

Artículo original

El síndrome metabólico promueve la diferenciación de las células TH0 hacia células Th17 y Treg en ratas Wistar

Metabolic syndrome promotes differentiation of TH0 cells toward Th17 and Treg cells in Wistar rats

María Elena García-García¹ <https://orcid.org/0009-0004-0707-6419>

José Antonio Torres-Magallanes², <https://orcid.org/0000-0003-1127-3082>

José Adrián Maturano-Melgoza^{1,3} <https://orcid.org/0000-0001-7109-2350>

Karina Montserrat García-Rosales¹, <https://orcid.org/0009-0008-7894-6521>

Lourdes Belén Montero-Villegas¹ <https://orcid.org/0009-0009-2041-9283>

Héctor Rafael Tejeda-Chávez¹ <https://orcid.org/0000-0002-5772-7513>

Melisa González-Ríos¹ <https://orcid.org/0009-0000-4719-6336>

José Luis Cadenas Freixas⁴ <https://orcid.org/0000-0003-1351-8821>

Elena Rocés de Álvarez-Buylla² <https://orcid.org/0000-0002-2104-3822>

Mónica Lemus Vidal¹ <https://orcid.org/0000-0001-9536-3020>

Sergio Montero^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0002-4776-6236>

¹Universidad de Colima, Facultad de Medicina. Colima, México.

²Universidad de Colima, Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas. Colima, México.

³Universidad Autónoma de Aguascalientes, Centro de Ciencias de la Salud, México.

⁴Universidad de las Ciencias Médicas "Carlos J. Finlay", Camagüey, Cuba.

*Autores para la correspondencia: checo@ucol.mx

RESUMEN

Introducción: El síndrome metabólico (SM) es un desorden clínico conformado por obesidad abdominal, hipertensión, dislipidemia e hiperglucemia por resistencia a la insulina. Tiene alta prevalencia en México y es un factor predisponente de enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2 (DM2). El Sistema Inmune (SI) genera respuestas nocivas en el SM debido a mediadores inflamatorios.

Objetivo: Comparar los valores de Th17 y Treg en ratas con síndrome metabólico y control sanas.

Métodos: Se reclutaron 6 ratas Wistar macho de 6 meses de edad, divididas en dos poblaciones: 3 con SM inducido por dieta alta en grasa/fructosa durante 4 meses y 3 controles sanas con dieta estándar. Se extrajeron mononucleares de sangre cardiaca en cada población y por citometría de flujo se determinaron las poblaciones de Th17 y Treg.

Resultados: Los niveles de Th17 y Treg-Th17 fueron estadísticamente mayores en las ratas con SM vs sanas, mientras que los niveles de Treg fueron estadísticamente menores en las ratas con SM vs sanas.

Conclusión: El síndrome metabólico repercute en las propiedades del sistema inmune, favorece un fenotipo con propiedades inflamatorias (Th17 y Treg-Th17), lo cual acentúa los trastornos presentes en esta patología.

Palabras clave: Síndrome Metabólico; Linfocitos TCD4+; Células Th17; Células Treg.

ABSTRACT

Introduction: Metabolic syndrome (MS) is a clinical disorder consisting of abdominal obesity, hypertension, dyslipidemia and hyperglycemia due to insulin resistance. It has a high prevalence in Mexico and is a predisposing factor for cardiovascular diseases and type 2 diabetes (DM2). The immune system (IS) generates harmful responses in MS due to inflammatory mediators.

Objective: to compare Th17 and Treg values in rats with metabolic syndrome and healthy controls.

Methods: Six male Wistar rats aged 6 months were recruited, divided into two populations: 3 with MS induced by a high-fat/fructose diet for 4 months and 3 healthy controls with a standard diet. Cardiac blood mononuclear cells were extracted from each population and Th17 and Treg populations were determined by flow cytometry.

Results: Th17 and Treg-Th17 cells levels were statistically higher in MS vs healthy rats, while Treg cells levels were statistically lower in MS vs healthy rats.

Conclusions: that metabolic syndrome affects the properties of the immune system, favoring a phenotype with inflammatory properties, which accentuates the disorders present in this pathology.

Keywords: Metabolic Syndrome; TCD4+ Lymphocytes; Th17 Cells; Treg Cells.

Recibido: 27/07/2025

Aprobado: 19/09/2025

Introducción

El síndrome metabólico (SM) es un desorden que involucra obesidad abdominal, hipertensión, dislipidemia y resistencia a la insulina. No es una enfermedad monolítica y estrictamente delimitada, sino un conjunto de factores que predispone al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y DM2, las cuales representan las principales causas de muerte en México. El SM, es una condición epidémica en nuestra sociedad, la cual incrementa de manera directa la morbilidad y mortalidad. Una reducción significativa de Treg en tejido adiposo visceral se relaciona fuertemente con inflamación y resistencia a la insulina.⁽¹⁾ En individuos

