

Ectopic fat accumulation and insulin secretion: the role of endoplasmic reticulum stress

Acumulación ectópica de grasa y su influencia en la secreción de insulina: el papel del estrés del retículo endoplasmático

Autores:

Sagñay-Novillo, Andres Felipe
Universidad Católica de Cuenca
Maestrante de la maestría en obesidad y comorbilidades
Cuenca - Ecuador



andres_feli29@hotmail.com



<https://orcid.org/0000-0001-7994-7739>

Vermudez-Pirela, Valmore José
Universidad Católica de Cuenca
Médico General
Cuenca – Ecuador



V.bermudez@unisimonbolivar.edu.co



<https://orcid.org/0000-0003-1880-8887>

Patricia-Elizabeth, Vanegas Izquierdo
Universidad Católica de Cuenca
Dra. en Bioquímica y Farmacia
Cuenca - Ecuador



pvanegas@ucacue.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0003-2792-5225>

Fechas de recepción: 04-ENE-2024 aceptación: 07-FEB-2024 publicación: 15-MAR-2024



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigar.com/>



Resumen

Introducción: estudio sobre el aumento mundial de obesidad y diabetes tipo 2, enfocado en cómo la grasa abdominal afecta la insulina y las células beta pancreáticas, con énfasis en la dieta y estilo de vida. **Objetivo:** analizar la relación entre la grasa ectópica y trastornos metabólicos como la diabetes tipo 2, y su conexión con factores dietéticos y de estilo de vida. **Metodología:** combinación de análisis de datos epidemiológicos, revisión de literatura científica y estudios de caso para explorar la interacción entre grasa, insulina y células beta. **Resultados:** identificación de cómo la grasa ectópica contribuye a trastornos metabólicos, con especial atención a la función de proteínas específicas y el impacto en células beta y la insulina. **Conclusión:** el estudio concluye que los trastornos metabólicos asociados a la obesidad y resistencia a la insulina son el resultado de una interacción compleja de factores biológicos, genéticos y ambientales. Destaca la necesidad de enfocar en la dieta y el estilo de vida para el manejo y prevención de estos trastornos, teniendo en cuenta sus impactos físicos, psicológicos y sociales. **Área de estudio general:** medicina. **Área de estudio específica:** medicina general. **Tipo de estudio:** Revisión bibliográfica.

Palabras clave: grasa ectópica; obesidad; resistencia a la insulina

Abstract

Introduction: study on the global increase in obesity and type 2 diabetes, focusing on how abdominal fat affects insulin and pancreatic beta cells, with an emphasis on diet and lifestyle. **Objective:** to analyze the relationship between ectopic fat and metabolic disorders such as type 2 diabetes, and their connection with dietary and lifestyle factors. **Methodology:** a combination of epidemiological data analysis, scientific literature review, and case studies to explore the interaction between fat, insulin, and beta cells. **Results:** identification of how ectopic fat contributes to metabolic disorders, with special attention to the function of specific proteins and their impact on beta cells and insulin. **Conclusion:** the study concludes that metabolic disorders associated with obesity and insulin resistance are the result of a complex interaction of biological, genetic, and environmental factors. It highlights the need to focus on diet and lifestyle for the management and prevention of these disorders, considering their physical, psychological, and social impacts.

Keywords: ectopic Fat; insulin resistance; obesity

Introducción

Según la Federación Internacional de la Diabetes (IDF), un 60% de la población mundial, especialmente entre los 15 y 40 años, enfrenta problemas relacionados con la acumulación de grasa abdominal y su impacto en el metabolismo de la insulina y la salud de las células beta pancreáticas (1). En Europa, estos problemas han ganado considerable atención, mientras que, en Estados Unidos, la incidencia es del 70%, seguida de México y Centroamérica, donde los trastornos metabólicos y la obesidad central se han convertido en un grave problema de salud pública (2).

