Latorre et al., 2021).

En la gráfica 10, la expresión de *LYZ* fue menor normopesos y mayor en obesos, por lo que *LYZ*, de acuerdo a 2 estudios, está sobreexpresado en obesidad (Kerr et al., 2020; Ortega et al., 2015b) (Tabla 5). A los 2 años y 5 años post-RYGB, *LYZ* se reguló a la baja (Kerr et al., 2020; Ortega et al., 2015) (Tabla 5).

Por lo tanto, la CB revierte la expresión de *LYZ*, disminuyéndola a los 2 y 5 años. Esto sugiere que la disminución de *LYZ* podría reducir la inflamación y la funcionalidad de TA en general.



Gráfica 10. Cambio en la expresión de *LYZ* en normopesos, obesos y después de cirugía bariátrica RYGB a diferentes tiempos.

Nota: Razón de cambio dada por [(“post-RYGB” o “control” / “obesos”)-1].

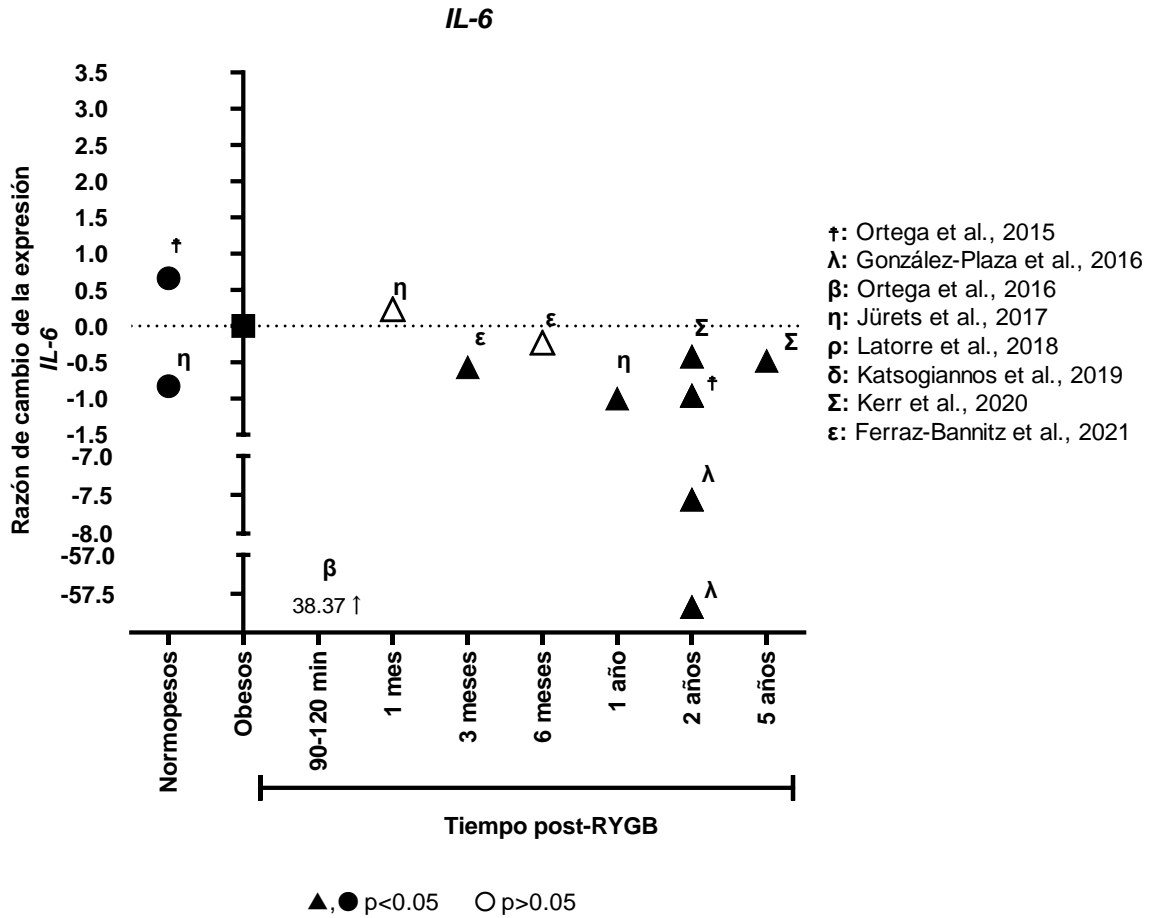
6.6.3 Interleucina 6 (*IL-6*)

La interleucina 6 (*IL-6*) es una citocina, que está implicada en procesos de estrés oxidativo, lipólisis y metabolismo de glucosa. También, induce la inflamación del TA por obesidad, por medio de la acumulación de macrófagos, los cuales secretan *IL-*

6 en adipocitos (revisado por Braune et al., 2017). En obesidad, *IL-6* está más expresado e incrementa el grado de inflamación, que es proporcional al tamaño de TA (Braune et al., 2017). Además, se ha reportado que la inactivación de *IL-6* en ratones alimentados con dieta alta en grasas, muestran una menor filtración de macrófagos en TA y mayor gasto energético (Di Gregorio et al., 2004).

En la gráfica 11, los resultados entre control vs obesos se obtuvieron discrepancias, puesto que un estudio reportó sobreexpresión del gen y otro subexpresión en normopesos comparado con obesos (Jürets et al., 2017; Ortega et al., 2015) (Tabla 5). Sin embargo, si *IL-6* es un gen inflamatorio, se esperaría que en obesidad su expresión aumentara significativamente, tal como se describió anteriormente (Braune et al., 2017). A los 90-120 min post-RYGB, *IL-6* se sobreexpresa a razón de cambio de ~37 veces, mientras que a 1 mes post-RYGB se sobreexpresa a razón de sólo 0.23 (Katsogiannos et al., 2019; Ortega et al., 2016) (Tabla 5). Como lo hemos mencionado anteriormente, el tiempo en minutos post-RYGB no aporta conocimientos fisiológicos de la CB. Sin embargo, después de 3 y 6 meses hasta 1 y 2 años post-RYGB, *IL-6* se subexpresa comparado con obesos (Ferraz-Bannitz, et al., 2021; González-Plaza et al., 2016; Jürets et al., 2017; Latorre et al., 2018) (Tabla 5). Resulta interesante, que en un estudio después de ~2 años post-RYGB se observó la menor subexpresión de *IL-6* a razón de cambio de -56 veces (González-Plaza et al., 2016) (Tabla 5).

Por lo tanto, RYGB revierte la expresión de *IL-6*, disminuyéndola comparado con obesos, a partir de los 3 meses post-cirugía, lo que implicaría una menor inflamación debido a una disminución en la infiltración de macrófagos a TA.



Gráfica 11. Cambio en la expresión de *IL-6* en normopesos, obesos y después de cirugía bariátrica RYGB a diferentes tiempos.

Nota: Razón de cambio dada por [(“post-RYGB” o “control” / “obesos”)-1].

6.6.3 Factor de necrosis tumoral (*TNFα*)

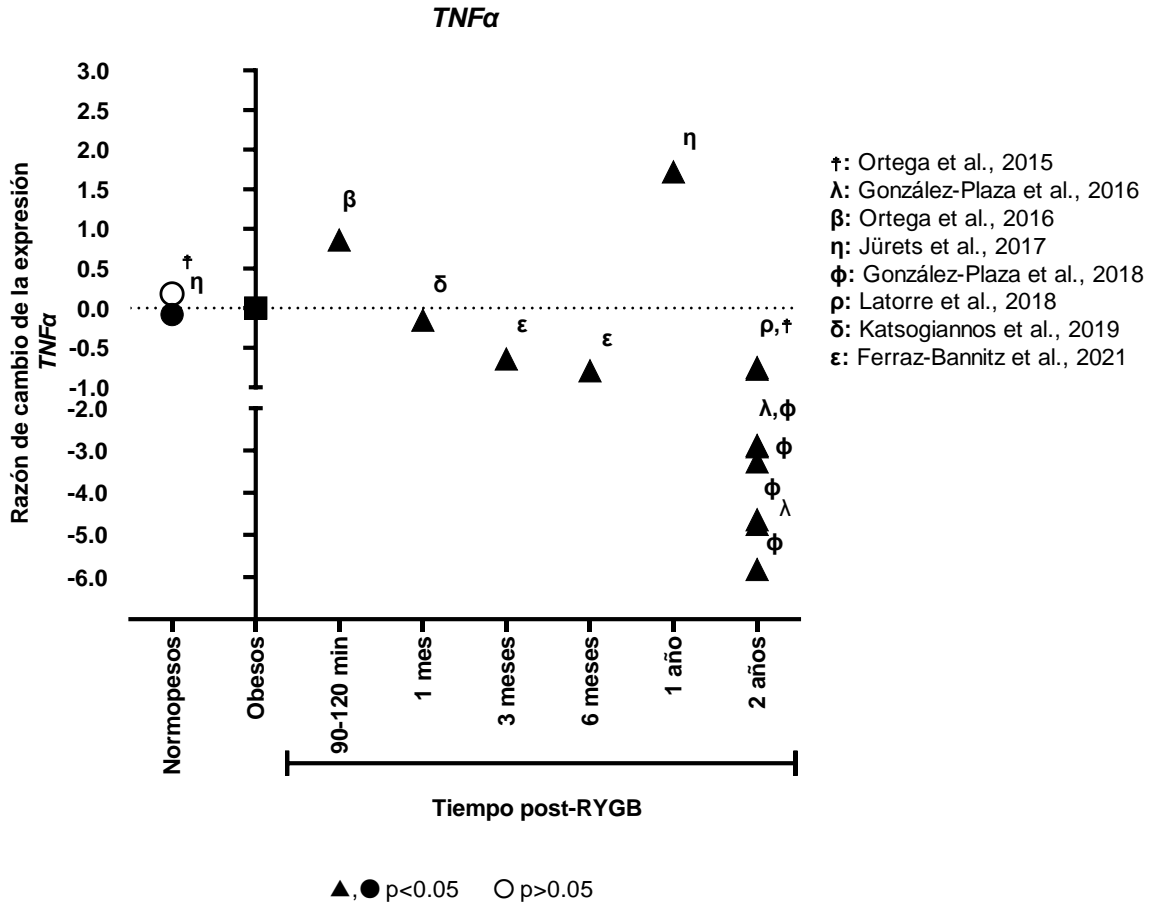
El factor de necrosis tumoral (*TNFα*) es una citocina proinflamatoria y un marcador inflamatorio que se sobreexpresa en TA. Además, está asociado con un aumento en adipogénesis y con comorbilidades asociadas a obesidad y su expresión está aumentada en obesidad (resistencia a la insulina e hiperinsulemia) (revisado por Challier et al., 2008; Hotamisligil et al., 1993; Tzanavari et al., 2010).

En la gráfica 12, los resultados para *TNF α* son contradictorios en normopeso comparado con obesos, puesto que se sobreexpresa y se subexpresa (Jürets et al., 2017; Ortega et al., 2015) (Tabla 5). Sin embargo, según lo reportado anteriormente *TNF α* es un gen inflamatorio, aumentando su expresión en obesidad y se asocia con RI (Hotamisligil et al., 1993).

En la gráfica 12, a los 90-120 min post-RYGB *TNF α* se sobreexpresa (Ortega et al., 2016), pero sabemos pudiera ser debido a la inflamación provocada por la cirugía, ya que los pacientes siguen siendo obesos. Sin embargo, a 1, 3, 6 meses y 2 años post-RYGB, el gen se subexpresa (Ferraz-Bannitz, et al., 2021; González-Plaza et al., 2016, 2018; Katsogiannos et al., 2019; Latorre et al., 2018; Ortega et al., 2015) (Tabla 5). Sólo se reportó un estudio donde después de 1 año post-RYGB el gen se sobreexpresó a razón de ~2 veces el valor inicial (obesos); sin embargo, en dicho estudio solo el 84% de las cirugías fue de RYGB, por lo que las otras cirugías podrían estar modificando la expresión de este gen (Jürets et al., 2017) (Tabla 5).

Por otra parte, en sujetos con bajo-RI y alto RI, *TNF α* disminuyó su expresión a razón de cambio de 4 a 5 veces el valor inicial, por lo que RI no afecta la subexpresión del gen post-RYGB (Tabla 5) (González-Plaza et al., 2018).

Por lo tanto, este análisis demuestra que la cirugía RYGB disminuye la expresión de *TNF α* , revirtiendo su expresión a niveles por debajo que los normopeso, sugiriendo que la disminución del TAS disminuiría y mejorando así su funcionalidad.



