

Servicio de Cirugía Plástica y Caumatología. Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”.
La Habana

SOBRE LA ANATOMÍA Y LA FISIOLOGÍA DEL TEJIDO ADIPOSEO. IMPLICACIONES EN LA CIRUGÍA DE CONTORNEADO ABDOMINAL

Heizel Escobar Vega¹, Alicia María Tamayo Carbon², María Fernanda Rodríguez Castro³,
Alexey Expósito Jalturín⁴, Luz Marina Miquet Romero⁵.

RESUMEN

Introducción: En los últimos años se ha modificado sustancialmente la visión que se tenía del tejido adiposo (TA) como un órgano dedicado exclusivamente al almacenamiento de triglicéridos para entenderlo ahora como un sistema tisular altamente especializado en la regulación de la utilización de la energía corporal y la síntesis y la liberación de mediadores humorales de diverso tipo que pueden influir en todos los dominios de la economía. Las nuevas propiedades y funciones biológicas del TA son más relevantes por cuanto se ha descrito que la aspiración | remoción quirúrgica de grasa subcutánea con fines estéticos puede ser seguida de cambios importantes (entre otros) en la sensibilidad periférica a la acción de la insulina y el perfil lipídico sérico del sujeto. **Objetivo:** Presentar el conocimiento actual sobre la anatomía y la fisiología del TA. **Métodos:** El estado actual del conocimiento sobre la anatomía y la fisiología del TA se obtuvo mediante la consulta y búsqueda de contenidos relevantes en las bases de datos bibliográficos *ScienceDirect* (Elsevier, Países Bajos), *Scielo* (*Scientific Electronic Library Online*), *Medline* (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos) y *Pubmed* (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos), y que se publicaron entre los años 2000 y 2021. **Resultados:** El TA es hoy visto como un órgano distribuido topográficamente y altamente especializado en diversas funciones biológicas que recorren desde la utilización de la energía metabólica y la regulación de la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de la insulina hasta la angiogénesis y la diferenciación tisular. **Conclusiones:** La evolución del concepto del TA como un órgano endocrino altamente especializado ha servido para demostrar que el adipocito ejerce roles y funciones biológicas hasta hace poco desconocidas para este tejido, y donde se incluyen la homeostasis energética, el control del apetito, la termogénesis, la

¹ Médico. Especialista de Segundo Grado. Máster en Urgencias Médicas. Profesor auxiliar. Investigador auxiliar. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2179-7410>.

² Médico. Especialista de Segundo Grado. Profesor asistente. Investigador auxiliar. Jefe de Servicio. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5006-266X>.

³ Médico. ⁴ Médico. Especialista de Primer Grado. Máster en Urgencias Médicas. Profesor asistente. ⁵ Médico. Especialista de Segundo Grado. Máster en Nutrición en Salud Pública. Profesor auxiliar. Investigador auxiliar.

Recibido: 2 de Febrero del 2022.

Aceptado: 17 de Marzo del 2022.

Heizel Escobar Vega. Servicio de Cirugía Plástica y Caumatología. Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. San Lázaro 701 e/t Marqués González y Belascoín. Centro Habana. La Habana.

Correo electrónico: escobarvega74@gmail.com.

competencia inmune, la reproducción, y el crecimiento y la diferenciación tisulares. **Escobar Vega H, Tamayo Carbon AM, Rodríguez Castro MF, Expósito Jalturin A, Miquet Romero LM.** Sobre la anatomía y la fisiología del tejido adiposo. Implicaciones en la cirugía de contorneado abdominal. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2022;32(1):152-178. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Palabras claves: *Tejido adiposo / Anatomía / Fisiología.*

INTRODUCCIÓN

Históricamente, el tejido adiposo (TA) ha sido considerado únicamente como un reservorio dedicado primariamente al almacenamiento y la liberación de sustratos portadores de energía metabólica en forma de triglicéridos (TG).¹ El TA también ha sido reconocido como el sitio de almacenamiento de sustancias liposolubles como las vitaminas ADE.²⁻³ Sin embargo, a mediados de los 1980s tal visión del TA fue modificada tras ser identificado como uno de los actores participantes en la reproducción por medio de los esteroides sexuales.⁴ A partir de esta fecha se ha acumulado todo un caudal significativo de evidencias sobre los disímiles roles y funciones biológicas que el TA ejerce en la economía humana, y que trascienden ampliamente el papel asignado históricamente a este tejido como un contenedor pasivo de TG. Así, la actividad endocrina y paracrina se reconocen hoy en día como importantes funciones biológicas del TA, junto con la actuación como reserva energética del organismo, el aislamiento térmico, y la protección ósea y el amortiguamiento en caso de caídas y golpes.⁵