Desde 1980, la prevalencia de obesidad ha aumentado en un 70%, siendo más prominente en países desarrollados como EE. UU. (3). La obesidad y sus trastornos asociados, como la diabetes tipo 2, son más comunes en hombres que en mujeres (4), afectando incluso a niños y adolescentes debido a dietas poco saludables y falta de actividad física (5). En Ecuador, las cifras de obesidad no varían significativamente, con un 27.3% en mujeres y un 17.1% en hombres (6).

El tejido graso juega un papel crucial en la producción de insulina (7). La ingesta excesiva de grasas saturadas y un desequilibrio en la ingesta/consumo energético pueden dañar las mitocondrias de las células beta del páncreas, alterando la secreción de insulina y promoviendo la acumulación de grasa ectópica en órganos y tejido adiposo central (8, 9). Además, la diabetes tipo 2 se caracteriza por una resistencia a la insulina y una elevada concentración de glucosa en sangre (10). Las alteraciones metabólicas causadas por ácidos grasos libres y azúcares pueden generar estrés en el retículo endoplásmico rugoso (RER) y afectar la termogénesis mitocondrial, llevando a una lipogénesis hepática patológica y resistencia a la insulina (11, 12).

El manejo de estas anomalías metabólicas puede mejorar con intervenciones dietéticas (13, 14). La obesidad, la esteatosis hepática y la diabetes son consecuencias del estrés del RE, que se ve agravado por dietas ricas en grasas y azúcares (15, 16). Factores endógenos y exógenos influyen en la resistencia a la insulina, que aumenta con la edad y se asocia con una mayor producción de cortisol y ácidos grasos libres, contribuyendo al síndrome metabólico y al aumento de la grasa corporal central (17, 18).

En resumen, el acúmulo de grasa ectópica y los trastornos metabólicos asociados, como la diabetes tipo 2, están fuertemente influenciados por la dieta y el estilo de vida (19,

20). Estudios recientes sugieren que la termogénesis en tejidos adiposos y la producción de adipocitos pardos/blancos son clave para regular el gasto energético y prevenir enfermedades metabólicas y obesidad central (21, 22).

Metodología

Para realizar este estudio sobre el acúmulo ectópico de grasa y sus implicaciones en trastornos metabólicos, se adoptó una metodología multidisciplinaria que integra análisis de datos epidemiológicos, revisión de literatura científica y estudios de caso. Los pasos específicos de la metodología incluyen:

- **Recolección de Datos Epidemiológicos:** Se recopilaron datos de prevalencia de obesidad y diabetes tipo 2 a nivel mundial, con un enfoque particular en regiones como Europa, Estados Unidos, México, Centroamérica y Ecuador. Se utilizaron fuentes como la Federación Internacional de la Diabetes (IDF) y bases de datos de salud pública.
- **Revisión de Literatura Científica:** Se realizó una extensa revisión de la literatura en bases de datos médicas y científicas como PubMed, ScienceDirect y Google Scholar. Los temas de interés incluyeron la fisiología del tejido adiposo, el metabolismo de la insulina, la patología de las células beta pancreáticas, y el impacto de la dieta y el estilo de vida en estos procesos.
- **Análisis de Estudios de Caso:** Se examinaron estudios de caso relevantes que ilustran la relación entre la acumulación de grasa ectópica, la resistencia a la insulina y la aparición de diabetes tipo 2. Esto incluyó análisis de intervenciones dietéticas y sus efectos en la salud metabólica.
- **Enfoque en Mecanismos Celulares y Moleculares:** Se puso especial atención en comprender cómo la acumulación de grasa ectópica afecta a nivel celular y molecular, particularmente en términos de inflamación de las células beta pancreáticas y el estrés del retículo endoplásmico.
- **Síntesis de Información y Elaboración de Conclusiones:** Basándose en los datos recopilados y analizados, se sintetizó la información para elaborar conclusiones que reflejan la complejidad de los trastornos metabólicos asociados con el acúmulo de grasa ectópica.

Esta metodología permitió abordar de manera integral el tema, proporcionando una visión completa que abarca desde aspectos epidemiológicos hasta mecanismos biológicos detallados, lo que es esencial para comprender plenamente la naturaleza multifactorial de los trastornos metabólicos relacionados con la obesidad y la diabetes.