Gráfica 12 . Cambio en la expresión de *TNF α* en normopesos, obesos y después de cirugía bariátrica RYGB a diferentes tiempos.

Nota: Razón de cambio dada por [(“post-RYGB” o “control” / “obesos”)-1].

7. Conclusiones

En esta revisión sistemática, se conjuntó información publicada entre 2015-2022 sobre los cambios de expresión génica del tejido adiposo subcutáneo de sujetos con normopeso, obesos antes y después de cirugía bariátrica RYGB.

Se encontraron 11 genes comunes, cuya expresión se modifica por aumento o pérdida de peso. Estos genes están implicados en el metabolismo de glucosa (*GLUT4*, *IRS-1*), lipogénesis (*ACSL1*, *FASN*), adipogénesis (*PPARG*), lipólisis (*AQP9*), función endocrina (*ADIPOQ*) e inflamación (*CD68*, *LYZ*, *IL-6*, *TNF α*).

Interesantemente, después de cirugía RYGB, 10 de estos genes (*GLUT4*, *IRS-1*, *ACSL1*, *FASN*, *AQP9*, *ADIPOQ*, *CD68*, *LYZ*, *IL-6*, *TNF α*), revirtieron su expresión a niveles similares a los de normopeso. Por lo tanto, nuestro análisis muestra que la cirugía bariátrica revierte la expresión de algunos genes implicados en el metabolismo y funcionalidad del TAS, lo que se sugiere que esta cirugía mejora la funcionalidad del TAS.

PERSPECTIVAS

En este proyecto se realizó una revisión de genes expresados diferencialmente entre normopeso, obesos antes y después de la cirugía bariátrica. Sin embargo, muchos de los artículos reportados en este proyecto analizaron genes con funciones conocidas y vinculados con obesidad y procesos metabólicos.

Por lo que, en un futuro se analizará la expresión de genes a partir de los artículos donde se utilizaron microarreglos. Es posible que, a partir de estos datos, se encuentren nuevos genes con funciones desconocidas por el momento, pero que pudieran dar indicios de nuevas vías metabólicas involucradas en la funcionalidad del tejido adiposo subcutáneo.

NEDD4L
PDE3B
PIK3AP1
PIK3R5
PKP2
PLEK
PPT1
PRKAR2B
PTPLAD2
PTPRC
PYCARD
QPCT
RASSF2
RGS10
RNASE1
RNASE6
RNASET2
RNF157
RPS6KA1
SAMHD1
SAMSN1
SELPLG
SLC18B1
SLC4A4
SLC7A7
SMAP2
SRGN
SYK
TBXAS1
TENM3
TLR8
TYROBP
VAMP8
VSIG4

HGF (-0.29)
PYCARD (-0.29)
QPCT (-0.29)
FUCA1 (-0.27)
NAIP (-0.27)
PIK3AP1 (-0.26)
RNASE1 (-0.25)
SLC18B1 (-0.25)
EZR (-0.22)
CNPY3 (-0.19)

Nota: Algunos genes con corte de **p-value** diferente a 10^{-8} pero si **p<0.05**, fueron (razón de cambio a 2 años post-RYGB):

SLC2A4 (1.00)
IRS-1 (0.39)
ACSL1 (0.15)
PLIN1 (0.12)
ADIPOQ (0.09)

Nota: Genes sobreexpresados relacionados con traducción de proteínas, diferenciación celular y metabolismo.

Nota: Algunos genes con corte de **p-value** diferente a 10^{-8} pero si **p<0.05**, fueron (razón de cambio a 2 años post-RYGB):

IL-6 (-0.42)

Genes	Método	Datos de los pacientes	Datos de CB	Datos de IMC (kg/m ²)	Resultados de expresión génica (Post CB vs obesos)	Referencia
		Número y edad			Razón de cambio Si<0, la expresión es mayor en obesos Si>0, la expresión es menor en obesos	
					Genes sobreexpresados post-RYGB (+)	Genes subexpresados post-RYGB (+)
ADAP2 AIF1 ALOX5AP AMICA1 AQP7 AQP9 ARHGAP30 ARRB2 BCAT1 BIN2 C1QB CATG00000077766.1 CD163 CD163L1 CD300A CD4 CD53 CD68 CHST11 CHST15 CLEC7A CNPY3 COX14 CPVL CR1 CSF1R CTD-2370N5.3 CTSH CTSS CYBB DOCK10 EZR F13A1 FASN FCGR2A FCGR3A FOLR2 FUCA1 GLIPR1 GPR137B GPR183 HCLS1 HGF IGSF6 IQGAP2	ITGAM KYNLU LCP1 LYVE1 LYZ MS4A6A MS4A7 NAIP NCKAP1L NDUFS2 NEDD4L PDE3B PIK3AP1 PIK3R5 PKP2 PLEK PPT1 PRKAR2B PTPLAD2 PTPRC PYCARD QPCT RASSF2 RGS10 RNASE1 RNASE6 RNASET2 RNF157 RPS6KA1 SAMHD1 SAMS1 SELPLG SLC18B1 SLC4A4 SLC7A7 SMAP2 SRGN SYK TBXAS1 TENM3 TLR8 TYROBP VAMP8 VSIG4					
	Microarrays			Obesos: 43±5	Obesos: 50 obesos de 43±9 años	
	ClariomTM D arrays 19,418 transcritos excluidos los ARNm no codificantes			Post-RYGB: 32±6	Post-RYGB: 38 personas post-RYGB de 47±10 años	
			RYGB	Cambio de IMC: ~11 kg/m ²		
					Genes sobreexpresados post-RYGB (+) 1,653 genes sobreexpresados post-RYGB Valor calculado: A la razón de cambio reportada se resta 1	Genes subexpresados post-RYGB (+) 3,930 genes subexpresados Valor calculado: A la razón de cambio reportada se resta 1
					Genes sobreexpresados post-RYGB (+) PKP2 (2.09) FASN (1.14) COX14 (0.74) NEDD4L (0.56) RNF157 (0.51) PDE3B (0.43) PLEK (0.43) TENM3 (0.41) PRKAR2B (0.4) AQP7 (0.4)	Genes subexpresados post-RYGB (+) PTPRC (-0.63) BIN2 (-0.61) ADAP2 (-0.61) SELPLG (-0.61) LYVE1 (-0.6) KYNLU (-0.6) IQGAP2 (-0.6) ALOX5AP (-0.59) CSF1R (-0.59) CR1 (-0.59) VAMP8 (-0.59) DOCK10 (-0.57) RPS6KA1 (-0.57) ITGAM (-0.57) ARRB2 (-0.56) ARHGAP30 (-0.55) SYK (-0.54) RASSF2 (-0.54) SLC4A4 (-0.53) PIK3R5 (-0.51) CD300A (-0.51) CD163L1 (-0.5) CHST11 (-0.49) RNASET2 (-0.48) SRGN (-0.46) CTSH (-0.46) CHST15 (-0.45) SAMHD1 (-0.45) SMAP2 (-0.44) SLC7A7 (-0.44) PTPLAD2 (-0.43) PPT1 (-0.43) QPCT (-0.42) CATG00000077766.1 (-0.42) FUCA1 (-0.4) EZR (-0.39) PIK3AP1 (-0.38) PYCARD (-0.38) RNASE1 (-0.36) NAIP (-0.34) SLC18B1 (-0.33) CNPY3 (-0.28)
					Nota: Algunos genes con corte de pvalue diferente a 10 ⁻⁸ pero si p<0.05, fueron (razón de cambio a 2 años post-RYGB): SLC2A4 (1.13) IRS-1 (0.39) ACSL1 (0.20) PLIN1 (0.15) ADIPOQ (0.09)	Nota: Algunos genes con corte de p-value diferente a 10 ⁻⁸ pero si p<0.05, fueron (razón de cambio a 2 años post-RYGB): IL-6 (-0.48)

Kerr et al.,
2020

ZFP36
THBS1
PLA2G7
CD69
IL8
CLEC7A
LYZ
HSD11B1
C5AR1
IFI30
EGR1
RGS1
DUSP1
MT1A
FOSB
AQP9
PRG4
EGFL6
FOS

P2RY13 (-0.58)
ITGAX (-0.58)
JUN (-0.58)
MS4A4E (-0.57)
ADAM12 (-0.57)
MNDA (-0.57)
CES1 (-0.56)

Nota:
Genes
subexpresados
implicados en:

Nota:
Genes
sobreexpresados
implicados en:

- Vías de cáncer
- Enfermedad hematológica
- Modificación post-transcripcional del ARN
- Desarrollo de tejido conectivo
- Enfermedad metabólica

- Metabolismo de lípidos
- Transporte
- Señalización de interacción célula-célula
- Metabolismo de carbohidratos
- Desarrollo y función de tejido conectivo

Genes	Método	Datos de los pacientes	Datos de CB	Datos de IMC (kg/m ²)	Resultados de expresión génica (Post CB vs obesos)				Referencia
					Microarreglos		qPCR		
		Número y edad			Razón de cambio Si < 0, la expresión es mayor en obesos Si > 0, la expresión es menor en obesos				
					Genes subexpresados post-RYGB (+)	Genes subexpresados post-RYGB (-)	Genes subexpresados post-RYGB (+)	Genes subexpresados post-RYGB (-)	
		Microarreglos		Microarreglos	<i>Valor calculado: A la razón de cambio reportada se resta 1</i>	<i>Valor calculado: A la razón de cambio reportada se resta 1</i>	<i>Valor calculado: A la razón de cambio reportada en qPCR se resta 1</i>	<i>Valor calculado: A la razón de cambio reportada en qPCR se resta 1</i>	
	Microarreglos	Obesos: 8 obesos de ~41±11 años		Obesos: ~52±7	<i>172 genes sobreexpresados</i>	<i>731 genes subexpresados</i>			
		Post-RYGB: 8 personas (seguimiento)		Post-RYGB: ~34 ± 9					
				ΔIMC: ~18 kg/m ² ;	Genes validados: FASN (4.94) ACACA (2.13) SCD1 (2.13) IRS-1 (1.19)	Genes validados: IL-6 (-57.67) MSR1 (-10.69) TNFα (-4.75) FBP1 (-5.06)	FASN (5.88) ACACA (2.13) SCD1 (2.13) IRS-1 (1.5)	IL-6 (-7.56) MSR1 (-7.56) TNFα (-2.88) FBP1 (-3.50)	(González-Plaza et al., 2016)
IRS-1 ACACA SCD1 FASN IL-6 MSR1 TNFα FBP1	qPCR	Obesos: 20 obesos de ~46 ± 10 años	RYGB	qPCR	Nota Genes sobreexpresados implicados en: ○ Procesos biosintéticos	Nota: Genes subexpresados implicados en: ○ Sistema inmune ○ Procesos inflamatorios (respuesta inmune, respuesta al estrés, muerte celular, respuesta al estímulo endógeno)			
		Post-RYGB: 20 personas (seguimiento)		Obesos: ~56 ± 7	Nota: Valores aproximados a partir de gráficos	Nota: Valores aproximados a partir de gráficos	Nota: Valores aproximados a partir de gráficos	Nota: Valores aproximados a partir de gráficos	
		Post-RYGB: ~39 ± 10		Post-RYGB: ~39 ± 10					
		ΔIMC: ~17 kg/m ² ;		ΔIMC: ~17 kg/m ² ;					
		Además, se seleccionaron aquellos que estuvieran expresados diferencialmente en microarreglos							