no obesos, el porcentaje de Treg es mayor en el tejido adiposo visceral que en el subcutáneo.⁽²⁾ Al mismo tiempo, las células Treg desempeñan una función protectora contra la aterosclerosis, el mecanismo aún no está esclarecido, pero se asocia a su poder inhibidor de Th1, los cuales reaccionan contra LDL y favorecen la formación de placas ateroscleróticas.⁽³⁾ Niveles bajos de Treg se relacionan con resistencia a la insulina. Las altas concentraciones de insulina presentes en la compensación inicial en la resistencia a la insulina, alteran la función antiinflamatoria de los Treg. La insulina suprime la producción de IL-10 en las células Treg. En ratones con obesidad inducida por la dieta, las Treg obtenidas del tejido adiposo visceral producen bajas cantidades de IL-10 acompañadas de un aumento en la producción de INF- γ .⁽⁴⁾ Estos datos sugieren que los altos niveles de insulina pueden promover el desarrollo de la inflamación asociada a la obesidad y la resistencia a la insulina a través del efecto sobre la función mediada por la IL-10 de Treg.⁽⁴⁾ Las células Treg/Th17 desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis inmune, alteraciones en su proporción se han detectado en diversas enfermedades inflamatorias, como la enfermedad inflamatoria intestinal y la inflamación crónica de las vías respiratorias.⁽⁵⁾ Sin embargo, se desconoce la extensión de los roles de los linfocitos Treg y Th17 en el síndrome metabólico.

En la consulta externa, se solicitan estudios laboratoriales de control en los pacientes con síndrome metabólico. La biimetría hemática (BH), uno de los estudios más solicitados en esta población, refleja los parámetros de las células sanguíneas, incluyendo a los linfocitos. Este estudio no tiene la capacidad de determinar las subpoblaciones de linfocitos TCD4+, lo cual genera una limitante en

el diagnóstico de alteraciones inmunológicas relacionadas al síndrome metabólico.

En este trabajo se plantea si existen diferencias en la cantidad de células Th17 y Treg de ratas con síndrome metabólico vs ratas sanas. El objetivo fue comparar la cantidad de células Th17 y Treg de linfocitos TCD4+ en sangre cardiaca de ratas Wistar con síndrome metabólico y sanas.

Métodos

Este estudio se realizó en ratas Wistar macho de 2 meses de edad (250-300 g) alojadas en jaulas de manera individual, en condiciones de luz-obscuridad 12/12 h, temperatura de 24°C, agua y dieta estándar (Teklad Global Diets con 18% de proteína cruda, 6% de grasa cruda y 3.5 de fibra cruda) a libre demanda. A partir de los 2 meses de edad se dividieron al azar en 2 grupos de $n = 3$. Un grupo experimental fue sometido a la dieta alta en grasa/sacarosa (Teklad High Fat Diets, alta en grasa/sacarosa: 17% de proteína cruda, 58% de grasa cruda y 25% de carbohidratos) con libre acceso a alimento y agua adicionada con sucrosa al 20% durante 48 semanas para inducir obesidad con resistencia a la insulina.^(2,6) Mientras que el grupo control continuó con la dieta estándar, con agua y alimento estándar a libre demanda. Se les tomaron curvas de tolerancia a la glucosa dentro de los parámetros fisiológicos normales, con índice de Lee menor a 0.3, con ayuno de 8 horas previo al experimento. Los experimentos se llevaron a cabo en el laboratorio de Neuroendocrinología del Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas (CUIB), de acuerdo con las normas de la Comisión de Bioética y

Bioseguridad del Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas (A1-S-8672) y de la Facultad de Medicina (Reg. 2022-03-03) de la Universidad de Colima y con estricto apego a la guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio ("Guide for the Care and Use of Laboratory Animals"), y la Norma Oficial Mexicana (NOM-126-SEMARNAT-2000, NOM-062-ZOO-1999 y NOM-033-ZOO-1999).⁽⁷⁾ Este estudio fue financiado por la SECIHTI, México, Proyecto Ciencia de Frontera No. 2096023.

Medición de la glucosa

La medición de glucosa se realizó por sangre de capilares de la cola, utilizando el Accu-Check y sus respectivas tiras reactivas, los valores mayores a 94.5 mg/dl en ayuno se determinaron como alteración al metabolismo de la glucosa.⁽⁸⁾

Perfil Lipídico

Se midieron los lípidos corporales (HDL, VLDL, colesterol total y triglicéridos) para determinar el metabolismo de los adipocitos realizando la toma de sangre caudal y tiras reactivas de colesterol y triglicéridos.