Resultados

Acumulo ectópico de grasa: una visión en trastornos metabólicos

Definiciones

Acumulo de Grasa Ectópica: Según Lempesis et al. (23), se caracteriza por la hipertrofia de adipocitos y el deterioro de la secreción de adipocinas. Este estado lleva a una resistencia a la insulina y enfermedades crónicas (24). Se produce un cambio en el metabolismo del tejido adiposo de aeróbico a anaeróbico, con la glucosa como principal fuente para ATP (25).

Obesidad Central: Está vinculada con enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer y artritis (26). En América Latina, el 28.6% de la población presenta obesidad central, mientras que en Ecuador se observa un 64.68%, siendo más prevalente en mujeres (27,89%) que en hombres (18,33%) (27). Está asociada con la ingesta de grasas saturadas y resistencia a la insulina, lo que puede llevar a diabetes tipo 2 (28).

Adipocito: Es la célula principal del tejido adiposo, responsable del almacenamiento de energía en forma de triglicéridos. Estos tejidos obesos segregan adipocinas proinflamatorias, influyendo en la inflamación pancreática y estrés del retículo endoplásmico (29). La producción de adipocitos pardos/blancos es crucial para el gasto energético y la lucha contra enfermedades metabólicas y obesidad (30).

Hipertrofia del Adipocito: Implica el aumento de tamaño de las células adiposas, relacionado con la obesidad y sus trastornos asociados. Lempesis et al. (23) describen que la obesidad es un trastorno de adiposidad excesiva, con hipertrofia de adipocitos y un estado inflamatorio crónico que conduce a la resistencia a la insulina y otras enfermedades crónicas (31).

El SIRT6 frente al acumulo de grasa y generación de DM2

Definición de la Desacetilasa SIRT6: La desacetilasa SIRT6, parte de la familia de histonas clase III, regula múltiples procesos biológicos como el desarrollo, metabolismo

energético, y longevidad. Su deficiencia está asociada con la diabetes, esteatosis hepática y obesidad (17, 18).

Influencia Sobre el Acumulo Ectópico de Grasa: El tejido adiposo, regulado por adipocinas, juega un papel crucial en el balance energético, termorregulación, y metabolismo de lípidos y glucosa. El tejido adiposo marrón, especialmente en casos de obesidad visceral, es importante en la regulación de la glucosa y los lípidos en sangre. Su disfunción está vinculada a la resistencia a la insulina y la hiperlipidemia (17).

Trastornos del Metabolismo de la Glucosa Frente al SIRT6: El SIRT6 interviene en el metabolismo de la glucosa, afectando la función de las células beta pancreáticas y participando en procesos como la glucogénesis y glicolisis (23).

Restricción Calórica y Metabolismo de los Lípidos: La restricción calórica influye en la actividad de SIRT6, promoviendo un metabolismo mejorado y retrasando enfermedades como la diabetes y enfermedades cardiovasculares (32).

Adipogénesis, Termorregulación, e Inflamación: El SIRT6 regula la adipogénesis y la termogénesis, siendo crucial para la regulación metabólica y la respuesta inflamatoria en tejidos adiposos. La deficiencia de SIRT6 conlleva a un incremento en la inflamación y resistencia a la insulina (31).

La obesidad y diabetes tipo 2: influencia de la esfingosina 1 fosfato

La S1P, secretada por plaquetas y mastocitos, es un componente crucial en el metabolismo de los esfingolípidos, presente en altas concentraciones en la sangre (32). La síntesis de esfingolípidos sigue dos rutas principales: la síntesis de novo y la vía de reciclaje. En la síntesis de novo, la serina y palmitoil CoA forman dihidroceramida, que luego se convierte en ceramida. En la vía de reciclaje, la ceramida se degrada para formar esfingosina, que luego se convierte en S1P (33).

La S1P actúa tanto a nivel intracelular como extracelular, funcionando como un segundo mensajero o uniéndose a receptores de membrana. Existen cinco subtipos de receptores de S1P, que son parte de la familia de proteínas G (S1P1-S1P5) (34, 35). Este compuesto juega un papel significativo en procesos como la proliferación, diferenciación y migración celular, actuando a través de mecanismos endocrinos, paracrinos y autocrinos (36, 37).