ARTÍCULO QUE UTILIZA COMORBILIDADES COMO VARIABLE PARA EL ANÁLISIS TRANSCRIPTÓMICO

Genes	Método	Datos de los pacientes	Datos de CB	Datos de IMC (kg/m ²)	Resultados de expresión génica (Post CB vs obesos)				Referencia
					Microarreglos		qPCR		
<i>IRS-1</i> <i>TNFα</i> <i>UCHL1</i> <i>CCND1</i> <i>GLYCTK</i> <i>FADS1</i> <i>LIF</i> <i>ITPKC</i>	SurePrint-G3 Human GE 8 x60 K microarray kit 62,976 transcritos Enfoque a genes implicados en un estado de baja y alta resistencia a la insulina (RI), para una posible relación con comorbilidades. Posterior validación de genes identificados.	Número y edad <u>Microarreglos</u> Obesos: 8 obesos (4 bajo-RI; 4 alto-RI) • Bajo RI: ~39±13 años • Alto RI: ~43±11 años <u>qPCR</u> Obesos: 20 obesos (9 bajo-RI; 11 alto-RI) • Bajo RI: ~45±13 años • Alto RI: ~47±9 años	RYGB ~2 años	Datos de IMC (kg/m ²) <u>Microarreglos</u> OBESOS • Bajo IR: ~50±5 • Alto IR: ~52±7 POST-RYGB: • Bajo IR: ~32±6 • Alto IR: ~37±3 ΔIMC: • Bajo IR: ~18 kg/m ² • Alto IR: ~15 kg/m ² <u>qPCR</u> OBESOS • Bajo IR: ~57±9 • Alto IR: ~55±6 POST-RYGB: • Bajo IR: ~39±9 • Alto IR: ~38±6 ΔIMC: • Bajo IR: ~18 kg/m ² • Alto IR: ~17 kg/m ²	Razón de cambio Si<0, la expresión es mayor en obesos Si>0, la expresión es menor en obesos				(González-Plaza et al., 2018)
					Valor calculado: A la razón de cambio reportada en microarreglos se resta 1	Valor calculado: A la razón de cambio reportada en microarreglos se resta 1	Valor calculado: A la razón de cambio reportada se resta 1	Valor calculado: A la razón de cambio reportada se resta 1	
				153 genes sobreexpresados post-RYGB en: Alto RI <i>GLYCTK</i> (2.18) <i>IRS-1</i> (1.27) <i>FADS1</i> (0.55)	865 genes subexpresados post-RYGB en: Alto RI <i>ITPKC</i> (-7.18) <i>TNFα</i> (-5.82) <i>LIF</i> (-4.73) <i>UCHL1</i> (-4.36) <i>CCND1</i> (-2.36)	Alto RI <i>IRS-1</i> (2.73) <i>FADS1</i> (1.64) <i>GLYCTK</i> (3.09)	Alto RI <i>ITPKC</i> (-5.27) <i>LIF</i> (-4.73) <i>TNFα</i> (-3.27) <i>UCHL1</i> (-4.10) <i>CCND1</i> (-2.55)		
				227 genes sobreexpresados post-RYGB en: Bajo RI <i>GLYCTK</i> (4.73) <i>FADS1</i> (2.55) <i>IRS-1</i> (1.27)	619 genes subexpresados post-RYGB en: Bajo RI <i>UCHL1</i> (-8.55) <i>CCND1</i> (-5.09) <i>TNFα</i> (-4.64) <i>ITPKC</i> (-2.91) <i>LIF</i> (-2.91)	Bajo RI <i>GLYCTK</i> (4.55) <i>FADS1</i> (3.45) <i>IRS-1</i> (2.36)	Bajo RI <i>UCHL1</i> (-6.00) <i>CCND1</i> (-4.10) <i>TNFα</i> (-2.91) <i>ITPKC</i> (-5.27) <i>LIF</i> (-2.91)		
				Nota: En bajo RI, genes implicados en procesos metabólicos de carbohidratos	Nota: En alto RI genes implicados en citocinas, quimionas, activación de factores de transcripción. Para bajo RI, en metabolismo de glicosaminoglicanos y regulación de la traducción	Nota: Valores aproximados a partir de gráficos	Nota: Valores aproximados a partir de gráficos		
				Nota: Valores aproximados a partir de gráficos Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris		

Genes	Método	Datos de los pacientes	Datos de CB	Datos de IMC (kg/m ²)	Resultados de expresión génica (Post-RYGB vs obesos)				Referencia
					Valores de expresión reportados en el artículo (Obesos; 1 año post-RYGB)		Razón de cambio calculada [(Post-RYGB/obesos)-1]		
		Número y edad							
					Genes sobreexpresados post-RYGB (+)	Genes subexpresados post-RYGB (-)	Si<0, la expresión es mayor en obesos Si>0, la expresión es menor en obesos		
							Genes sobreexpresados post-RYGB (+)	Genes subexpresados post-RYGB (-)	
<i>TNFα</i> <i>CASP3</i> <i>IL-6</i> <i>CCL3</i> <i>IL-10</i> <i>ADIPOQ</i> <i>IRS-2</i> <i>PPARG</i> <i>SLC2A4</i> <i>PLIN1</i> <i>CIDEA</i> <i>CD40</i> <i>CD68</i> <i>CD3E</i> <i>CD144</i> <i>HLA-DR</i> <i>FGF1</i> <i>IGF1</i> <i>VEGFC</i> <i>IL1B</i>	qPCR Genes candidatos implicados en: (a) Citocinas inflamatorias (b) Factores de crecimiento (c) Marcadores metabólicos (lipólisis) (d) Marcadores de superficie celular (apoptosis)	Obesos: 26 obesos de ~42±12 años Post-RYGB: 26 personas de ~43±12 años (seguimiento)	~1 año	Obesos: ~46±6 Post-RYGB: ~31 ± 6 ΔIMC: ~15 kg/m ² ;	<i>TNFα</i> (1.00; 2.72) <i>CASP3</i> (1.00; 1.64) <i>CD40</i> (0.97; 1.02)	<i>IL-6</i> (1.00; 0) <i>FGF1</i> (1.00; 0.01) <i>IRS-2</i> (1.00; 0.07) <i>CCL3</i> (1.00; 0.09) <i>IL-10</i> (1.02; 0.10) <i>PPARG</i> (1.01; 0.11) <i>ADIPOQ</i> (1.00; 0.12) <i>IL1B</i> (1.00; 0.12) <i>CD68</i> (0.97; 0.13) <i>CIDEA</i> (1.00; 0.13) <i>PLIN1</i> (1.00; 0.13) <i>IGF1</i> (1.00; 0.19) <i>CD144</i> (0.92; 0.25) <i>SLC2A4</i> (1.01; 0.31) <i>HLA-DR</i> (0.92; 0.40) <i>CD3E</i> (0.94; 0.42) <i>VEGFC</i> (1.00; 0.96)	<i>TNFα</i> (1.72) <i>CASP3</i> (0.64) <i>CD40</i> (0.05)	<i>IL-6</i> (-1.00) <i>FGF1</i> (-0.99) <i>IRS-2</i> (-0.93) <i>CCL3</i> (-0.91) <i>IL-10</i> (-0.9) <i>PPARG</i> (-0.89) <i>ADIPOQ</i> (-0.88) <i>IL1B</i> (-0.88) <i>CD68</i> (-0.87) <i>CIDEA</i> (-0.87) <i>PLIN1</i> (-0.87) <i>IGF1</i> (-0.81) <i>CD144</i> (-0.73) <i>SLC2A4</i> (-0.69) <i>HLA-DR</i> (-0.57) <i>CD3E</i> (-0.55) <i>VEGFC</i> (-0.04)	(Jürets et al., 2017)
					Nota: Valores calculados a partir de gráficos (sin %)	Nota: Valores calculados a partir de gráficos (sin %)	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	
					Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	

Genes	Método	Datos de los pacientes	Datos de CB	Datos de IMC (kg/m ²)	Resultados de expresión génica (Post-RYGB vs obesos)			Referencia	
					Valores de expresión reportados en el artículo (Obesos; 6 meses post-RYGB)		Razón de cambio calculada [(Control/obesos)-1]		
		Número y edad			Genes sobreexpresados post-RYGB (+)	Genes subexpresados post-RYGB (-)	Si < 0, la expresión es mayor en obesos Si > 0, la expresión es menor en obesos		
	qPCR						Genes sobreexpresados post-RYGB (+)	Genes subexpresados post-RYGB (-)	
<i>UCP2</i> <i>PLIN1</i>	Validación por qPCR de genes implicados en: (a) Metabolismo energético	Obesos: 13 obesos de ~33±9 años Post-RYGB: 13 personas de ~33±9 años (seguimiento)	RYGB 6 meses	Obesos: ~45± 6 Post-RYGB: ~35 ± 6 ΔIMC: ~10 kg/m ²	UCP2 (0.75; 1.27) Nota: Valores aproximados a partir de gráficos	<i>PLIN1</i> (1.16; 0.89) Nota: Valores aproximados a partir de gráficos Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	UCP2 (0.69)	<i>PLIN1</i> (-0.23) Nota: Valores aproximados a partir de gráficos Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	(de Oliveira et al., 2017)

Genes	Método	Datos de los pacientes	Datos de CB	Datos de IMC (kg/m ²)	Resultados de expresión génica (Post-RYGB vs obesos)		Referencia		
					Valores de expresión reportados en el artículo (Obesos; 3 meses post-RYGB)	Razón de cambio calculada [(Control/obesos)-1]			
					Genes sobreexpresados post-RYGB (+)	Genes subexpresados post-RYGB (-)	Si < 0, la expresión es mayor en obesos Si > 0, la expresión es menor en obesos		
ADIPOQ PGC1α ATF4 ATF6 CHOP XBP1 CANX CCT4 SIRT1 SIRT3 AMPK GNC2 NRF2 SOD1 SOD2 SOD3 TNFα MCP-1 PPARG EIF2AK3 GRP78 GADD34 CALR	qPCR	Obesos: 13 obesos de ~38±8 años Post-RYGB: 13 personas de ~38±8 años (seguimiento)	RYGB 3 meses	Obesos: ~42 ± 4 Post-RYGB: ~36 ± 5 ΔIMC: ~6 kg/m ²	<i>Valor calculado:</i> Del valor reportado, conversión de Log2 NRF2 (0.84; 4.50) AMPK (0.92; 4.14) ADIPOQ (0.80; 3.29) SIRT1 (0.84; 3.29) GNC2 (0.97; 3.07) ATF4 (0.82; 2.55) PGC1α (0.86; 2.28) SIRT3 (0.81; 1.88) SOD2 (0.93; 1.53) ATF6 (0.6; 0.96) CANX (0.59; 0.75) SOD3 (0.78; 0.91) CHOP (0.61; 0.71) XBP1 (0.91; 0.97) SOD1 (0.91; 0.95)	<i>Valor calculado:</i> Del valor reportado, conversión de Log2 CALR (0.82; 0.05) EIF2AK3 (0.85; 0.15) MCP-1 (0.89; 0.25) TNFα (0.79; 0.28) IL-6 (0.86; 0.37) PPARG (0.97; 0.45) GRP78 (0.45; 0.25) CCT4 (0.91; 0.8) GADD34 (0.88; 0.84)	Genes sobreexpresados post-RYGB (+) NRF2 (4.35) AMPK (3.5) ADIPOQ (3.11) SIRT1 (2.94) GNC2 (2.16) ATF4 (2.12) PGC1α (1.64) SIRT3 (1.33) SOD2 (0.65) ATF6 (0.59) CANX (0.27) SOD3 (0.16) CHOP (0.16) XBP1 (0.06) SOD1 (0.04)	Genes subexpresados post-RYGB (-) CALR (-0.94) EIF2AK3 (-0.83) MCP-1 (-0.72) TNFα (-0.64) IL-6 (-0.57) PPARG (-0.53) GRP78 (-0.45) CCT4 (-0.13) GADD34 (-0.04)	(Ferraz-Bannitz et al., 2021)
					Nota: Valores aproximados a partir de gráficos Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	Nota: Valores aproximados a partir de gráficos Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	