Anestesia

Las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico intraperitoneal (ip) (4.0 mg/100 g/solución salina, Pfizer, Mex) en bolo; la profundidad de la anestesia fue monitoreada por medio de la abolición del reflejo palpebral y del pinchamiento de la pata.^(9,10)

Medición del índice de Lee

La rata anestesiada se estiró suavemente con un gancho sujeto a un peso de 150 g colgando libremente sobre el borde de la mesa. La longitud se leyó con

una regla colocada bajo la rata. Las lecturas se repitieron hasta no haber cambios en la longitud. El índice de Lee se calculó al determinar la raíz cubica del peso de la rata en gramos entre la longitud de la rata en centímetros; este valor es normal si está por debajo de 0.3 y marca obesidad si esta por arriba de este valor. ^(11,12)

Citometría de Flujo

Se determinaron los linfocitos Th17 y Treg utilizando un Citómetro de flujo (BD FACSCantoll, con tres láseres 405, 488 y 633 nm y ocho filtros) en 4 ml de sangre extraída de la aurícula izquierda. Se eligieron dos marcadores celulares específicos para Th17 (CD4 e IL-17) y Treg (CD 25 y Foxp3).⁽¹³⁾ La técnica de obtención de las células y conteo se describe brevemente: la sangre extraída se diluyó en PBS (Phosphate-buffered saline) a una relación 1:1; se añadieron 15 mL de Ficoll-Paque Premium (densidad: 1.073 g/mL) sin mezclar las 2 fases; se centrifugaron a 400G a 20°C por 30 minutos para la obtención del gradiente celular. Se colectaron los linfocitos; se resuspendieron 3:1 en PBS; se lavaron por centrifugación a 100G a 20°C por 10 minutos en 2 ocasiones; finalmente, las células se resuspendieron en 1 ml de PBS. Para el conteo celular, se tomó una alícuota de 10 µL de la muestra y se agregaron 10 µL de azul tripano. Se realizó un conteo celular en cámara de Neubauer y se valoró la concentración de células viables; para la inactivación celular, se agregó 1 µL de brefeldina/ml de muestra; se incubó a 5°C por 90 minutos, inmediatamente, se agregó 1 ml de solución Wash (PBS con albumina bovina) y se realizó un lavado en centrifuga a 250 G 20°C por 5 minutos; se diluyó en alícuotas de medio millón de células por cada

tubo de citometría a leer. El botón celular se re-suspendió en 250 μ l de CitoFix (formaldehído 4%, para la fijación celular) y se incubó a 5 °C por 15 minutos, se agregó 1 ml de solución Wash y se centrifugó a 250 G en 20 °C por 5 minutos para lavar el formaldehído. Se eliminó la fase líquida y se re-suspendió el botón resultante en 1 ml de PBS en tubos de citometría de flujo con malla celular y se agregaron 6 μ l de cada anticuerpo, se mantuvo en incubación a 5°C por 60 minutos. Se realizó una compensación de los fluoróforos elegidos para el marcaje de cada anticuerpo a leer para posteriormente utilizar el algoritmo del software Flow Jo del citómetro de flujo, para determinar los valores de voltaje óptimos para la lectura clara de cada uno de los espectros de emisión de cada fluoróforos sin empalmes de emisión; por fin se leyeron las muestras en el citómetro de flujo, adquiriendo 9,000 eventos celulares en cada tubo leído, para el análisis de las poblaciones leucocitarias de sangre periférica. Se determinaron los valores de positividad según la autofluorescencia celular; los eventos mayores a 103 se consideraron negativos. El cuadrante inferior izquierdo corresponde a la autofluorescencia celular para las longitudes de onda equivalentes a los fluoróforos seleccionados para la identificación de Th17 y Treg, ApC-Cy7 y FITC para Th17 y Pacific Blue y APC-A para Treg.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico, se utilizó el programa GraphPad Prism 8.02. Se realizó un test de normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk (no se rechaza la normalidad > 0.05) por el tamaño de la muestra. Para evaluar las medias de ambos grupos se utilizó T de Student para muestras independientes. Los resultados se expresaron como media \pm desviación estándar. El nivel de confianza se determinó

a 95% y se consideró un valor $p \leq 0.05$ estadísticamente significativo (* = 0.05 a 0.03, ** = <0.03 a 0.002, *** = <0.002 a 0.0002, **** = <0.0002 en todas las gráficas).

Resultados

Se compararon tres subtipos celulares de linfocitos TCD4 (Th17, Treg y Th17-Treg) entre un grupo de ratas con SM y un grupo de ratas sanas. Los resultados en el citómetro de flujo se muestran en porcentaje, por lo que se realizó una conversión a valores absolutos utilizando una regla de tres, considerando como un total de 100% 9,000 eventos celulares, según el programa floreada. Los resultados obtenidos para las células Th17 en ratas con SM (marcadores dobles positivo) fueron: 8879 células en la rata 1; 8962 células en la rata 2; y 8399 células en la rata 3 (**Figuras 1A, 1B y 1C** respectivamente y **2A** barras azules), con una media de 8747 ± 303.9 (**Figura 2B** barra negra). Los resultados obtenidos para Th17 en el grupo de ratas sanas (marcadores dobles positivo) fueron: 2602 células en la rata 1; 362 células en la rata 2; y 634 células en la rata 3 (**Figuras 1D, 1E y 1F** respectivamente y **2A** barras verdes), con una media de 1199 ± 1222 (**Figura 2B** barra gris). La elevación de Th17 fue significativa ($p < 0.0005$) en las ratas con SM vs las ratas sanas (**Figura 2B**).