Acumulo ectópico graso: disfunción pancreática y su repercusión en trastornos metabólicos Influencia de acumulación de tejido graso en páncreas

El tejido adiposo, que almacena ácidos grasos, se distribuye en áreas subcutáneas, perivasculares y viscerales (38). El tejido adiposo visceral está estrechamente relacionado con el síndrome metabólico y las patologías de la obesidad (39, 40). Además, el tejido adiposo blanco, particularmente el omento, que conecta el bazo, el estómago, el páncreas y el colon, desempeña un papel en la promoción de tumores pancreáticos y se asocia con alteraciones en la liberación de insulina, IGF-1, adipoquinas, citoquinas y hormonas sexuales (41, 42).

Según Chang (30), los efectos hormonales e inflamatorios del tejido adiposo están directamente relacionados con el riesgo de cáncer de páncreas (43, 44). Existen dos formas de pancreatitis grasa: la infiltración grasa, asociada con obesidad y síndrome metabólico, y la sustitución grasa, donde los adipocitos reemplazan a las células acinares pancreáticas (45, 46). La infiltración grasa en el páncreas puede llevar a hipertrofia e hiperplasia de las células pancreáticas, resultando en resistencia a la insulina, disfunción de las células beta y diabetes tipo 2 (47, 48).

Además, la acumulación de grasa en el páncreas se asocia con un mayor riesgo de cáncer de páncreas, especialmente en casos de esteatosis pancreática y valores elevados del índice de masa corporal (48). Los trastornos grasos también pueden afectar al hígado, como en el caso de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (HGNA), una condición que implica múltiples factores genéticos y ambientales (49, 50).

Célula beta pancreática, islotes pancreáticos y la dinámica disfuncional en obesidad/diabetes

Definición de Célula Beta Pancreática y Producción de Insulina: Las células beta pancreáticas son cruciales en la regulación de la insulina, cuya deficiencia puede llevar a diabetes. Diversos factores pueden desencadenar disfunciones pancreáticas, incluyendo trastornos genéticos y ambientales, y conducir a complicaciones como la diabetes tipo 2 (50).

Influencia del Tejido Adiposo en la Función de las Células Beta: El tejido adiposo blanco, al verse alterado en la obesidad, contribuye a la resistencia a la insulina y a la disfunción de las células beta (51). La lipotoxicidad, causada por el exceso de tejido adiposo,

puede inducir a una resistencia sistémica a la insulina y aumentar el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (52).

Secreción de la Insulina y su Dinámica: La obesidad y la inflamación crónica alteran la función de las células beta, afectando la secreción de insulina. Los adipocitos agrandados liberan sustancias proinflamatorias, contribuyendo a la resistencia a la insulina y a la disfunción celular y sistémica, que a su vez afectan la homeostasis de la glucosa (52).

Homeostasis de la insulina

La insulina juega un papel fundamental en el almacenamiento de grasas. Un exceso de insulina conduce al almacenamiento de grasa, mientras que su deficiencia promueve la descomposición de las grasas (43). La acción de la insulina en el metabolismo de las grasas incluye:

- Facilitación del transporte de glucosa a las células adiposas.
- Estímulo de la síntesis de ácidos grasos.
- Inhibición de la liberación de ácidos grasos a la sangre (43).

Además, la insulina estimula la secreción a través de la interacción con ácidos grasos en las células B pancreáticas, lo que activa el ciclo de glicerolípidos y promueve la exocitosis de los gránulos de insulina. Un desequilibrio en este proceso puede conducir a la resistencia a la insulina y, en última instancia, a la diabetes tipo 2 (43).

La falta de insulina resulta en la hidrólisis de triglicéridos almacenados, liberando glicerol y ácidos grasos en la sangre, que se utilizan para la síntesis de colesterol y fosfolípidos. Esto puede aumentar el riesgo de arterioesclerosis. La insulina también influye en la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos, regulada por factores genéticos y metabólicos (44).