Genes	Método	Datos de los pacientes	Datos de CB	Datos de IMC (kg/m ²)	Resultados de expresión génica (Post-RYGB vs obesos)				Referencia
		Número y edad			Valores de expresión reportados en el artículo (Obesos; 6 meses post-RYGB)		Razón de cambio calculada [(Control/obesos)-1]		
	qPCR				Genes sobreexpresados post-RYGB (+)	Genes subexpresados post-RYGB (-)	Si<0, la expresión es mayor en obesos Si>0, la expresión es menor en obesos		
							Genes sobreexpresados post-RYGB (+)	Genes subexpresados post-RYGB (-)	
IL-6 TNF α MCP-1 PPARG EIF2AK3 GRP78 GADD34 CALR CCT4 SOD1 ADIPOQ PGC1 α ATF4 ATF6 CHOP GRP78 XBP1 CANX SIRT1 SIRT3 AMPK GNC2 NRF2 SOD2 SOD3	Validación por qPCR de genes implicados en: (a) Citocinas inflamatorias y antiinflamatorias (b) Transporte de lípidos (c) Adipogénesis (d) Regulación metabólica (e) Metabolismo de aminoácidos (f) En restricción calórica (g) Homesotaxis de glucosa (h) Estrés oxidativo	Obesos: 13 obesos de ~38 \pm 8 años Post-RYGB: 13 personas de ~38 \pm 8 años (seguimiento)	RYGB 6 meses	Obesos: ~42 \pm 4 Post-RYGB: ~33 \pm 3 ΔIMC: ~9 kg/m ² ;	Valor calculado: Del valor reportado, conversión de Log2 (razón de cambio). ADIPOQ (0.80; 4.89) SIRT1 (0.84; 2.85) NRF2 (0.84; 2.75) AMPK (0.92; 2.68) GNC2 (0.97; 2.5) ATF4 (0.82; 2.08) PGC1α (0.86; 1.77) SIRT3 (0.81; 1.59) ATF6 (0.60; 1.19) GRP78 (0.45; 0.89) CHOP (0.61; 1.14) CANX (0.59; 0.82) SOD2 (0.93; 1.15) XBP1 (0.91; 1.05) SOD3 (0.78; 0.81)	Valor calculado: Del valor reportado, conversión de Log2 CALR (0.82; 0.14) EIF2AK3 (0.85; 0.15) TNFα (0.79; 0.17) PPARG (0.97; 0.61) GADD34 (0.88; 0.59) IL-6 (0.86; 0.66) SOD1 (0.91; 0.8) CCT4 (0.91; 0.82) MCP-1 (0.89; 0.86)	Genes sobreexpresados post-RYGB (+) ADIPOQ (5.11) SIRT1 (2.41) NRF2 (2.27) AMPK (1.91) GNC2 (1.57) ATF4 (1.55) PGC1α (1.04) SIRT3 (0.97) ATF6 (0.97) GRP78 (0.97) CHOP (0.87) CANX (0.39) SOD2 (0.24) XBP1 (0.15) SOD3 (0.04)	Genes subexpresados post-RYGB (-) CALR (-0.83) EIF2AK3 (-0.83) TNFα (-0.79) PPARG (-0.37) GADD34 (-0.33) IL-6 (-0.23) SOD1 (-0.12) CCT4 (-0.1) MCP-1 (-0.03)	(Ferraz-Bannitz et al., 2021)
					Nota: Valores aproximados a partir de gráficos	Nota: Valores aproximados a partir de gráficos	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	
					Nota: Valores aproximados a partir de gráficos	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	

Genes	Método	Datos de los pacientes	Datos de CB	Datos de IMC (kg/m ²)	Resultados de expresión génica (Post-RYGB vs obesos)		Referencia	
					Razón de cambio			
LEP ADIPOQ IL-6 IL-18 MK167 E2F1 PPARG CEBPA CEBPB FAS LPL CD36 FABP4 SREBF1 CPT1A	qPCR Validación por qPCR de genes implicados en: (a) Adipogénesis (b) Oxidación de AG (c) Metabolismo de glucosa	Número y edad <hr/> Obesos: 11 obesos de ~55±9 años Post-RYGB: 11 personas de ~55±9 años (seguimiento)	RYGB 1 mes	Obesos: ~37±4 Post-RYGB: ~33±3 ΔIMC: ~4 kg/m ²	Si<0, la expresión es mayor en obesos Si>0, la expresión es menor en obesos		(Katsogiannos et al., 2019)	
					Genes sobreexpresados post-RYGB (+)	Genes subexpresados post-RYGB (-)		
					Valor calculado: A la razón de cambio reportada se resta 1	ACACA (0.22) ACLY (0.22) AKT1 (0.21) IRS-1 (0.2) CPT1A (0.16) SLC2A1 (0.15) CASP3 (0.15) LPL (0.09) PNPLA2 (0.07)	Valor calculado: A la razón de cambio reportada se resta 1 IL-18 (-0.34) MKI67 (-0.30) E2F1 (-0.29) LEP (-0.25) ELOVL6 (-0.19) SREBF1 (-0.19) TNFα (-0.15)	
					Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris		
ATGL HSL CG158 PLIN1	qPCR Genes candidatos implicados en: (a) Lipólisis Metabolismo de TG	Número y edad <hr/> Obesos: 19 obesos de ≥ 18 años Post-RYGB: 19 personas de ≥ 18 años (seguimiento)	RYGB 8±5 meses (3 a 15 meses)	Obesos: 42±5 Post-RYGB: ~32±6 ΔIMC: ~10 kg/m ² ;	Valores de expresión reportados en el artículo (Obesos; 8±5 meses post-RYGB)		Razón de cambio calculada [(Control/obesos)-1] Si<0, la expresión es mayor en obesos Si>0, la expresión es menor en obesos	Karki, et al., 2015)
					Genes sobreexpresados post-RYGB (+)	Genes sobreexpresados post-RYGB (+)		
					PLIN1 (1.00; 4.01) HSL (1.00; 2.19) CG158 (1.00; 2.19) ATGL (1.00; 1.72)	PLIN1 (3.01) HSL (1.19) CG158 (1.19) ATGL (0.72)		
					Nota: Valores aproximados a partir de gráficos			

Genes	Método	Datos de los pacientes	Datos de CB	Datos de IMC (kg/m ²)	Resultados de expresión génica (Post-RYGB vs obesos)		Referencia
					Razón de cambio Si < 0, la expresión es mayor en obesos Si > 0, la expresión es menor en obesos		
					Genes sobreexpresados post-RYGB (+)	Genes subexpresados post-RYGB(-)	
					Valor calculado: A la razón de cambio reportada se resta 1	Valor calculado: A la razón de cambio reportada se resta 1	
LEP ADIPOQ PPARG CEBPA CEBPB FAS FABP4 CPT1B ELOVL6 SLC2A1 SLC2A4 IRS-1 AKT1 LIPE E2F1	qPCR Genes candidatos implicados en: a) Adipogénesis b) Oxidación de AG Metabolismo de glucosa	Obesos: 12 obesos de 55 ± 9 años Post-RYGB: 12 obesos de 55 ± 9 años (seguimiento)	RYGB 6 meses	Obesos: 37 ± 4 Post-RYGB: ~29 ± 3 ΔIMC: ~8 kg/m ² ;	ADIPOQ (11.15) FAS (4.67) SLC2A4 (2.57) FABP4 (1.91) PPARG (1.14) CPT1B (1.13) CEBPA (0.88) LIPE (0.86) ELOVL6 (0.68) IRS-1 (0.66) CEBPB (0.64) AKT1 (0.37) SLC2A1 (0.28) LEP (0.19)	E2F1 (-0.33)	(Katsogiannos et al., 2019)
					Nota: Genes sobreexpresados implicados en adipogénesis Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris.	Nota: Genes subexpresados implicados en proliferación celular Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris.	

Genes	Método	Datos de los pacientes	Datos de CB	Datos de IMC (kg/m ²)	Resultados de expresión génica (Post-RYGB vs obesos)		Referencia
		Número y edad			<p>Razón de cambio</p> <p>Si<0, la expresión es mayor en obesos</p> <p>Si>0, la expresión es menor en obesos</p>		
					Genes sobreexpresados post-RYGB (+)	Genes subexpresados post-RYGB (-)	
					<p>Valor calculado: A la razón de cambio reportada se resta 1</p>		
						<p>Valor calculado: A la razón de cambio reportada se resta 1</p>	
IL-6 IL8 TNF α LBP IRS-1 FASN SREBF1 AQP9 CEBP α ELOVL6 PPARG SLC27A2 ACLY ACACA ELOVL6 LEP ADIPOQ	<p>qPCR</p> <p>Se seleccionaron genes implicados en:</p> <p>(a) Inflamación</p> <p>(b) Metabolismo de lípidos</p> <p>(c) Metabolismo de glucosa</p>	<p>Obesos:</p> <p>17 obesos de 46 \pm 10 años</p> <p>Post-RYGB:</p> <p>17 obesos de 46 \pm 310 años (seguimiento)</p>	<p>RYGB</p> <p>90-120 min</p>	<p>Obesos:</p> <p>~45 \pm 3</p> <p>Post-RYGB:</p> <p>Sin cambios</p> <p>ΔIMC:</p> <p>Sin cambios</p>	<p>IL-6 (38.37)</p> <p>IL-8 (19.75)</p> <p>FASN (1.69)</p> <p>AQP9 (1.45)</p> <p>TNFα (0.86)</p> <p>LBP (0.72)</p> <p>SREBF1 (0.27)</p> <p>PPARG (0.20)</p> <p>SLC27A2 (0.07)</p> <p>ACLY (0.06)</p> <p>ELOVL6 (0.05)</p> <p>LEP (0.02)</p>	<p>ADIPOQ (-0.38)</p> <p>CEBPα (-0.28)</p> <p>IRS-1 (-0.23)</p> <p>GLUT4 (-0.23)</p> <p>ACACA (-0.09)</p>	(Ortega et al., 2016)
					<p>Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris</p> <p>Valores de expresión reportada (Obesos; 1 semana post-RYGB)</p>	<p>Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris</p> <p>Razón de cambio calculada [(Control/obesos)-1]</p> <p>Si<0, la expresión es mayor en obesos</p> <p>Si>0, la expresión es menor en obesos</p>	
					Genes sobreexpresados post-RYGB (+)		
						Genes sobreexpresados post-RYGB (+)	
eNOS NRF1 CytC Tfam PGC1 α	<p>qPCR</p> <p>Validación por qPCR de genes implicados en:</p> <p>(a) Biogénesis mitocondrial</p> <p>(b) Estrés oxidativo</p>	<p>Obesos:</p> <p>8 obesos de ~50 \pm 3 años</p> <p>Post-RYGB:</p> <p>8 obesos de ~50 \pm 3 años (seguimiento)</p>	<p>RYGB</p> <p>1 semana</p>	<p>Obesos:</p> <p>~40 \pm 2</p> <p>Post-RYGB:</p> <p>~39 \pm 2</p> <p>ΔIMC:</p> <p>~1 kg/m²</p>	<p>eNOS (1.00; 3.77)</p> <p>NRF1 (1.00; 3.64)</p> <p>Tfam (1.00; 2.30)</p> <p>PGC1α (1.00; 1.47)</p> <p>CytC (1.00; 1.74)</p>	<p>eNOS (2.77)</p> <p>NRF1 (2.64)</p> <p>Tfam (1.29)</p> <p>PGC1α (0.47)</p> <p>CytC (0.74)</p>	Jahansouz et al., 2015
					<p>Nota: Valores aproximados a partir de gráficos</p>		

ARTÍCULO QUE UTILIZA COMORBILIDADES COMO VARIABLE PARA EL ANÁLISIS TRANSCRIPTÓMICO

Genes	Método	Datos de los pacientes	Datos de CB	Datos de IMC (kg/m ²)	Resultados de expresión génica (Post CB vs obesos)				Referencia
					Microarreglos		qPCR		
		Número y edad			Razón de cambio Si<0, la expresión es mayor en obesos Si>0, la expresión es menor en obesos				
					Genes sobreexpresados post-RYGB (+)	Genes subexpresados post-RYGB (-)	Genes sobreexpresados post-RYGB (+)	Genes subexpresados post-RYGB (-)	
		Microarreglos		OBESOS					
		OBESOS: 8 obesos (4 bajo-RI; 4 alto-RI)		<ul style="list-style-type: none"> Bajo IR: ~50±5 Alto IR: ~52±7 	Valor calculado: A la razón de cambio reportada en microarreglos se resta 1	Valor calculado: A la razón de cambio reportada en microarreglos se resta 1	Valor calculado: A la razón de cambio reportada se resta 1	Valor calculado: A la razón de cambio reportada se resta 1	
		Microarreglos		POST-RYGB:					
		<ul style="list-style-type: none"> Bajo RI: ~39±13 años Alto RI: ~43±11 años 		<ul style="list-style-type: none"> Bajo IR: ~32±6 Alto IR: ~37±3 	153 genes sobreexpresados post-RYGB en:	865 genes subexpresados post-RYGB en:			
		qPCR		ΔIMC:					
		<ul style="list-style-type: none"> Bajo RI: ~39±13 años Alto RI: ~43±11 años 		<ul style="list-style-type: none"> Bajo IR: ~18 kg/m² Alto IR: ~15 kg/m² 	Alto RI GLYCTK (2.18) IRS-1 (1.27) FADS1 (0.55)	Alto RI ITPKC (-7.18) TNFα (-5.82) LIF (-4.73) UCHL1 (-4.36) CCND1 (-2.36)	Alto RI IRS-1 (2.73) FADS1 (1.64) GLYCTK (3.09)	Alto RI ITPKC (-5.27) LIF (-4.73) TNFα (-3.27) UCHL1 (-4.10) CCND1 (-2.55)	
			RYGB						
		OBESOS: 20 obesos (9 bajo-RI; 11 alto-RI)	~2 años		227 genes sobreexpresados post-RYGB en:	619 genes subexpresados post-RYGB en:			
		qPCR		OBESOS					
		<ul style="list-style-type: none"> Bajo RI: ~45±13 años Alto RI: ~47±9 años 		<ul style="list-style-type: none"> Bajo IR: ~57±9 Alto IR: ~55±6 	Bajo RI GLYCTK (4.73) FADS1 (2.55) IRS-1 (1.27)	Bajo RI UCHL1 (-8.55) CCND1 (-5.09) TNFα (-4.64) ITPKC (-2.91) LIF (-2.91)	Bajo RI GLYCTK (4.55) FADS1 (3.45) IRS-1 (2.36)	Bajo RI UCHL1 (-6.00) CCND1 (-4.10) TNFα (-2.91) ITPKC (-5.27) LIF (-2.91)	
				POST-RYGB:					
				<ul style="list-style-type: none"> Bajo IR: ~39±9 Alto IR: ~38±6 	Nota: En bajo RI, genes implicados en procesos metabólicos de carbohidratos	Nota: En alto RI genes implicados en receptor citocina-citocina, cancer señalización de quimiocinas y activación de factores de transcripción	Nota: Valores aproximados a partir de gráficos	Nota: Valores aproximados a partir de gráficos	
				ΔIMC:					
				<ul style="list-style-type: none"> Bajo IR: ~18 kg/m² Alto IR: ~17 kg/m² 	Nota: Valores aproximados a partir de gráficos Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	En bajo RI, genes implicados en metabolismo de glicosaminoglicanos y regulación de la traducción Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	