Varios estudios avalan la visión del TA como un órgano histológicamente heterogéneo, y donde concurren tipos celulares diferentes.⁶⁻⁷ En el caso particular de los mamíferos, el TA blanco* es

prevalente, y constituye entre el 15 – 20 % del peso corporal en los varones, y el 20 – 25 % en las mujeres.⁸⁻⁹ El TA blanco se deposita en áreas con abundante tejido conectivo laxo, como sería alrededor de las vísceras, los riñones, el corazón y otros órganos internos; así como en las capas subcutáneas, entre el músculo y la dermis, en el caso de las mujeres. En la composición tisular del TA también participa el TA marrón, pero éste solo se presenta en los recién nacidos (donde desempeña una importante función termorreguladora), y está prácticamente ausente en los adultos.¹⁰

El TA ocupa espacios subcutáneos, viscerales y retroperitoneales, entre otras locaciones topográficas.¹¹ La existencia de las diferentes locaciones topográficas del TA no es gratuita, y se ha postulado que la distribución topográfica del TA se traslada a perfiles metabólicos diferentes que serían dependientes de la ubicación anatómica. La especialización anatómica, topográfica y funcional del TA explicaría la participación del mismo en el origen y la evolución de ciertas condiciones como la resistencia a la insulina y el Síndrome metabólico (SM).¹² También se ha descrito la presencia ectópica de adipocitos en el endotelio arterial, y este hecho histológico puede tener profundas repercusiones para la salud humana.¹³

El reconocimiento de los vínculos expuestos entre la composición histológica del TA, la distribución topográfica, y la especialización anatomo-topográfico-funcional del mismo, ha justificado la presente revisión temática, cuyo objetivo primario ha sido poner al día la anatomía, la

* El color del adipocito se refiere al contenido celular de mitocondrias. Mientras mayor el número de mitocondrias, más oscuro el color del adipocito.

histología y la fisiología de este tejido; a la vez que exponer su participación en el origen y desarrollo de diferentes procesos mórbidos.

MÉTODOS

Los contenidos relevantes para los objetivos de la presente revisión temática se buscaron mediante consulta dirigida en las bases de datos bibliográficas *ScienceDirect*[†] (Elsevier, Países Bajos), *Scielo*[‡] (*Scientific Electronic Library Online*, Fondo FAPESP de Apoyo a la Investigación del Estado de Sao Paulo y BIREME Centro Latinoamericano y del Caribe para la Información en Ciencias de la Salud), *Medline*[§] (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos) y *Pubmed*^{**} (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos). Se utilizaron diferentes combinaciones de los descriptores siguientes en inglés: *adipose tissue*, *adipocytes*, *brown adipocytes*, *white adipocytes*, *beige adipocytes*, *pink adipocytes*, *stellatecells*, *itocells*, *adipokines*, *leptin*, *resistin*, *adiponectin*. Completada la búsqueda bibliográfica, se retiraron los artículos a texto completo que fueron publicados entre los años 2000 – 2021, y que fueron considerados relevantes para los objetivos de la revisión temática.

Sobre el tejido adiposo y los adipocitos

El TA es una variedad especializada del tejido conjuntivo, y está integrado mayoritariamente por los adipocitos: células altamente especializadas en el almacenamiento de colesterol, triglicéridos (TG) y otros lípidos.¹⁴ Los TG son

considerados como la fuente de reserva de energía química más importante de los organismos animales.¹⁵

El TA tiene origen y desarrollo mesodérmicos.¹⁶ El ser humano nace con un número predeterminado y fijo de adipocitos. Los adipocitos originarios se multiplican y se desarrollan durante los primeros años de vida del ser humano hasta que se alcanza la pubertad, tras lo cual el TA retiene el número fijo logrado. Este proceso conduce al adelgazamiento de los adipocitos, los cuales podrían más tarde aumentar fácilmente de volumen, como suele ocurrir en aquellas personas que adelgazan y engordan sin llegar al estado de equilibrio. Sin embargo, cuando los adipocitos han alcanzado un tamaño denominado como “crítico”, cabría la posibilidad de la multiplicación incontrolada de los mismos, y este proceso sería (desafortunadamente) irreversible.¹⁷ El tamaño del adipocito puede variar desde los 20 µm de diámetro hasta los 200 µm, lo que significa que, en ciertas circunstancias, el volumen de esta especie celular puede aumentar hasta en 1,000 veces el inicial.