Cambios en la Célula B

Inflamación en Células Beta: En la diabetes, el sistema inmunológico puede atacar y destruir las células beta inflamadas, lo que lleva a la pérdida total de estas células productoras de insulina (47). Se han intentado terapias de trasplante de células beta, pero los desafíos inmunológicos y de compatibilidad han limitado su éxito, indicando la necesidad de más investigación en este campo (47).

Mediadores de la Inflamación de los Islotes: Los islotes de Langerhans en el páncreas, que contienen células beta, son esenciales para la regulación de la insulina y la glucosa. La inflamación pancreática puede afectar la digestión y la absorción de nutrientes, causando problemas en el manejo del azúcar en la sangre y dolor (48). Los mediadores de la inflamación como aminas vasoactivas, prostaglandinas y citocinas son críticos en el proceso inflamatorio y pueden requerir inhibidores para controlar la inflamación y sus efectos (48).

Metabolismo Inflamatorio y Glucolipototoxicidad en las Células Beta: La glucolipototoxicidad implica alteraciones en las células beta debido a altos niveles de glucosa y lípidos, lo que conduce a la resistencia a la insulina y a una disminución en la secreción de insulina. Mejorar la calidad de la glucosa puede ayudar a mitigar la hiperglicemia y sus efectos sobre las células beta (49).

Lipotoxicidad mediada por ácidos grasos sobre la célula beta

La lipotoxicidad ocurre cuando la ingesta calórica excesiva lleva a una acumulación anormal de triglicéridos en tejidos no adiposos, afectando la musculatura y aumentando la adiposidad (49). Este fenómeno resulta del exceso de ácidos grasos no esterificados y sus derivados tóxicos, como diacilgliceroles y ceramidas, que se acumulan en gotas lipídicas. Con el tiempo, esto puede causar inflamación, daño renal y resistencia a la insulina (50). La lipotoxicidad también altera las rutas celulares y provoca la liberación de factores proinflamatorios, dañando orgánulos celulares y pudiendo conducir a la obesidad y la diabetes (50).

Estrés del retículo endoplásmico de la célula beta y alteraciones en la insulina

El estrés del retículo endoplasmático en las células beta pancreáticas juega un rol crucial en la resistencia a la insulina, especialmente en el contexto de la obesidad. La disfunción en los tejidos adiposos, como en la obesidad, induce la liberación de especies reactivas de oxígeno y citoquinas proinflamatorias, lo que afecta negativamente la función de las células beta (44). Este proceso de estrés, a su vez, contribuye a la resistencia a la insulina y agrava los síntomas de la diabetes (34).

Además, la disfunción de la célula beta, especialmente en condiciones de prediabetes, se considera un indicador temprano de resistencia a la insulina (34). El retículo

endoplasmático liso en estas células es responsable de funciones vitales como la producción de proteínas y el almacenamiento de calcio, pero su disfunción afecta la secreción de insulina y exacerba la diabetes (35).

Los adipocitos, que almacenan energía en forma de triglicéridos, están involucrados en distintos procesos metabólicos y fisiológicos, pero pueden verse afectados por trastornos genéticos que causan resistencia grave a la insulina, como el síndrome de Donohue y el síndrome de Rabson-Mendenhall (30).

Estos trastornos se caracterizan por tener rasgos metabólicos variables y manifestaciones clínicas diversas, lo que subraya la complejidad de la relación entre el estrés del retículo endoplasmático, la función de las células beta y la resistencia a la insulina.

Conclusiones

Los estudios demuestran que, a lo largo de los años, los problemas de salud inferen de manera agresiva en los seres humanos, los hábitos y disciplina alimentaria, no solo se observan en un círculo familiar, también se mira en medio social. Existen varias reacciones físicas y químicas frente a la acumulación ectópica de grasa y la resistencia a la insulina. las consecuencias a lo largo del estudio se limitan a ciertos tipos, obesidad tipo 1 y obesidad tipo 2.