(González-Plaza et al., 2018)

Tabla S2. Expresión génica en tejido adiposo subcutáneo de individuos normopesos vs obesos

Genes		Método	Datos de pacientes		Resultados de expresión génica (Control vs obesos)			Referencia
			Número y edad	IMC (kg/m ²)	Valores de expresión reportados en el artículo (Obesos; control)		Razón de cambio calculada [(Control/obesos)-1] Si<0, la expresión es menor en delgados	
					Genes subexpresados en delgados (+)			
					<i>LCP1 (584.07;229.13)</i> <i>GPR183 (265.03;108.38)</i> <i>GLIPR1 (504.95;218.27)</i> <i>VSIG4 (364.56;162.02)</i> <i>LYZ (1710.26;765.36)</i> <i>SAMSN1 (44.94;20.39)</i> <i>CD53 (572.05;259.57)</i> <i>PLEK (104.69;47.84)</i> <i>NCKAP1L (179.77;82.71)</i> <i>CTSS (657.11;306.55)</i> <i>CLEC7A (113.77;53.08)</i> <i>FCGR3A (112.21;53.82)</i> <i>CYBB (596.34;290.02)</i> <i>MNDA (38.32;19.03)</i> <i>TLR8 (34.54;17.39)</i> <i>CD68 (1089.92;556.41)</i> <i>FCGR2A (1009.9;519.15)</i> TYROBP <i>(1686.71;879.17)</i> <i>FCGR3B (108.38;57.68)</i> <i>AIF1 (1168.14;625.99)</i> <i>IQGAP2 (126.24;67.65)</i> <i>BIN2 (89.88;49.52)</i> <i>VAMP8 (100.43;56.1)</i> <i>CR1 (39.4;22.78)</i> <i>PTPRC (439.59;254.23)</i> <i>PRKCB (61.82;36.5)</i> <i>RPS6KA1 (45.89;27.1)</i> <i>FOLR2 (265.03;157.59)</i> <i>SYK (40.5;24.42)</i> <i>ITGAM (121.1;73.01)</i> <i>FPR1 (63.56;38.59)</i> <i>CXCR4 (276.28;167.73)</i> <i>LY86 (99.73;61.39)</i> <i>CD4 (148.06;91.14)</i> <i>C1QA (430.54;265.03)</i> <i>ALOX5AP (568.1;352.14)</i> <i>ARRB2 (634.73;398.93)</i> <i>MYO1F (245.57;158.68)</i> RNASET2 <i>(157.59;103.97)</i>			
					Genes subexpresados en obesos (+)			
					<i>LCP1 (-0.61)</i> <i>GPR183 (-0.59)</i> <i>GLIPR1 (-0.57)</i> <i>VSIG4 (-0.56)</i> <i>LYZ (-0.55)</i> <i>SAMSN1 (-0.55)</i> <i>CD53 (-0.55)</i> <i>PLEK (-0.54)</i> <i>NCKAP1L (-0.54)</i> <i>CTSS (-0.53)</i> <i>CLEC7A (-0.53)</i> <i>FCGR3A (-0.52)</i> <i>CYBB (-0.51)</i> <i>MNDA (-0.5)</i> <i>TLR8 (-0.5)</i> <i>CD68 (-0.49)</i> <i>FCGR2A (-0.49)</i> <i>TYROBP (-0.48)</i> <i>FCGR3B (-0.47)</i> <i>AIF1 (-0.46)</i> <i>IQGAP2 (-0.46)</i> <i>BIN2 (-0.45)</i> <i>VAMP8 (-0.44)</i> <i>CR1 (-0.42)</i> <i>PTPRC (-0.42)</i> <i>PRKCB (-0.41)</i> <i>RPS6KA1 (-0.41)</i> <i>FOLR2 (-0.41)</i> <i>SYK (-0.4)</i> <i>ITGAM (-0.4)</i> <i>FPR1 (-0.39)</i> <i>CXCR4 (-0.39)</i> <i>LY86 (-0.38)</i> <i>CD4 (-0.38)</i> <i>C1QA (-0.38)</i> <i>ALOX5AP (-0.38)</i> <i>ARRB2 (-0.37)</i> <i>MYO1F (-0.35)</i> <i>RNASET2 (-0.34)</i>			
AIF1								
ALOX5P	IQGAP2							
ARRB2	ITGAM							
BIN2	LCP1							
C1QA	LGMM							
CD4	LY86							
CD48	LY96							
CD53	LYZ							
CD68	MNDA							
CLEC7A	MYO1F							
CNPY3	NCKAP1L							
CORO1A	NPC2	Microarreglos						
CR1	PIK3AP1	ClariomTM D arrays >540,000 transcritos	Control: 28 sujetos delgados de 44±9 años	Control: 27±5				
CTSC	PLEK							
CTSS	PPRKCB							
CXCR4	PTPRC							
CYBB	QPCT							
CYLD	RNASET2	Enfocados a genes inflamatorios	Obesos: 50 obesos de 43±9 años	Obesos: 43±5				
EZR	RPS6KA1							
FCER1A	S100A8							
FCGR2A	SAMHD1							
FCGR3A	SAMSN1							
FCGR3B	SELL							
FGL2	SYK							
FOLR2	TLR8							
FPR1	TNFRSF1B							
FUCA1	TYROBP							
GLIPR1	VAMP8							
GMFG	VSIG4							
GPR183	ZC3HAV1							
HGF								
								(Kerr et al., 2020)

Genes	Método	Datos de los pacientes		Resultados de expresión génica (Control vs obesos)		Referencia
		Número y edad	IMC (kg/m ²)	Razón de cambio reportada [(Control/obesos)-1] en el artículo Si<0, la expresión es menor en delgados Si>0, la expresión es mayor en delgados		
				Genes sobreexpresados en delgados (+)	Genes subexpresados en delgados (-)	
ELOVL6 SLC27A2 GYS2 PKP2 FASN ACLY SCD1 LGALS12 OLFM2 ACACA THRSP14 ACSL1 GLUT4 DECR EC11 IRS-1 KPNA2 IQ6GAP2 LYZ TNF α PRG4 DUSP1 EGR1 EGFL6 SPP1 AQP9 FOS RGS1 IL-6	qPCR Genes candidatos a partir de los datos de un microarreglo Affymetrix GeneChip Human Gene 2.0 ST Array >24,838 transcritos entre post-cirugía vs obesos Genes candidatos implicados en: (a)Ciclo celular (b)Desarrollo (c) Metabolismo de lípidos (d) Respuesta inflamatoria	Control: 26 sujetos delgados de 45 \pm 5 años Obesos: 25 obesos de 48 \pm 10 años	Control: ~24 \pm 2 Obesos: ~43 \pm 5	3,576 genes sobreexpresados en delgados EGR1 (5.34) FOS (2.97) PKP2 (2.20) ELOVL6 (2.00) DUSP1 (1.85) GYS2 (1.76) SLC27A2 (1.14) IL-6 (0.66) GLUT4 (0.63) RGS1 (0.52) DECR1 (0.51) OLFM2 (0.51) ACSL1 (0.47) LGALS12 (0.44) FASN (0.43) ACLY (0.43) THRSP14 (0.43) IRS-1 (0.42) EC11 (0.29) TNF α (0.18) SCD1 (0.12) ACACA (0.03)	2,420 genes subexpresados en delgados LYZ (-0.70) SPP1 (-0.70) PRG4 (-0.69) EGFL6 (-0.64) AQP9 (-0.56) IQ6GAP2 (-0.52) KPNA2 (-0.29)	(Ortega et al., 2015)
				Nota: Razón de cambio sin %	Nota: Razón de cambio sin %	
				Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	

Genes	Método	Datos de los pacientes		Resultados de expresión génica (Control vs obesos)		Referencia			
		Número y edad	IMC (kg/m ²)	Valores de expresión reportados en el artículo (Obesos; control)	Razón de cambio calculada [(Control/obesos)-1] Si<0, la expresión es menor en delgados Si>0, la expresión es menor en obesos				
				Genes sobreexpresados en delgados (+)	Genes subexpresados en delgados (-)				
CEBPA CEBPB PPARG ADIPOQ SREBF1 IRS-1 IRS-2 PIK3CA AKT2 SLC2A4 MMP2 MMP9 TIMP1 VEGFA COL1A1 TLR2 TLR4 RELA NFKBIA NFKBIL1 GRB2 RASA1 MAP3K1	MAPK8 MAPK1 MAPK14 MAPK11 JUN MIF CCL2 CCL5 IL-18 IKBKB NFKB1 NFKB2 CD14 CD68 ITGAM ITGAX CD86 CD19 CD40	Genes candidatos implicados en: (a) Marcadores adipogénicos (b) Vía de señalización de insulina (c) Remodelación de la matriz extracelular (ECM) (d) Inflamatorios	Control: 83 sujetos delgados de ~23±2 años Obesos: 19 obesos de ~26±5 años	Control: ~22 ± 2 Obesos: ~33 ± 3	Genes sobreexpresados en delgados (+) SLC2A4 (0.20; 0.49) MAPK11 (0.04; 0.08) TLR2 (0.01; 0.02) CEBPB (0.10; 0.19) IRS-2 (0.58; 0.9) NFKBIA (0.17; 0.25) PIK3CA (0.13; 0.19) MAPK14 (0.56; 0.8) ADIPOQ (0.48; 0.68) PPARG (0.95; 1.34) VEGFA (0.29; 0.41) CEBPA (4.05; 5.69) TLR4 (0.14; 0.19) IRS-1 (0.59; 0.78) NFKBIL1 (0.18; 0.23) MMP2 (0.38; 0.48) AKT2 (2.32; 2.9) JUN (0.34; 0.42) COL1A1 (0.78; 0.95) MAPK8 (0.1; 0.12) RELA (0.45; 0.5) CCL3 (0.10; 0.11) RASA1 (0.34; 0.37) MAP3K1 (0.13; 0.14) GRB2 (0.57; 0.6) SREBF1 (0.28; 0.29) MAPK1 (0.31; 0.32) RAF1 (0.026; 0.028) CD8A (0.010; 0.013)	Genes subexpresados en delgados (-) IL-18 (0.03; 0.01) MMP9 (0.26; 0.09) CCL2 (0.1; 0.05) CD14 (0.64; 0.35) ITGAM (0.07; 0.04) CD68 (0.31; 0.18) ITGAX (0.11; 0.07) CD19 (0.03; 0.02) CD86 (0.03; 0.02) NFKB2 (0.12; 0.09) IKBKB (0.04; 0.03) TIMP1 (0.34; 0.27) MIF (0.36; 0.31) CD40 (0.07; 0.06) NFKB1 (0.08; 0.07) CD4 (0.042; 0.040) CD3D (0.02; 0.01) FOXP3 (0.009; 0.007)	Genes sobreexpresados en delgados (+) SLC2A4 (1.45) MAPK11 (1.00) TLR2 (1.00) CEBPB (0.90) IRS-2 (0.55) NFKBIA (0.47) PIK3CA (0.46) MAPK14 (0.43) ADIPOQ (0.42) PPARG (0.41) VEGFA (0.41) CEBPA (0.40) TLR4 (0.36) IRS-1 (0.32) NFKBIL1 (0.28) MMP2 (0.26) AKT2 (0.25) JUN (0.24) COL1A1 (0.22) MAPK8 (0.2) RELA (0.11) CCL3 (0.10) RASA1 (0.09) MAP3K1 (0.08) GRB2 (0.05) SREBF1 (0.04) MAPK1 (0.03) RAF1 (0.08) CD8A (0.30)	Genes subexpresados en delgados (-) IL-18 (-0.67) MMP9 (-0.65) CCL2 (-0.50) CD14 (-0.45) ITGAM (-0.43) CD68 (-0.42) ITGAX (-0.36) CD19 (-0.33) CD86 (-0.33) NFKB2 (-0.25) IKBKB (-0.25) TIMP1 (-0.21) MIF (-0.14) CD40 (-0.14) NFKB1 (-0.13) CD4 (-0.05) CD3D (-0.15) FOXP3 (-0.22)	(Matulewicz et al., 2017)
				Nota: Valores aproximados a partir de gráficos	Nota: Valores aproximados a partir de gráficos				
				Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris			