Resultados de Th17 en el citómetro de flujo:

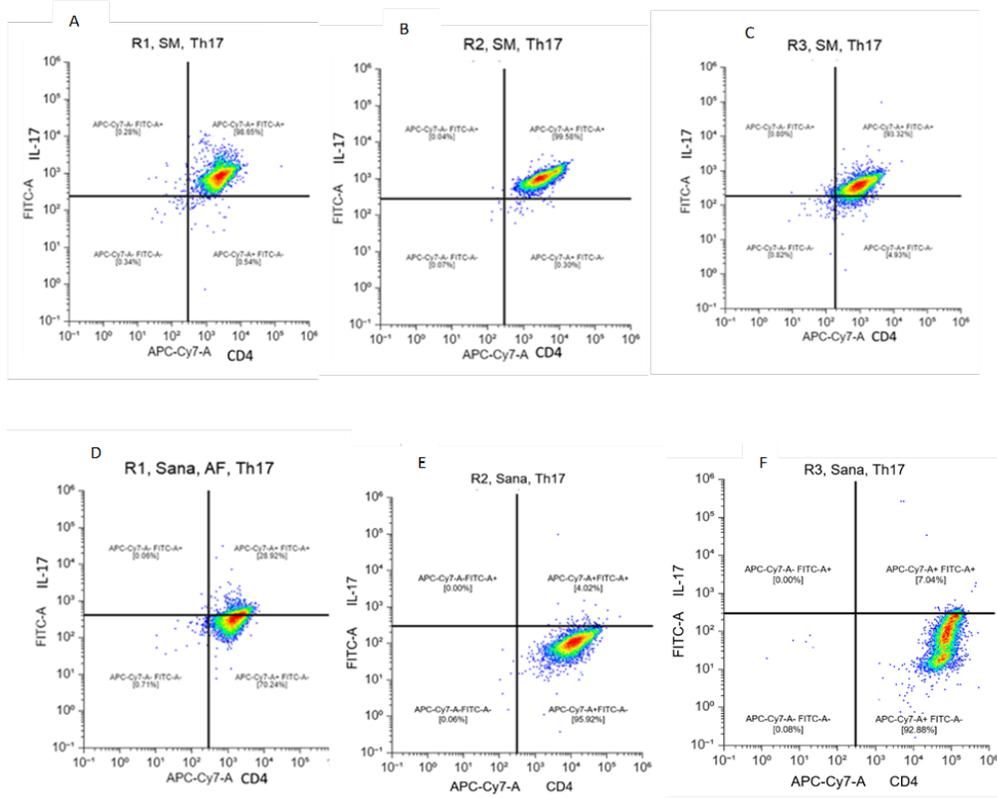


Fig. 1. Ilustración en el citómetro de flujo de células Th17 doble positivas por medio de marcadores específicos (ApC-Cy7-A para CD4+ y FITC-A para IL-17) en ratas con síndrome metabólico (A, B y C) y en ratas sanas (D, E y F).

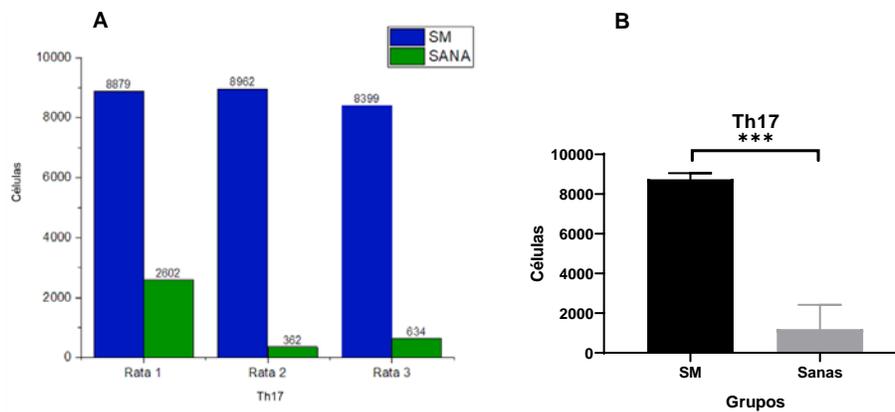


Fig. 2. Se muestran los eventos celulares doble marcaje positivos Th17 en ratas con síndrome metabólico (SM) y sanas (**A**) y la media \pm desviación estándar (**B**) de lo graficado en A con la prueba T de student para muestras independientes (**p< 0.0005).

Los resultados obtenidos para las células Treg en ratas con SM (marcadores dobles positivo) fueron: 9, 3 y 8 células en las ratas 1, 2 y 3 respectivamente (**Figuras 3A, 3B y 3C y 4A** barras azules), con una media de 6.7 ± 3.2 (**Figura 4B** barra negra). Los resultados obtenidos para Treg en las ratas sanas (marcadores dobles positivo) fueron: 6043, 6573, y 8974 células en las ratas 1, 2 y 3 respectivamente (**Figuras 3D, 3E y 3F y 4A** barras verdes), con una media de 7197 ± 1561.86 (**Figura 4B** barra gris). La elevación de Treg fue significativa ($p < 0.0013$) en las ratas con SM vs las ratas sanas (**Figura 4B**).