Previa la ingesta de alimentos, la mala distribución en los horarios, la ingesta calórica excesiva, dan como resultado un aumento de peso y dificultades en las actividades diarias. Además de observar las complicaciones físicas, biológicas y mentales que produce una enfermedad por sobrepeso, es importante recalcar que un individuo atraviesa por dolores constantes en articulaciones y otras afecciones de salud, como problemas de corazón, páncreas, hígado entre otros.

Referencias bibliográficas

1. Guzmán-Ruiz, R., Tercero-Alcázar, C., López-Alcalá, J., Sánchez-Ceinos, J., Malagón, M., y Gordon, A. (2021). The potential role of the adipokine HMGB1 in obesity and insulin resistance. Novel effects on adipose tissue biology. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 536, 111417.
2. Fazakerley, D., Krycer, J., Kearney, A., Hocking, S., y James, D. (2019). Muscle and adipose tissue insulin resistance: malady without mechanism? *Journal of Lipid Research*, 60(10), 1720-1732.

3. Neeland, I., Ross, R., Després, J., Matsuzawa, Y., Yamashita, S., Shai, I., et al. (2019). Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 7(9), 715-725.
4. Maffeis, C., y Morandi, A. (2018). Body composition and insulin resistance in children. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72(9), 1239-1245.
5. Barter, P., Carroll, K., y Nestel, P. (1971). Diurnal fluctuations in triglyceride, free fatty acids, and insulin during sucrose consumption and insulin infusion in man. *Journal of Clinical Investigation*, 50(3), 583-591.
6. Zhang, Q., Kong, X., Yuan, H., Guan, H., Li, Y., y Niu, Y. (2019). Mangiferin Improved Palmitate-Induced-Insulin Resistance by Promoting Free Fatty Acid Metabolism in HepG2 and C2C12 Cells via PPAR α : Mangiferin Improved Insulin Resistance. *Journal of Diabetes Research*, 2019, 2052675.
7. Hirano, T. (2018). Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 25(9), 771-782.
8. Song, Y., Zan, W., Qin, L., Han, S., Ye, L., Wang, M., et al. (2022). Ablation of ORMDL3 impairs adipose tissue thermogenesis and insulin sensitivity by increasing ceramide generation. *Molecular Metabolism*, 56, 101423.
9. Marcadenti, A., y de Abreu-Silva, E. (2015). Different adipose tissue depots: Metabolic implications and effects of surgical removal. *Endocrinología y Nutrición*, 62(9), 458-464.
10. Snel, M., Jonker, J., Schoones, J., Lamb, H., de Roos, A., Pijl, H., et al. (2012). Ectopic fat and insulin resistance: pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions. *International Journal of Endocrinology*, 2012, 983814.
11. Yi, X., Liu, Y., Zhou, X., Wang, Y., Deng, J., Liu, J., et al. (2018). The Influence of Abdominal and Ectopic Fat Accumulation on Carotid Intima-Media Thickness: A Chongqing Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 27(7), 1992-1997.
12. Zhang, J., Shi, Y., Yang, C., Sun, B., Ma, H., Huang, R., et al. (2021). Adipocyte-specific deletion of *Depdc5* exacerbates insulin resistance and adipose tissue inflammation in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 569, 118-124.