Genes	Método	Datos de los pacientes		Resultados de expresión génica (Control vs obesos)				Referencia
		Número y edad	IMC (kg/m ²)	Valores de expresión reportados en el artículo (Obesos; control)		Razón de cambio calculada [(Control/obesos)-1]		
				Genes sobreexpresados en obesos (+)	Genes subexpresados en obesos (-)	Si<0, la expresión es mayor en obesos Si>0, la expresión es menor en obesos		
						Genes sobreexpresados en obesos (+)	Genes subexpresados en obesos (-)	
Genes implicados en: (a) <i>Citocinas inflamatorias</i> (b) <i>Factores de crecimiento</i> (c) <i>Marcadores metabólicos (lipólisis)</i> (d) <i>Marcadores de superficie celular (apoptosis)</i>	qPCR Genes candidatos implicados en: (a) <i>Citocinas inflamatorias</i> (b) <i>Factores de crecimiento</i> (c) <i>Marcadores metabólicos (lípidos y glucosa)</i> (d) <i>Marcadores de superficie celular (apoptosis)</i>	qPCR Control: 20 sujetos delgados de 43 ± 9 años Obesos: 26 obesos de 42 ± 12 años	qPCR Control: ~25 ± 3 Obesos: ~46 ± 6	IL-6 (1.00; 0.17) IL-10 (1.00; 0.37) FGF1 (1.00; 0.42) <i>CCL3 (1.00; 0.5)</i> IL1B (1.00; 0.50) CASP3 (1.00; 0.66) <i>CD68 (1.00; 0.70)</i> <i>HLA-DR (1.00; 0.75)</i> <i>CD144 (1.00; 0.75)</i> <i>VEGFC (1.00; 0.75)</i> PPARG (1.00; 0.88) <i>TNFα (1.00; 0.92)</i>	<i>CIDEA (1.00; 1.52)</i> <i>CD40 (1.00; 1.17)</i> <i>ADIPOQ (1.00; 1.13)</i> <i>SLC2A4 (1.00; 1.10)</i> <i>IGF1 (1.00; 1.08)</i> <i>IRS-2 (1.00; 1.08)</i> <i>PLIN1 (1.00; 1.04)</i> <i>CD3E (1.00; 1.03)</i>	IL-6 (-0.83) IL-10 (-0.63) FGF1 (-0.58) <i>CCL3 (-0.50)</i> IL1B (-0.50) CASP3 (-0.34) <i>CD68 (-0.30)</i> <i>HLA-DR (-0.25)</i> <i>CD144 (-0.25)</i> <i>VEGFC (-0.25)</i> PPARG (-0.12) TNFα (-0.08)	<i>CIDEA (0.52)</i> <i>CD40 (0.17)</i> ADIPOQ (0.13) SLC2A4 (0.10) <i>IGF1 (0.08)</i> <i>IRS-2 (0.08)</i> PLIN1 (0.04) <i>CD3E (0.03)</i>	(Jürets et al., 2017)
				Nota: Valores aproximados a partir de gráficos Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	Nota: Valores aproximados a partir de gráficos Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	

Genes	Método	Datos de los pacientes		Resultados de expresión génica (Control vs obesos)		Referencia	
		Número y edad	IMC (kg/m ²)	Valores de expresión reportados en el artículo (Obesos; control)			Razón de cambio calculada [(Control/obesos)-1]
Genes de biogénesis mitocondrial y estrés oxidativo <i>eNOS</i> <i>NRF1</i> <i>Tfam</i> <i>PGC1α</i> <i>CytC</i>	qPCR Genes candidatos implicados en: (a) Biogénesis mitocondrial (b) Estrés oxidativo	Control: 8 delgados de 45 ± 6 años	Control: 24±0.9 kg/m ²	Genes sobreexpresados en delgados (+) <i>CytC</i> (0.040; 1.00) <i>eNOS</i> (0.20; 1.00) <i>NRF1</i> (0.260; 1.00) <i>TFAM</i> (0.48; 1.00) <i>PGC1α</i> (0.60; 1.00)	Genes subexpresados en obesos(-) <i>No reportan genes sobreexpresados</i>	Si<0, la expresión es mayor en obesos Si>0, la expresión es menor en obesos Genes subexpresados en obesos(-) <i>CytC</i> (24.00) <i>eNOS</i> (4.00) <i>NRF1</i> (2.85) <i>TFAM</i> (1.08) <i>PGC1α</i> (0.67)	(Jahansouz et al., 2015)
		Obesos: 16 obesos de 46 ± 3 años	Obesos: 41± 1 kg/m ²	Nota: Valores aproximados a partir de gráficos Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris	Nota: Genes con expresión no significativa (p>0.05) en gris		
Genes implicados en: (a) Interacción receptores citocina-citocina (b) Vía de señalización de quimiocinas	Microarreglos Affymetrix Human Gene 2.1ST array 10,000 transcritos	Control: 9 delgados de 50 ± 3 años	Control: ~22 ± 2	Razón de cambio		(Badoud et al., 2017)	
<i>CCL9</i> <i>CXCL10</i> <i>CXCL11</i> <i>TNFRSF11A</i> <i>TNFRSF25</i> <i>PDGFA</i> <i>GNB4</i> <i>ADCY1</i> <i>ABHD5</i> <i>NPR1</i> <i>P1K3CA</i> <i>HCAR3</i> <i>PPP1R1B</i>		Obesos: 11 obesos de 46 ± 2 años	Obesos: ~35 ± 1	Genes sobreexpresados en delgados (+) De 91 genes sobreexpresados en delgados <i>PPP1R1B</i> <i>NPR1</i> <i>HCAR3</i> <i>P1K3CA</i>	Genes subexpresados en obesos (-) De 130 genes subexpresados en delgados <i>CCL19</i> <i>CXCL10</i> <i>CXCL11</i> <i>TNFRSF11A</i> <i>TNFRSF25</i> <i>PDGFA</i> <i>GNB4</i> <i>ADCY1</i>		
				Nota: Genes subexpresados significativamente implicados en: (a) Lipólisis en adipocitos (b) Vía de señalización de AMPc	Nota: Genes sobreexpresados significativamente implicados en dos vías significativas: (a) Interacción receptores citocina-citocina (b) Vía de señalización de quimiocinas		

8. Bibliografía

- Angrisani, L., Santonicola, A., Iovino, P., Formisano, G., Buchwald, H., & Scopinaro, N. (2015). Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obesity Surgery*, 25(10), 1822–1832. <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1657-z>
- Angrisani, Luigi, Santonicola, A., Iovino, P., Vitiello, A., Higa, K., Himpens, J., Buchwald, H., & Scopinaro, N. (2018). IFSO Worldwide Survey 2016: Primary, Endoluminal, and Revisional Procedures. *Obesity Surgery*, 28(12), 3783–3794. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3450-2>
- Auguet, T., Guiu-Jurado, E., Berlanga, A., Terra, X., Martinez, S., Porrás, J. A., Ceausu, A., Sabench, F., Hernandez, M., Aguilar, C., Sirvent, J. J., Castillo, D. Del, & Richart, C. (2014). Downregulation of lipogenesis and fatty acid oxidation in the subcutaneous adipose tissue of morbidly obese women. *Obesity*, 22(9). <https://doi.org/10.1002/oby.20809>
- Backhauss, M. D. (2018). Un simulador para disminuir la obesidad. *Revista ¿Cómo Ves?*, 5–7.
- Badoud, F., Brewer, D., Charchoglyan, A., Cuthbertson, D. J., & Mutch, D. M. (2017). Multi-omics Integrative Investigation of Fatty Acid Metabolism in Obese and Lean Subcutaneous Tissue. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, 21(7), 371–379. <https://doi.org/10.1089/omi.2017.0049>
- Basdevant, A., & Aron-Wisnewsky, J. (2012). Obesity: An evolving process. In *Physiology and Physiopathology of Adipose Tissue* (pp. 231–242). Springer-Verlag France. https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0343-2_16
- Baynes, J. W., & Domiczak, M. H. (2015). Bioquímica médica (4a. ed.). In *Bioquímica Médica (4º)*. ProQuest Ebook Central. <https://ebookcentral.proquest.com/lib/bibliodgbsp/detail.action?docID=3429739>.
- Berger, E., Héraud, S., Mojallal, A., Lequeux, C., Weiss-Gayet, M., Damour, O., & Géoën, A. (2015). Pathways commonly dysregulated in mouse and human obese adipose tissue: FAT/CD36 modulates differentiation and lipogenesis. *Adipocyte*, 4(3). <https://doi.org/10.4161/21623945.2014.987578>
- Bialesova, L., Kulyté, A., Petrus, P., Sinha, I., Laurencikiene, J., Zhao, C., Wright, K. D., Arner, P., & Dahlman, I. (2017). Epigenetic Regulation of PLIN 1 in Obese Women and its Relation to Lipolysis. *Scientific Reports*, 7(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09232-y>
- Blancas-Flores, G., Almanza-Pérez, J. C., López-Roa, R. I., Alarcón-Aguilar, F. J., García-Macedo, R., & Cruz, M. (2010). La obesidad como un proceso inflamatorio. *Bol. Méd. Hosp. Infant. Méx*, 67(2), 88–97. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462010000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Bourgeois, C., Gorwood, J., Barrail-Tran, A., Lagathu, C., Capeau, J., Desjardins, D., Le Grand, R., Damouche, A., Béréziat, V., & Lambotte, O. (2019). Specific Biological Features of Adipose Tissue, and Their Impact on HIV Persistence. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 10, pp. 1–25). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02837>
- Buchwald, H. (2014). The evolution of metabolic/bariatric surgery. In *Obesity Surgery* (Vol. 24, Issue 8, pp. 1126–1135). <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1354-3>
- Castrejón, V., Carbó, R., & Martínez, M. (2007). *Mecanismos Moleculares Que Intervienen En El Transporte De La Glucosa**. 26(2), 49–57.
- Challier, J. C., Basu, S., Bintein, T., Minium, J., Hotmire, K., Catalano, P. M., & Hauguel-de Mouzon, S.