Histológicamente hablando, como órgano, el TA no está formado solamente por adipocitos, pues éstos solo constituyen entre el 60 – 70 % de la estructura histoanatómica del mismo. El resto del TA está constituido por células sanguíneas, células endoteliales, macrófagos, pericitos y precursores de los adipocitos en distintos grados de diferenciación, sean éstos fibroblastos o preadipocitos: células intersticiales vacías de lípidos y prontas a transformarse en adipocitos.¹⁸⁻¹⁹ La proliferación y la activación de macrófagos en el TA se han relacionado con los estados proinflamatorios descritos en la obesidad complicada metabólicamente.²⁰

Aunque el origen embrionario del adipocito: la célula que compone el TA, no está del todo aclarado, las investigaciones

[†] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/>.

[‡] Disponible en: <https://scielo.org/>.

[§] Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/bsd/medline.html>.

^{**} Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.

completadas hasta el momento sugieren que la línea adipocitaria deriva de un precursor embrionario multipotencial de estructura fusiforme que posee la capacidad para diferenciarse en distintas células especializadas, no solo como adipocitos, sino también como condrocitos, osteoblastos y miocitos, células éstas que eventualmente formarán parte de la estructura de diferentes tejidos del cuerpo humano.²¹ Los procesos celulares que regulan la conversión de las células multipotentes en adipoblastos primero, y posteriormente en preadipocitos y adipocitos, son todavía poco conocidos, aunque en la actualidad se reconocen mejor los mecanismos fundamentales que guían y regulan la adipogénesis.²²⁻²³

Como se ha mencionado en los párrafos precedentes, el TA es anatómicamente heterogéneo. Existen dos tipos de TA de acuerdo con el tipo predominante del adipocito: el TA blanco (TAB) y el TA marrón (léase también pardo). Se ha descrito un tercer tipo de TA beige (TABg)^{††}, y en el que los adipocitos que lo componen comparten ciertas características con los blancos y marrones anteriormente enunciados, que todavía pueden encontrarse en el TAB, pero en menor número.²⁴ Los adipocitos de color rosa (AR)²⁵ y las células estrelladas²⁶ forman parte también del TA, pero no predominan en número dentro del mismo. Los ARs se han identificado en la glándula mamaria,²⁷ mientras que las células estrelladas se han reconocido en el hígado.²⁸

El adipocito blanco (AB) es de origen mesodérmico.²⁹ Cuando alcanza la madurez, el AB se caracteriza por su forma esférica, diámetro muy variable, y una única y voluminosa vacuola grasa que puede constituir más del 90 % del volumen celular (y por ello se reconocen como adipocitos

uniloculares). El AB posee una gran plasticidad estructural, pues el volumen de su vacuola grasa puede aumentar o disminuir según el estado funcional y metabólico del organismo. El AB es el principal efector de los procesos antagónicos (y a la vez complementarios) de lipogénesis y lipólisis, que son regulados por diversos agentes hormonales, y que están bajo la influencia de otros órganos y sistemas por fuera del TA.³⁰

El AB es también es el más importante productor de leptina: una hormona que regula en forma autocrina la producción de varias hormonas propias del TA.³¹ A través de la leptina, los ABs intervienen en la regulación de todos los ejes hormonales del organismo y en una amplia multiplicidad de funciones que recorren desde el control del apetito hasta la regulación de la respuesta inmune.³²

En la obesidad ocurre una sobreproducción de leptina debido a un TAB hipertrófico, lo que ocasiona la debacle metabólica característica de esta enfermedad, y que culmina en el SM: hoy visto como un grave problema de salud pública a escala global.³³ La leptina producida por los ABs hipertróficos estimula la síntesis de resistina (cuya principal fuente son los macrófagos que infiltran el TAB),³⁴ e inhibe en forma autocrina la aparición de adiponectina, lo cual empeora el desequilibrio metabólico que se describe en el SM.³⁵ Además, la proliferación de los ABs se relaciona directamente con la disminución del número de los adipocitos pardos (APs): la fuente de la adiponectina.³⁶

La leptina promueve la producción de otros factores proinflamatorios además de la resistina descrita en párrafos precedentes, como el factor de necrosis tumoral α (FNT α), y la interleucina 6 (IL-6),³⁷ productos éstos que actúan como inductores del estado de inflamación crónica sistémica que se encuentra en la obesidad.