Resultados de Treg en el citómetro de flujo:

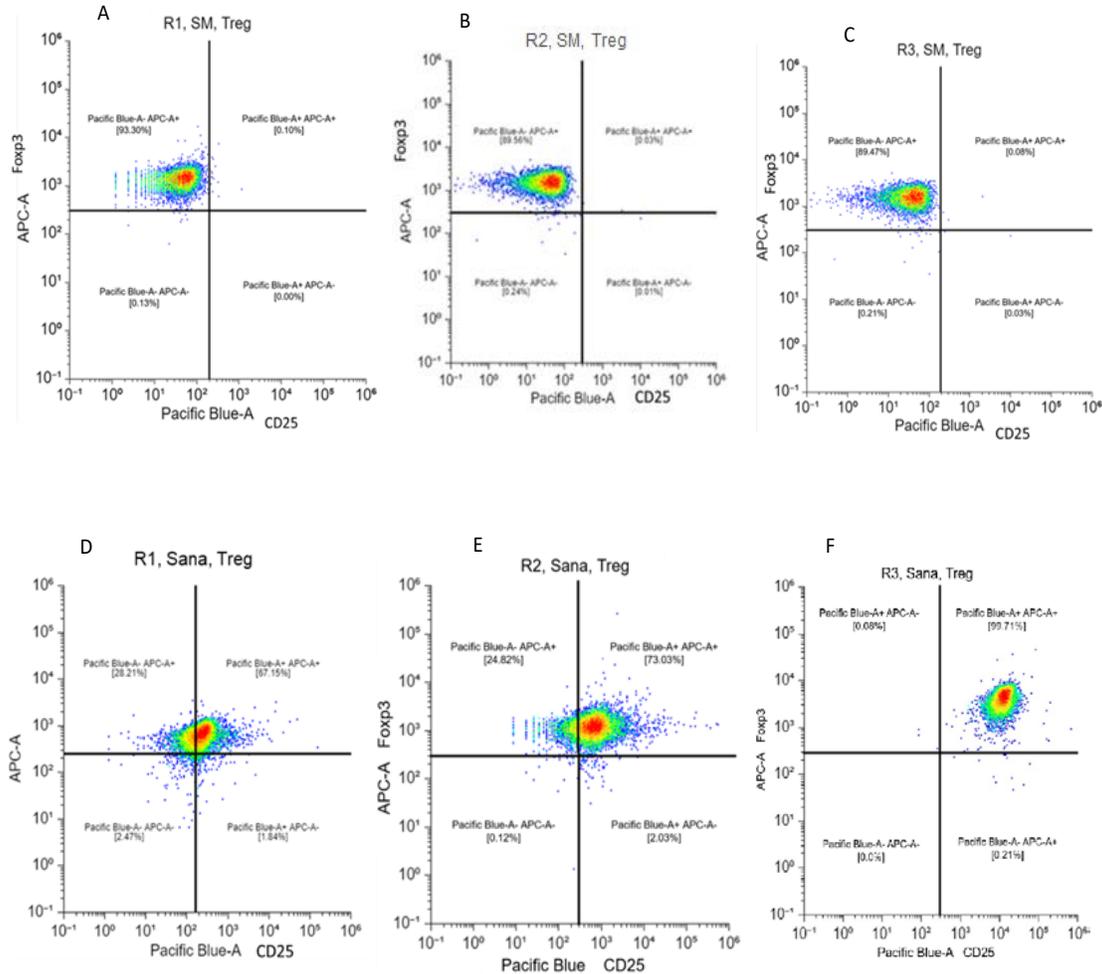


Fig. 3. Ilustración en el citómetro de flujo de células Treg doble positivas por medio de marcadores específicos (Pacific Blue-A para CD25+ y APC-A para FoxP3-Treg) en ratas con síndrome metabólico (A, B y C) y en ratas sanas (D, E y F).

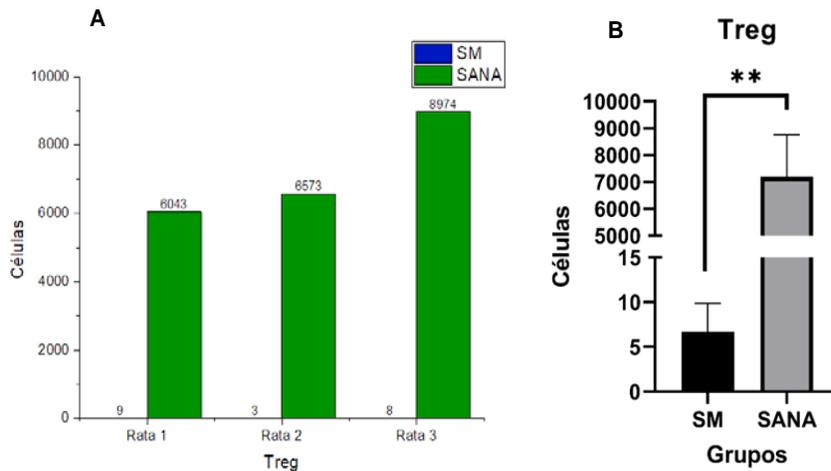


Fig. 4. Se muestran los eventos celulares doble marcaje positivos Treg en ratas con síndrome metabólico (SM) y sanas (**A**) y la media \pm desviación estándar (**B**) de lo graficado en A con la prueba T de student para muestras independientes (** $p < 0.0013$).