13. Martos-Moreno, G., Kopchick, J., y Argente, J. (2013). Adipoquinas en el niño sano y con obesidad. *Anales de Pediatría*, 78(3), 189.e1-189.e15.
14. Shankar, K., Kumar, D., Gupta, S., Varshney, S., Rajan, S., Srivastava, A., et al. (2019). Role of brown adipose tissue in modulating adipose tissue inflammation and insulin resistance in high-fat diet fed mice. *European Journal of Pharmacology*, 854, 354-364.
15. Pantoja-Torres, B., Toro-Huamanchumo, C., Urrunaga-Pastor, D., Guarnizo-Poma, M., Lazaro-Alcantara, H., Paico-Palacios, S., et al. (2019). High triglycerides to HDL-cholesterol ratio is associated with insulin resistance in normal-weight healthy adults. *Diabetes Metabolic Syndrome and Clinical Research Reviews*, 13(1), 382-388.
16. Zheng, F., y Cai, Y. (2019). Concurrent exercise improves insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease by upregulating PPAR- γ , and genes involved in the beta-oxidation of fatty acids in ApoE-KO mice fed a high-fat diet. *Lipids in Health and Disease*, 18(1), 6. <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-018-0947-1>
17. Knebel, B., Müller-Wieland, D., y Kotzka, J. (2020). Lipodystrophies—Disorders of the fatty tissue. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8778. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21228778>
18. Santos, J, y Cortés, V. (2021). Eating behaviour in contrasting adiposity phenotypes: Monogenic obesity and congenital generalized lipodystrophy. *Obesity Reviews*, 22(1), e13114. <http://dx.doi.org/10.1111/obr.13114>
19. Fernández, M., Basurto, L., Córdova, N., Vázquez, A., Tepach, N., Vega, S., et al. (2014). Epicardial adipose tissue is associated with visceral fat, metabolic syndrome, and insulin resistance in menopausal women. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 67(6), 436-441. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2013.09.020>
20. Basurto, L., Barrera, S., Fernández, M., Saucedo, R., Rodríguez, A., y Martínez, C. (2018). El incremento de la grasa epicárdica en mujeres se asocia a riesgo trombótico. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 30(3), 112-117. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2017.11.002>

21. Wang, L., Liu, Y., Hu, F., y Zhou, Z. (2022). Los posibles mecanismos de pardeamiento del tejido adiposo blanco: una diana novedosa para el tratamiento de la obesidad. *Nutrición Hospitalaria*. <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03647>
22. Frigolet, M., y Gutiérrez-Aguilar, R. (2020). The colors of adipose tissue. *Gaceta Médica de México*, 156(2), 142–149. <http://dx.doi.org/10.24875/GMM.M20000356>
23. Lempesis, I., Van-Meijel, R., Manolopoulos, K., Y Goossens, G. (2020). Oxygenation of adipose tissue: A human perspective. *Acta Physiologica*, 228(1), e13298. <http://dx.doi.org/10.1111/apha.13298>
24. Kawai, T., Autieri, M., Y Scalia, R. (2021). Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 320(3), C375-C391. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>
25. Lee, Y., Li, P., Huh, J., Hwang, I., Lu, M., Kim, J., et al. (2011). Inflammation is necessary for long-term but not short-term high-fat diet-induced insulin resistance. *Diabetes*, 60(10), 2474-2483. <http://dx.doi.org/10.2337/db11-0194>
26. Kahn, C., Wang, G., Y Lee, K. (2019). Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 129(10), 3990-4000. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI129187>
27. Aldiss, P., Betts, J., Sale, C., Pope, M., Budge, H., Y Symonds, M. (2018). Exercise-induced ‘browning’ of adipose tissues. *Metabolism*, 81, 63–70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.009>
28. Vega, G., Y Rico, M. (2019). Adipose tissue: immune function and alterations caused by obesity. *Revista Alergia México*, 66(3), 340-353. <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v66i3.603>
29. Brocco, D., Florio, R., De Lellis, L., Veschi, S., Grassadonia, A., Tinari, N., et al. (2020). The role of dysfunctional adipose tissue in pancreatic cancer: A molecular perspective. *Cancers*, 12(7), 1849. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers12071849>
30. Chang, M. (2022). Fatty pancreas-centered metabolic basis of pancreatic adenocarcinoma: From obesity, diabetes, and pancreatitis to oncogenesis. *Biomedicines*, 10(3), 692. <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10030692>