- (2008). Obesity in Pregnancy Stimulates Macrophage Accumulation and Inflammation in the Placenta. *Placenta*, 29(3), 274–281. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2007.12.010>
- Colchero, M. A., Fuentes, M. L., & Salinas, C. A. A. (2018). La Obesidad en México. In *Estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control*.
- Coleman, R. A. (2019). It takes a village: Channeling fatty acid metabolism and triacylglycerol formation via protein interactomes. *Journal of Lipid Research*, 60(3). <https://doi.org/10.1194/jlr.S091843>
- Consortium, Flum, D. R., Belle, S. H., King, W. C., Wahed, A. S., Berk, P., Chapman, W., Pories, W., Courcoulas, A., McCloskey, C., Mitchell, J., Patterson, E., Pomp, A., Staten, M. A., Yanovski, S. Z., Thirlby, R., & Wolfe, B. (2009). Perioperative Safety in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery. *New England Journal of Medicine*, 361(5), 445–454. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0901836>
- Corzo Olán. (2021). Obesidad en México, problema de salud pública grave; urge atenderla. *Boletín N° 5417*, 1–2.
- Cossío Díaz, J. R. (2013). [Constitutional analysis of Mexican Official Norm NOM-174-SSA1-1998 for the handling of obesity]. *Gaceta Medica de Mexico*, 149(6), 686–690. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24276193>
- de Oliveira, B. A. P., de Souza Pinhel, M. A., Nicoletti, C. F., de Oliveira, C. C., Quinhoneiro, D. C. G., Noronha, N. Y., Fassini, P. G., da Silva Júnior, W. A., Junior, W. S., & Nonino, C. B. (2017). UCP2 and PLIN1 Expression Affects the Resting Metabolic Rate and Weight Loss on Obese Patients. *Obesity Surgery*, 27(2), 343–348. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2275-0>
- Eissing, L., Scherer, T., Tödter, K., Knippschild, U., Greve, J. W., Buurman, W. A., Pinnschmidt, H. O., Rensen, S. S., Wolf, A. M., Bartelt, A., Heeren, J., Buettner, C., & Scheja, L. (2013). De novo lipogenesis in human fat and liver is linked to ChREBP- β and metabolic health. *Nature Communications*, 4(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/ncomms2537>
- Esteve Ràfols, M. (2014). Tejido adiposo: Heterogeneidad celular y diversidad funcional. *Endocrinología y Nutrición*, 61(2), 100–112. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2013.03.011>
- Fernández-Real, J. M., & Pickup, J. C. (2008). Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 19(1), 10–16. <https://doi.org/10.1016/J.TEM.2007.10.004>
- Fernando Carrasco, N., José Eduardo Galgani, F., & Marcela Reyes, J. (2013). Síndrome de resistencia a la insulina. estudio y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(5), 827–837. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70230-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70230-X)
- Ferraz-Bannitz, R., Welendorf, C. R., Coelho, P. O., Salgado, W., Nonino, C. B., Beraldo, R. A., & Foss-Freitas, M. C. (2021). Bariatric surgery can acutely modulate ER-stress and inflammation on subcutaneous adipose tissue in non-diabetic patients with obesity. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 13(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00623-w>
- Flores-Lázaro, J. R., Rodríguez-Martínez, E., & Rivas-Arancibia, S. (2011). Consecuencias metabólicas de la alteración funcional del tejido adiposo en el paciente con obesidad. *Revista Médica Del Hospital General de México*, 74(3), 157–165. <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-medica-del-hospital-general-325-articulo-consecuencias-metabolicas-alteracion-funcional-del-X0185106311356353>
- Frigolet, M. E., & Gutiérrez-Aguilar, R. (2020). The colors of adipose tissue. *Gaceta Medica de Mexico*, 156(2), 142–149. <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000356>
- Gómez, R., Conde, J., Gómez Reino, J. J., Lago, F., & Gualillo, O. (2009). Las adipocinas: mediadores emergentes de la respuesta inmune y de la inflamación. *Reumatología Clínica*, 5(SUPPL. 1), 6–12.

<https://doi.org/10.1016/J.REUMA.2008.12.003>

González-Plaza, J. J., Gutiérrez-Repiso, C., García-Serrano, S., Rodríguez-Pacheco, F., Garrido-Sánchez, L., Santiago-Fernández, C., García-Arnés, J., Moreno-Ruiz, F. J., Rodríguez-Cañete, A., & García-Fuentes, E. (2016). Effect of Roux-en-Y gastric bypass-induced weight loss on the transcriptomic profiling of subcutaneous adipose tissue. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, *12*(2), 257–263. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.07.007>

González-Plaza, J. J., Santiago-Fernández, C., Gutiérrez-Repiso, C., García-Serrano, S., Rodríguez-Pacheco, F., Ho-Plagaro, A., Garrido-Sánchez, L., Moreno-Ruiz, F. J., Rodríguez-Cañete, A., & García-Fuentes, E. (2018). The changes in the transcriptomic profiling of subcutaneous adipose tissue after bariatric surgery depend on the insulin resistance state. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, *14*(8). <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.04.010>

Guru, A., Issac, P. K., Velayutham, M., Saraswathi, N. T., Arshad, A., & Arockiaraj, J. (2020). Molecular mechanism of down-regulating adipogenic transcription factors in 3T3-L1 adipocyte cells by bioactive anti-adipogenic compounds. *Molecular Biology Reports* *2020* *48*:1, *48*(1), 743–761. <https://doi.org/10.1007/S11033-020-06036-8>

He, W., Yuan, T., Choezom, D., Hunkler, H., Annamalai, K., Lupse, B., & Maedler, K. (2018). Ageing potentiates diet-induced glucose intolerance, β -cell failure and tissue inflammation through TLR4. *Scientific Reports*, *8*(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-018-20909-W>

Hill, J. O., Wyatt, H. R., & Peters, J. C. (2012). Energy Balance and Obesity. *Circulation*, *126*(1), 126–132. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.087213>

Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., & Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science (New York, N.Y.)*, *259*(5091), 87–91. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.7678183>

INEGI. (2017). “Estadísticas a Propósito Del Día De Muertos” (2 De Noviembre). In *Inegi* (Issue 2017). <http://www.beta.inegi.org.mx/app/biblioteca/ficha.html?upc=702825460792>. <http://www.beta.inegi.org.mx/app/biblioteca/ficha.html?upc=702825460238>, p. 145. http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones_Datos.

Izaola, O., Luis, D. de, Sajoux, I., Domingo, J. C., & Vidal, M. (2015). Inflamación y obesidad (lipoinflamación). *Nutrición Hospitalaria*, *31*(6), 2352–2358. <https://doi.org/10.3305/NH.2015.31.6.8829>

Jahansouz, C., Serrot, F. J., Frohnert, B. I., Foncea, R. E., Dorman, R. B., Slusarek, B., Leslie, D. B., Bernlohr, D. A., & Ikramuddin, S. (2015). Roux-en-Y Gastric Bypass Acutely Decreases Protein Carbonylation and Increases Expression of Mitochondrial Biogenesis Genes in Subcutaneous Adipose Tissue. *Obesity Surgery*, *25*(12). <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1708-5>

Jaunoo, S. S., & Southall, P. J. (2010). Bariatric surgery. *International Journal of Surgery*, *8*(2), 86–89. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2009.12.003>

Jing, Y., Wu, F., Li, D., Yang, L., Li, Q., & Li, R. (2018). Metformin improves obesity-associated inflammation by altering macrophages polarization. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *461*, 256–264. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.09.025>

Joo, J. I., Oh, T. S., Kim, D. H., Choi, D. K., Wang, X., Choi, J. W., & Yun, J. W. (2011). Differential expression of adipose tissue proteins between obesity-susceptible and -resistant rats fed a high-fat diet. *Proteomics*, *11*(8). <https://doi.org/10.1002/pmic.201000515>

Jürets, A., Itariu, B. K., Keindl, M., Prager, G., Langer, F., Grablowitz, V., Zeyda, M., & Stulnig, T. M.

- (2017). Upregulated TNF Expression 1 Year After Bariatric Surgery Reflects a Cachexia-Like State in Subcutaneous Adipose Tissue. *Obesity Surgery*, 27(6), 1514–1523. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2477-5>
- Karki, S., Farb, M. G., Myers, S., Apovian, C., Hess, D. T., & Gokce, N. (2015). Effect of Bariatric Weight Loss on the Adipose Lipolytic Transcriptome in Obese Humans. *Mediators of Inflammation*, 2015, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2015/106237>
- Karmali, S., Stoklossa, C. J., Sharma, A., Stadnyk, J., Christiansen, S., Cottreau, D., & Birch, D. W. (2010). Bariatric surgery: A primer. *Canadian Family Physician*, 56(9), 873. [/pmc/articles/PMC2939109/](https://doi.org/10.1155/2015/106237)
- Katsogiannos, P., Kamble, P. G., Boersma, G. J., Karlsson, F. A., Lundkvist, P., Sundbom, M., Pereira, M. J., & Eriksson, J. W. (2019). Early Changes in Adipose Tissue Morphology, Gene Expression, and Metabolism After RYGB in Patients With Obesity and T2D. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104(7), 2601–2613. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02165>
- Kerr, A. G., Andersson, D. P., Rydén, M., Arner, P., & Dahlman, I. (2020). Long-term changes in adipose tissue gene expression following bariatric surgery. *Journal of Internal Medicine*, 288(2), 219–233. <https://doi.org/10.1111/joim.13066>
- Kershaw, E. E., & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(6), 2548–2556. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
- Kovacs, P., Hanson, R. L., Lee, Y. H., Yang, X., Kobes, S., Permana, P. A., Bogardus, C., & Baier, L. J. (2003). The Role of Insulin Receptor Substrate-1 Gene (IRS1) in Type 2 Diabetes in Pima Indians. *Diabetes*, 52(12), 3005–3009. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.12.3005>
- Kraus, D., Yang, Q., Kong, D., Banks, A. S., Zhang, L., Rodgers, J. T., Pirinen, E., Pulinilkunnil, T. C., Gong, F., Wang, Y. C., Cen, Y., Sauve, A. A., Asara, J. M., Peroni, O. D., Monia, B. P., Bhanot, S., Alhonen, L., Puigserver, P., & Kahn, B. B. (2014). Nicotinamide N-methyltransferase knockdown protects against diet-induced obesity. *Nature*, 508(7495), 258–262. <https://doi.org/10.1038/nature13198>
- Kuczmarski, R. J., & Flegal, K. M. (2000). Criteria for definition of overweight in transition: Background and recommendations for the United States. In *American Journal of Clinical Nutrition* (Vol. 72, Issue 5, pp. 1074–1081). <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.5.1074>
- Kursawe, R., Dixit, V. D., Scherer, P. E., Santoro, N., Narayan, D., Gordillo, R., Giannini, C., Lopez, X., Pierpont, B., Nouws, J., Shulman, G. I., & Caprio, S. (2016). A role of the inflammasome in the low storage capacity of the abdominal subcutaneous adipose tissue in obese adolescents. *Diabetes*, 65(3), 610–618. <https://doi.org/10.2337/DB15-1478/-/DC1>
- Landgraf, K., Klötting, N., Gericke, M., Maixner, N., Guiu-Jurado, E., Scholz, M., Witte, A. V., Beyer, F., Schwartze, J. T., Lacher, M., Villringer, A., Kovacs, P., Rudich, A., Blüher, M., Kiess, W., & Körner, A. (2020). The Obesity-Susceptibility Gene TMEM18 Promotes Adipogenesis through Activation of PPARγ. *Cell Reports*, 33(3), 108295. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108295>
- Latorre, J., Lluch, A., Ortega, F. J., Gavaldà-Navarro, A., Comas, F., Morón-Ros, S., Rodríguez, A., Becerril, S., Villarroya, F., Frühbeck, G., Ricart, W., Giral, M., Fernández-Real, J. M., & Moreno-Navarrete, J. M. (2021). Adipose tissue knockdown of lysozyme reduces local inflammation and improves adipogenesis in high-fat diet-fed mice. *Pharmacological Research*, 166, 105486. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2021.105486>
- Latorre, J., Moreno-Navarrete, J. M., Sabater, M., Buxo, M., Rodríguez-Hermosa, J. I., Girones, J., Fort, J. M., Vilallonga, R., Ricart, W., Simo, R., Fernández-Real, J.-M., & Ortega, F. J. (2018). Decreased TLR3 in Hyperplastic Adipose Tissue, Blood and Inflamed Adipocytes is Related to Metabolic

Inflammation. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 51(3), 1051–1068. <https://doi.org/10.1159/000495487>

Lee, H., Pantazis, A., Cheng, P., Dennisuk, L., Clarke, P. J., & Lee, J. M. (2016). The Association Between Adolescent Obesity and Disability Incidence in Young Adulthood. *Journal of Adolescent Health*, 59(4), 472–478. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.05.015>

Li, A., Qiu, M., Zhou, H., Wang, T., & Guo, W. (2017). PTEN, Insulin Resistance and Cancer. *Current Pharmaceutical Design*, 23(25). <https://doi.org/10.2174/1381612823666170704124611>

Li, T., Li, X., Meng, H., Chen, L., & Meng, F. (2020). Acsl1 affects triglyceride levels through the ppar γ pathway. *International Journal of Medical Sciences*, 17(6), 720–727. <https://doi.org/10.7150/ijms.42248>

Liu, Y., Aron-Wisnewsky, J., Marcelin, G., Genser, L., Le Naour, G., Torcivia, A., Bauvois, B., Bouchet, S., Pelloux, V., Sasso, M., Miette, V., Tordjman, J., & Clément, K. (2016). Accumulation and changes in composition of collagens in subcutaneous adipose tissue after bariatric surgery. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(1), 293–304. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3348>

Lobo, S., Wiczer, B. M., & Bernlohr, D. A. (2009). Functional analysis of long-chain Acyl-CoA synthetase 1 in 3T3-L1 adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 284(27). <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.017244>