Los resultados obtenidos para las células Th17-Treg en ratas con SM (marcadores dobles positivo) fueron: 8879 células en la rata 1; 8951 células en la rata 2; y 8468 células en la rata 3 (**Figuras 5A, 5B y 5C** respectivamente y **6A** barras azules), con una media de 8766 y una DE de 260.6 (**Figura 6B** barra negra). Los resultados obtenidos para Th17-Treg en las ratas sanas (marcadores dobles positivo) fueron: 173 células en la rata 1; 1281 células en la rata 2; y 1923 células en la rata 3 (**Figuras 5D, 5E y 5F** respectivamente y **6A** barras verdes), con una media de 1643 y una DE de 328 (**Figura 6B** barra gris). La disminución de Th17-Treg fue significativa ($p < 0.0001$) en las ratas con SM vs las ratas sanas (**Figura 6B**).

Resultados de Th17-Treg en citómetro de flujo:

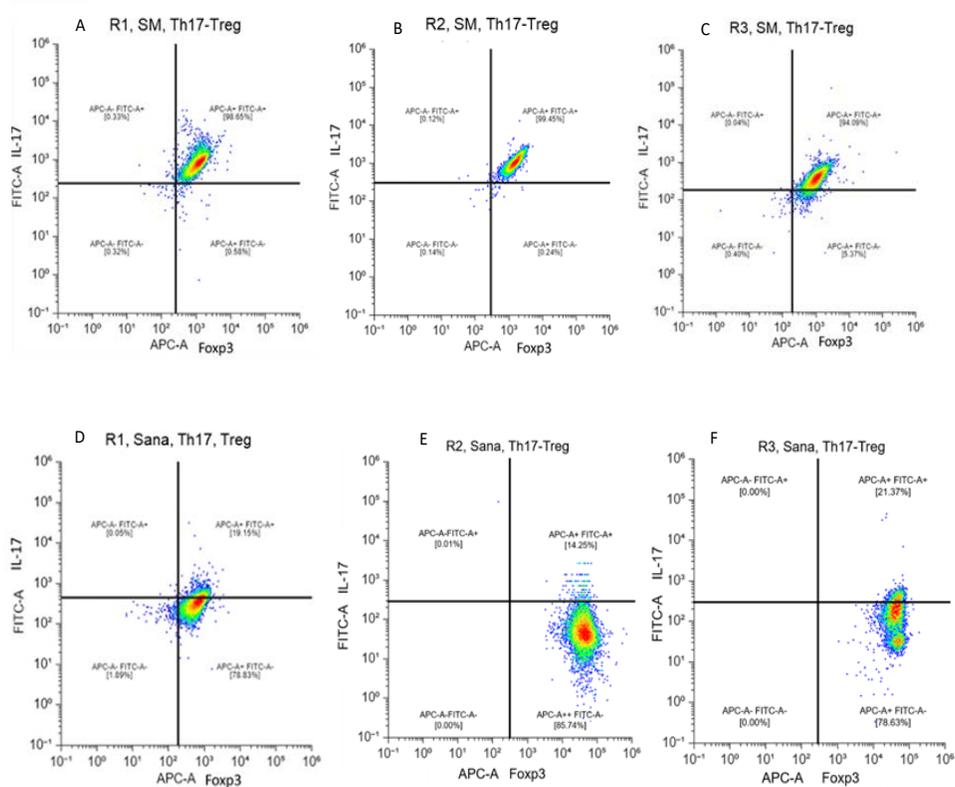


Fig. 5. Ilustración en el citómetro de flujo de células Th17-Treg doble positivas por medio de marcadores específicos (APC-A para FoxP3 y FITC-A para IL-17) en ratas con síndrome metabólico (A, B y C) y en ratas sanas (D, E y F).