31. Trefts, E., Gannon, M., Y Wasserman, D. (2017). The liver. *Current Biology*, 27(21), R1147-R1151. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.019>
32. Chadt, A., Y Al-Hasani, H. (2020). Glucose transporters in adipose tissue, liver, and skeletal muscle in metabolic health and disease. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 472(9), 1273-1298. <http://dx.doi.org/10.1007/s00424-020-02417-x>
33. Da-Silva, S., Nayak, N., Caymo, A., Y Gordon, J. (2020). Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. *Physiological Reports*, 8(19), e14607. <https://doi.org/10.14814/phy2.14607>
34. Longo, M., Zatterale, F., Naderi, J., Parrillo, L., Formisano, P., Raciti, G., et al. (2019). Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2358. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20092358>
35. Angelidi, A., Filippaios, A., Y Mantzoros, C. (2021). Severe insulin resistance syndromes. *Journal of Clinical Investigation*, 131(4). <http://dx.doi.org/10.1172/JCI142245>
36. Dite, P., Blaho, M., Bojkova, M., Jabandziev, P., Kunovsky, L. (2020). Nonalcoholic fatty pancreas disease: Clinical consequences. *Digestive Diseases*, 38(2), 143-149. <http://dx.doi.org/10.1159/000505366>
37. Joshi, S., Pendyala, G., Shah, P., Pustake, B., Mopagar, V., Padmawar, N. (2021). Severe insulin resistance syndrome - A rare case report and review of literature. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 12(1), 100-105. http://dx.doi.org/10.4103/njms.NJMS_55_20
38. Gosavi, S., Sangamesh, S., Ananda Rao, A., Patel, S., Hodigere, V. (2021). Insulin, insulin everywhere: A rare case report of Rabson-Mendenhall syndrome. *Cureus*, 13(2), e13126. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.13126>
39. Wang, X., Rao, H., Liu, F., Wei, L., Li, H., Wu, C. (2021). Recent advances in adipose tissue dysfunction and its role in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Cells*, 10(12), 3300. <http://dx.doi.org/10.3390/cells10123300>
40. Silva, L., Fernandes, M., Lima, E., Stefano, J., Oliveira, C., Jukemura, J. (2021). Fatty pancreas: Disease or finding? *Clinics*, 76, e2439. <http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2021/e2439>

41. Maurice, J., Manousou, P. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Medicine*, 18(3), 245-250. <http://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.18-3-245>
42. Yang, A., Mottillo, E. (2020). Adipocyte lipolysis: from molecular mechanisms of regulation to disease and therapeutics. *Biochemical Journal*, 477(5), 985-1008. <http://dx.doi.org/10.1042/BCJ20190468>
43. Vishvanath, L., Y Gupta, R. (2019). Contribution of adipogenesis to healthy adipose tissue expansion in obesity. *Journal of Clinical Investigation*, 129(10), 4022-4031. <http://dx.doi.org/10.1172/jci129191>
44. Tandon, P., Wafer, R., y Minchin, J. (2018). Adipose morphology and metabolic disease. *Journal of Experimental Biology*, 221(Pt Suppl 1), jeb164970. <http://dx.doi.org/10.1242/jeb.164970>
45. Suárez, W., Sánchez, A., y González, J. (2017). Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Revista Chilena de Nutrición*, 44(3), 226-233. <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75182017000300226>
46. Ahmed, B., Sultana, R., y Greene, M. (2021). Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 137, 111315. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111315>
47. Chait, A., y den-Hartigh, L. (2020). Adipose tissue distribution, inflammation, and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7, 22. <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>
48. Trouwborst, I., Bowser, S., Goossens, G., y Blaak, E. (2018). Ectopic fat accumulation in distinct insulin resistant phenotypes; Targets for personalized nutritional interventions. *Frontiers in Nutrition*, 5, 77. <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2018.00077>
49. Rahman, M., Hossain, K., Das, S., Kundu, S., Adegoke, E., Rahman, M., et al. (2021). Role of insulin in health and disease: An update. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 6403. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22126403>
50. Pereira, S., Cline, D., Glavas, M., Covey, S., y Kieffer, T. (2021). Tissue-specific effects of Leptin on glucose and lipid metabolism. *Endocrine Reviews*, 42(1), 1-28. <http://dx.doi.org/10.1210/endrev/bnaa027>

51. Kimura, I., Ichimura, A., Ohue-Kitano, R., y Igarashi, M. (2020). Free fatty acid receptors in health and disease. *Physiological Reviews*, 100(1), 171-210.
<http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00041.2018>
52. Ghosh, A., Gao, L., Thakur, A., Siu, P., y Lai, C. (2017). Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. *Journal of Biomedical Science*, 24(1).
<http://dx.doi.org/10.1186/s12929-017-0357-5>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.