Long, K. R., Ma, J. D., Chen, L., Wang, P. J., He, D. F., Li, M. Z., & Li, X. W. (2015). Promoter and first exon methylation regulate porcine FASN gene expression. *Genetics and Molecular Research*, 14(3), 8443–8450. <https://doi.org/10.4238/2015.July.28.11>

Lundholm, L., Zang, H., Hirschberg, A. L., Gustafsson, J. Å., Arner, P., & Dahlman-Wright, K. (2008). Key lipogenic gene expression can be decreased by estrogen in human adipose tissue. *Fertility and Sterility*, 90(1). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.06.011>

Man, X., Hu, N., Tan, S., Tang, H.-N., Guo, Y., Tang, C.-Y., Liu, Y., Tang, J., Zhou, C.-L., Wang, F., & Zhou, H. (2020). Insulin receptor substrate-1 inhibits high-fat diet-induced obesity by browning of white adipose tissue through miR-503. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 34(9), 12308–12323. <https://doi.org/10.1096/fj.201903283RR>

Manuel Moreno, G. (2012). Definición y clasificación de la obesidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(2), 124–128. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70288-2](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70288-2)

Matulewicz, N., Stefanowicz, M., Nikolajuk, A., & Karczewska-Kupczewska, M. (2017). Markers of Adipogenesis, but Not Inflammation, in Adipose Tissue Are Independently Related to Insulin Sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*, 102, 3040–3049. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00597>

Méndez-Giménez, L., Becerril, S., Moncada, R., Valentí, V., Fernández, S., Ramírez, B., Catalán, V., Gómez-Ambrosi, J., Soveral, G., Malagón, M. M., Diéguez, C., Rodríguez, A., & Frühbeck, G. (2017). Gastric Plication Improves Glycemia Partly by Restoring the Altered Expression of Aquaglyceroporins in Adipose Tissue and the Liver in Obese Rats. *Obesity Surgery* 27:7, 27(7), 1763–1774. <https://doi.org/10.1007/S11695-016-2532-2>

Méndez-Giménez, L., Rodríguez, A., Balaguer, I., & Frühbeck, G. (2014). Role of aquaglyceroporins and caveolins in energy and metabolic homeostasis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 397(1–2), 78–92. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.06.017>

Mittal, B. (2019). Subcutaneous adipose tissue & visceral adipose tissue. *The Indian Journal of Medical Research*, 149(5), 571. https://doi.org/10.4103/IJMR.IJMR_1910_18

Moreno-Navarrete, J. M., Latorre, J., Lluch, A., Ortega, F. J., Comas, F., Arnoriaga-Rodríguez, M.,

- Ricart, W., & Fernández-Real, J. M. (2021). Lysozyme is a component of the innate immune system linked to obesity associated-chronic low-grade inflammation and altered glucose tolerance. *Clinical Nutrition*, 40(3), 1420–1429. <https://doi.org/10.1016/J.CLNU.2020.08.036>
- Neeland, I. J., Ross, R., Després, J. P., Matsuzawa, Y., Yamashita, S., Shai, I., Seidell, J., Magni, P., Santos, R. D., Arsenault, B., Cuevas, A., Hu, F. B., Griffin, B., Zambon, A., Barter, P., Fruchart, J. C., & Eckel, R. H. (2019). Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 7(9), 715–725. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30084-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30084-1)
- Neff, K., Olbers, T., & le Roux, C. (2013). Bariatric surgery: the challenges with candidate selection, individualizing treatment and clinical outcomes. *BMC Medicine*, 11(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-8>
- OECD. (2017). *Obesity Update 2017*. OECD. www.oecd.org/health/obesity-update.htm
- Olivares, J., & Plancarte, A. (2008). BASES MOLECULARES DE LAS ACCIONES DE LA INSULINA. *Revista de Educación Bioquímica*.
- OMS. (2021, June 9). *Obesidad y sobrepeso*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Ortega, F. J., Mercader, J. M., Moreno-Navarrete, J. M., Nonell, L., Puigdecenet, E., Rodríguez-Hermosa, J. I., Rovira, O., Xifra, G., Guerra, E., Moreno, M., Mayas, D., Moreno-Castellanos, N., Fernández-Formoso, J. A., Ricart, W., Tinahones, F. J., Torrents, D., Malagón, M. M., & Fernández-Real, J. M. (2015a). Surgery-induced weight loss is associated with the downregulation of genes targeted by MicroRNAs in adipose tissue. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(11), E1467–E1476. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2357>
- Ortega, F. J., Vilallonga, R., Xifra, G., Sabater, M., Ricart, W., & Fernández-Real, J. M. (2016). Bariatric surgery acutely changes the expression of inflammatory and lipogenic genes in obese adipose tissue. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 12(2), 357–362. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.08.498>
- Ortiz-Vilchis, C. M. (2017). *AMPK role in the organism, it's activation during exercise and it's potential as a model for the development of mimetic drugs in the treatment of type II diabetes mellitus ESPACIO ACADÉMICO ESTUDIANTIL*. 5(1), 86–93.
- Poletto, A. C., David-Silva, A., Yamamoto, A. P. de M., Machado, U. F., & Furuya, D. T. (2015). Reduced Slc2a4/GLUT4 expression in subcutaneous adipose tissue of monosodium glutamate obese mice is recovered after atorvastatin treatment. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 7(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s13098-015-0015-6>
- Puche, R. C. (2005). El índice de masa corporal y los razonamientos de un astrónomo. *Medicina*, 65(4), 361–365.
- Ray, H., Pinteur, C., Frering, V., Beylot, M., & Large, V. (2009). Depot-specific differences in perilipin and hormone-sensitive lipase expression in lean and obese. *Lipids in Health and Disease*, 8. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-8-58>
- Reilly, S. M., & Saltiel, A. R. (2017). Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(11), 633–643. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.90>
- Rodríguez, A., Gena, P., Méndez-Giménez, L., Rosito, A., Valentí, V., Rotellar, F., Sola, I., Moncada, R., Silva, C., Svelto, M., Salvador, J., Calamita, G., & Frühbeck, G. (2014). Reduced hepatic aquaporin-9 and glycerol permeability are related to insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease.

International Journal of Obesity, 38(9). <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.234>

Rogers, R. G., Hummer, R. A., & Krueger, P. M. (2003). The effect of obesity on overall, circulatory disease- and diabetes-specific mortality. *Journal of Biosocial Science*, 35(1), 107–129. <https://doi.org/10.1017/S002193200300107X>

Ronquillo, M., Mellnyk, A., Cárdenas-Rodríguez, N., Martínez, E., Comoto, D., Carmona-Aparicio, L., Herrera, N., Lara, E., Pereyra, A., & Floriano-Sánchez, E. (2019). Different gene expression profiles in subcutaneous & visceral adipose tissues from Mexican patients with obesity. *Indian Journal of Medical Research*, 149(5), 616–626. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1165_17

Rosen, E. D., & MacDougald, O. A. (2006). Adipocyte differentiation from the inside out. In *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (Vol. 7, Issue 12, pp. 885–896). <https://doi.org/10.1038/nrm2066>

Ruban, A., Stoenchev, K., Ashrafian, H., & Teare, J. (2019). Current treatments for obesity. In *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London* (Vol. 19, Issue 3, pp. 205–212). <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.19-3-205>

Rusch, M. D., & Andris, D. (2007). Maladaptive eating patterns after weight-loss surgery. In *Nutrition in Clinical Practice* (Vol. 22, Issue 1, pp. 41–49). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1177/011542650702200141>

Sako, E. Y., Famenini, S., & Wu, J. J. (2014). Bariatric surgery and psoriasis. In *Journal of the American Academy of Dermatology* (Vol. 70, Issue 4, pp. 774–779). *J Am Acad Dermatol*. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.010>

Sanchez-Muñoz, F., Garcia-Macedo, R., Alarcon-Aguilar, F., & Cruz, M. (2005). Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gaceta Médica de México*, 141(6), 505–512. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132005000600009

Shamah, L. T., Cuevas, N. L., Romero, M. M., Gaona, P. E. B., Gómez, A. L. M., Mendoza, A. L., Méndez, G. H. I., & Rivera, D. J. (2020). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19. Resultados Nacionales. In *Instituto Nacional de Salud Pública*. <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/informes.php>

Simeone, P., Tacconi, S., Longo, S., Lanuti, P., Bravaccini, S., Pirini, F., Ravaioli, S., Dini, L., & Giudetti, A. M. (2021). Expanding roles of de novo lipogenesis in breast cancer. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 18, Issue 7). <https://doi.org/10.3390/ijerph18073575>

Song, Z., Xiaoli, A., & Yang, F. (2018). Regulation and Metabolic Significance of De Novo Lipogenesis in Adipose Tissues. *Nutrients*, 10(10), 1383. <https://doi.org/10.3390/nu10101383>

Sun, K., Kusminski, C. M., & Scherer, P. E. (2011). Adipose tissue remodeling and obesity. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(6), 2094. <https://doi.org/10.1172/JCI45887>

Symonds, M. E. (2012). Adipose Tissue Biology. In M. E. Symonds (Ed.), *Adipose Tissue Biology*. Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0965-6>

Thirone, A. C. P., Huang, C., & Klip, A. (2006). Tissue-specific roles of IRS proteins in insulin signaling and glucose transport. In *Trends in Endocrinology and Metabolism* (Vol. 17, Issue 2, pp. 70–76). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2006.01.005>

Thyagarajan, B., & Foster, M. T. (2017). Being of white adipose tissue as a therapeutic strategy for weight loss in humans. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 31(2), 1–13. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0016>

- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2018). Principios de Anatomía y Fisiología 15a edición. In *Panamericana* (15th ed., p. 1236). Medicina Panamericana. <http://www.medicapanamericana.com.pbidi.unam.mx:8080/visorebookv2/ebook/9786078546121#%7B%22Pagina%22:%222968%22,%22Vista%22:%22Buscador%22,%22Busqueda%22:%22lipolisis%22%7D>
- Trayhurn, P. (2005). Endocrine and signalling role of adipose tissue: New perspectives on fat. *Acta Physiologica Scandinavica*, 184(4). <https://doi.org/10.1111/j.1365-201X.2005.01468.x>
- Trayhurn, Paul. (2021). *The biology of obesity*. July 2004, 31–38. <https://doi.org/10.1079/PNS2004406>
- Trudy Mckee, J. R. M. (2020). Bioquímica. Las bases moleculares de la vida. In *Journal of Chemical Information and Modeling* (7e ed., Vol. 53, Issue 9, pp. 1689–1699). McGraw-Hill. <https://accessmedicina-mhmedical-com.pbidi.unam.mx:2443/content.aspx?bookid=2971§ionid=251483632>
- Tzanavari, T., Giannogonas, P., & Karalis, K. P. (2010). TNF- α and obesity. In *Current Directions in Autoimmunity* (Vol. 11, pp. 145–156). <https://doi.org/10.1159/000289203>
- Valdés, J. M. B., Alonso, M. del C. V., Martínez, M. P., Sarracent, G. L. S., Álvarez, D. D., & Martín, I. M. (2016). Mecanismos implicados en la aparición y regulación del proceso de remodelación del tejido adiposo y estado de lipoinflamación en la obesidad. In *Revista Cubana de Pediatría* (Vol. 88, Issue 3).
- Varns, J. A., Fish, A. F., & Eagon, J. C. (2018). Conceptualization of body image in the bariatric surgery patient. *Applied Nursing Research*, 41, 52–58. <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2018.03.008>
- Vázquez-Jiménez, J. G., Roura-Guiberna, A., Jiménez-Mena, L. R., & Olivares-Reyes, J. A. (2017). El papel de los ácidos grasos libres en la resistencia a la insulina. In *Gaceta médica de México* (Vol. 153, Issue 7). <https://doi.org/10.24875/GMM.17002714>
- Young, P. A., Senkal, C. E., Suchanek, A. L., Grevengoed, T. J., Lin, D. D., Zhao, L., Crunk, A. E., Klett, E. L., Füllekrug, J., Obeid, L. M., & Coleman, R. A. (2019). Long-chain acyl-CoA synthetase 1 interacts with key proteins that activate and direct fatty acids into niche hepatic pathways. *Journal of Biological Chemistry*, 293(43). <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.004049>
- Zhao, Z., Abbas Raza, S. H., Tian, H., Shi, B., Luo, Y., Wang, J., Liu, X., Li, S., Bai, Y., & Hu, J. (2020). Effects of overexpression of ACSL1 gene on the synthesis of unsaturated fatty acids in adipocytes of bovine. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 695, 108648. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108648>