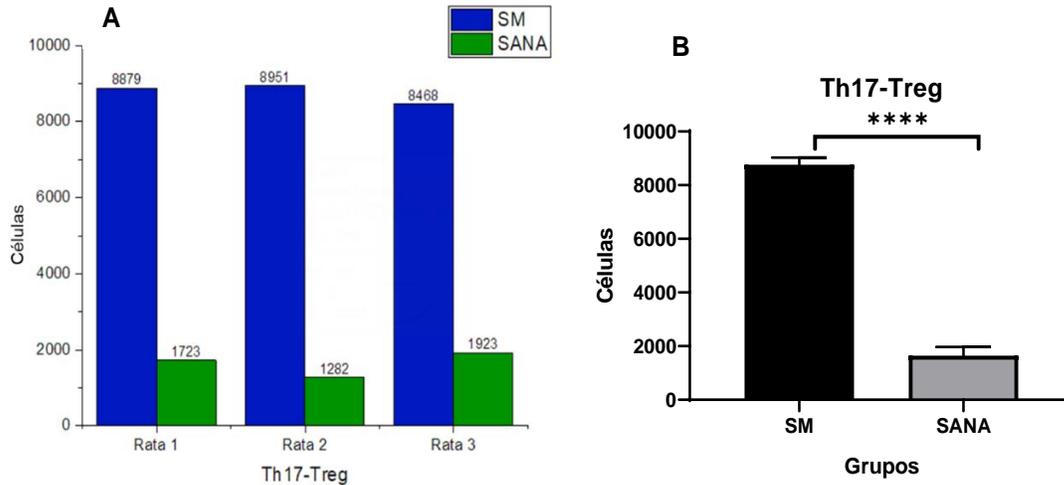


Fig. 6. Se muestran los eventos celulares doble marcaje positivos Th17-Treg en ratas con síndrome metabólico (SM) y sanas (A) y la media \pm desviación estándar (B) de lo graficado en A con la prueba T de student para muestras independientes(**** $p < 0.0001$).

Discusión

En este estudio encontramos un incremento estadísticamente significativo, ($p < 0.0005$) de Th17 y las células Th17-Treg ($p < 0.0001$) en sangre obtenida por punción cardiaca de las ratas con síndrome metabólico vs las ratas sanas. Por el contrario, encontramos una disminución estadísticamente significativa ($p < 0.0013$) de Treg en las ratas con SM en comparación con el grupo sano. Los resultados obtenidos hasta el momento sobre las células Th17 y Treg (marcadores dobles positivos) corroboran nuestra hipótesis, en la que se plantea la existencia de una diferencia en la cantidad de los linfocitos Th17 y Treg de ratas con síndrome

metabólico y sanas. En su trabajo, Naugler & Karin (2008)⁽¹⁴⁾ exponen que los niveles elevados de Th17 se asocian con resistencia a la insulina, atribuyendo este suceso a la producción de IL-6 por parte de Th17. Lo anterior se asocia a nuestra población de ratas con síndrome metabólico las cuales presentaron una mayor cantidad de células Th17 que las ratas sanas. Así mismo, al igual que nuestras ratas con un índice de Lee > 0.3 y niveles disminuidos de Treg, estudios en humanos han identificado una correlación negativa entre el IMC y los niveles de Treg.⁽¹⁵⁾ Feuerer et al., (2009)⁽¹⁶⁾ estudiaron la grasa abdominal en ratones obesos con resistencia a la insulina y ratones sanos, encontrando un enriquecimiento de Treg en la grasa abdominal de los ratones sanos y una disminución significativa de esta misma población en los ratones con obesidad y resistencia a la insulina. En nuestro trabajo, al mismo tiempo, identificamos algo no esperado; los marcadores intracelulares positivos en ambas poblaciones (FoxP3 para Treg e IL-17 para Th17) se encontraron simultáneamente elevados en los linfocitos sanguíneos de las ratas con síndrome metabólico (Figuras 5 y 6). Este suceso describe una población celular con características de Treg (FoxP3+) productoras de IL-17, lo cual refleja una conversión de Treg hacia Th17,⁽¹⁷⁾ fenómeno similar a nuestro trabajo, donde encuentran que las células Treg en un medio rico en citosinas proinflamatorias, pueden llegar a expresar IL-17; aunque el proceso de conversión de Treg a Th17 aún no se define con exactitud, ellos observan que dicho proceso se asocia a un medio rico en IL-6 e IL-1 β y a modificaciones epigenéticas.^(17,18) Los Treg FoxP3+ expresores de IL-17 pierden su capacidad supresora, lo cual genera que los mecanismos mediadores de la inflamación se encuentren desregulados, acentuando más los procesos inflamatorios.⁽¹⁷⁾ La evidencia creciente, aunque confusa sobre las propiedades funcionales y

fenotípicas entre estas dos poblaciones justifica ampliar la investigación sobre los mecanismos implicados en estas desregulaciones asociadas a murinos con síndrome metabólico.

Conclusiones

Con base a nuestros resultados podemos concluir que el síndrome metabólico en ratas Wistar altera las propiedades del sistema inmune, su estado proinflamatorio favorece la diferenciación de los linfocitos TH0 hacia Th17 y linfocitos Treg incompetentes, lo cual describe un sistema inmune ineficaz.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Eller K, Kirsch A, Wolf AM, Sopper S, Tagwerker A, Stanzl U, Wolf D, Patsch W, Rosenkranz AR, Eller P. Potential role of regulatory T cells in reversing obesity-linked insulin resistance and diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2011; 60:2954–2962. DOI: <https://doi.org/10.2337/db11-0358>
- 2.- Deiluiis J. Visceral Adipose Inflammation in Obesity Is Associated with Critical Alterations in Tregulatory Cell Numbers. *PLoS ONE*. 2011;6, e16376. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016376>
- 3.- Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. Regulatory T-cell immunity and its relevance to atherosclerosis. *J Intern Med*. 2008;263:489–499. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.01944.x>
- 4.- Han JM. Insulin inhibits IL-10-mediated regulatory T cell function: implications for obesity. *J Immunol*. 2014;192:623-629. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302181>

- 5.- Lee SY, Lee SH, Yang EJ, Kim EK, Kim JK, Shin DY, Cho ML. Metformin Ameliorates Inflammatory Bowel Disease by Suppression of the STAT3 Signaling Pathway and Regulation of the between Th17/Treg Balance. PloS one. 2015; 10, e0135858. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135858>
- 6.- Han JM, Levings MK. Immune Regulation in Obesity-Associated Adipose Inflammation. The Journal of Immunology. 2013;191: 527–532. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301035>
- 7.- Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, “Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio”. Diario Oficial de la Federación, 22 de agosto 2001.
- 8.- Wang Y, Wang L, Gao W, Chen X, Su Y. Detection of Treg/Th17 cells and related cytokines in peripheral blood of chronic hepatitis B patients combined with thrombocytopenia and the clinical significance. Experimental and therapeutic medicine. 2018; 16: 1328–1332. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6311>
- 9.- White J, Field KJ. Anesthesia and surgery of laboratory animals, The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice. 1987; 17: 989–1017. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(87\)50102-4](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(87)50102-4)
- 10.- Alvarez-Buylla R, de Alvarez-Buylla ER. Carotid sinus receptors participate in glucose homeostasis. Respir Physiol. 1988;72:347-59. DOI: [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(88\)90093-X](https://doi.org/10.1016/0034-5687(88)90093-X)
- 11.- Simson EL, Gold RM. The Lee Obesity Index vindicated? Physiology & Behavior. 1982; 29: 371-376. DOI: [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(82\)90028-2](https://doi.org/10.1016/0031-9384(82)90028-2)
- 12.- Li XN, Ma LY, Ji H, Qin YH, Jin SS, Xu LX. Resveratrol protects against oxidative stress by activating the Keap-1/Nrf2 antioxidant defense system in obese-

- asthmatic rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;16: 4339–4348. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6747>
- 13.- Wang Z, Yang Y, Xiang X, Zhu Y, Men J, He M. Estimation of the normal range of blood glucose in rats. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2010; 39:133-7. PMID: 20459020.
- 14.- Naugler WE, Karin M. The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends in molecular medicine*. 2008; 14: 109–119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2007.12.007>
- 15.- Wagner N, Brandhorst G, Czepluch FS, Lankeit M, Eberle C, Herzberg S, Faustin V, Riggert J, Oellerich M, Hasenfuss G, Konstantinides S, Schäfer K. Circulating regulatory T cells are reduced in obesity and may identify subjects at increased metabolic and cardiovascular risk. *Obesity*. 2013; 21: 461-468. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.20087>
- 16.- Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, Lee J, Goldfine A. B, Benoist C, Shoelson S, Mathis D. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nature medicine*. 2009; 15: 930–939. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.2002>
- 17.- Beriou G, Costantino CM, Ashley CW, Yang L, Kuchroo VK, Baecher-Allan C, Hafler DA. IL-17-producing human peripheral regulatory T cells retain suppressive function. *Blood* 2009; 113: 4240–4249. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-10-183251>
- 18.- Koenen HJ, Smeets RL, Vink PM, Van Rijssen E, Boots AM, Joosten I. Human CD25^{high}Foxp3^{pos} regulatory T cells differentiate into IL-17-producing cells. *Blood* 2008; 112, 2340–2352. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-133967>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Sergio Montero, Elena Rocés-de Álvarez-Buylla, José Antonio Torres-Magallanes y María Elena García-García.

Curación de contenidos y datos: Sergio Montero y María Elena García-García.

Análisis formal: Sergio Montero, Elena Rocés-de Álvarez-Buylla, José Antonio Torres-Magallanes y María Elena García-García.

Investigación: María Elena García-García, José Antonio Torres-Magallanes, Sergio Montero, Lourdes Belén Montero-Villegas, Mónica Lemus, Karina Montserrat García-Rosales, Melisa González-Ríos, José Adrián Maturano-Melgoza, Héctor Rafael Tejeda-Chávez, José Luis Cadenas Freixas y Elena Rocés-de Álvarez-Buylla.

Administrador del proyecto: Elena Rocés-de Álvarez-Buylla y Sergio Montero.

Supervisión: Sergio Montero y Elena Rocés-de Álvarez-Buylla.

Validación: Sergio Montero, Elena Rocés-de Álvarez-Buylla, José Antonio Torres-Magallanes y María Elena García-García.

Redacción-borrador original: María Elena García-García, Sergio Montero, Elena Rocés-de Álvarez-Buylla y José Antonio Torres-Magallanes.

Redacción-revisión y edición: María Elena García-García, José Antonio Torres-Magallanes, Sergio Montero, Lourdes Belén Montero-Villegas, Mónica Lemus, Karina Montserrat García-Rosales, Melisa González-Ríos, José Adrián Maturano-Melgoza, Héctor Rafael Tejeda-Chávez, José Luis Cadenas Freixas y Elena Rocés-de Álvarez-Buylla.