Los ABs también son productores de varias moléculas relacionadas con la cascada

^{††} En inglés se emplea el término *brite*, que mezcla las palabras inglesas *brown* (pardo | marrón) y *white* (blanco).

del complemento, como la proteína ASP (del inglés *acylation stimulating protein* por proteína estimuladora de la acilación), que se incrementa en los sujetos obesos, y que promueve el almacenamiento de triglicéridos a través de la estimulación del transporte de glucosa, la inhibición de la lipólisis, y el aumento de la reesterificación de los ácidos grasos.³⁸⁻³⁹ La adiposina (también conocida como factor D): otra proteína relacionada con el sistema del complemento, también es producida por los ABs.⁴⁰ En los seres humanos la expresión de la adiposina aumenta en la obesidad, mientras que en el ayuno, la caquexia y la lipodistrofia se observan concentraciones disminuidas.⁴¹

La visfatina, otra de las adipocitoquinas producidas por los ABs, se incrementa en los pacientes con SM, y ha sido postulada como un indicador de la aterogénesis.⁴² Sin embargo, los niveles séricos de la visfatina se encuentran disminuidos en pacientes con obesidad de larga duración e hiperleptinemia.⁴³ La visfatina puede tener efectos hipoglucemiantes que se ejercen mediante el mismo receptor de la insulina, pero tras unión a éste en un sitio diferente.⁴⁴ La visfatina también posee efectos vasodilatadores mediados por la vía del óxido nítrico, genera agregación leucocitaria, y tiene efectos angiogénicos y proinflamatorios directos y, por ende, puede generar disfunción endotelial.⁴⁵

Los ABs periviscerales producen también la omentina, la cual incrementa la sensibilidad a la insulina, inhibe la producción del FNT α , y posee efectos antiinflamatorios y cardioprotectores.⁴⁶ La producción de la omentina disminuye en los pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) complicada metabólicamente con el SM.⁴⁷

El origen de los APs es también mesodérmico, pero por rutas independientes del AB,⁴⁸ pues ocurre en las células Myf5+ (del inglés *myogenic factor 5+*). La principal

función del AP es la termogénesis:⁴⁹ proceso que se conduce en el TAP con elevada efectividad, pues genera unos 300 vatios por kilogramo (w/kg) de peso corporal, en contraste con otros tejidos que producen tan solo 1 w/kg. El papel del TAP como regulador de la termogénesis se debe a la presencia de un gran número de mitocondrias y gránulos de glucógeno en el citoplasma y la expresión de las proteínas UCP-1 en la membrana interna mitocondrial.⁵⁰ Las proteínas UCP-1 son transportadores especializados que permiten la translocación de protones hacia la matriz mitocondrial, lo que aumenta la actividad de la cadena respiratoria y, por ende, la producción de energía, parte de la cual se disipará en forma de calor.⁵¹

En los seres humanos los APs son más abundantes en los fetos y los recién nacidos, pero su número disminuye gradualmente hacia la adultez, en dependencia de la exposición al frío y el ejercicio físico. Hasta hace poco tiempo se asumía que la presencia de los APs solo era significativa en fetos y recién nacidos, pero los estudios completados recientemente han demostrado su presencia en adultos también.⁵² Sin embargo, el papel de los APs en la homeostasis térmica tiende a disminuir a medida que el sujeto crece y madura, o cuando ocurre exceso de peso; o aparecen condiciones como la DMT2 y el SM.⁵²

Otras proteínas producidas por el AP que también están involucradas en la termogénesis son la deiodinasa tipo II (D2) de la tetrayodotironina (T4),⁵³ reguladora de la tasa metabólica basal (TMB) del sujeto, e inducible por la exposición al frío; la proteína 1 α coactivadora de receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PGC1- α), cuya síntesis también es inducida por las bajas temperaturas, y es fundamental para promover la expresión de receptores activados por proliferadores de peroxisomas de los tipos γ y α (PPAR γ | PPAR α);⁵⁴ y la proteína 16 PRDM16 que contiene un

dominio regulador positivo, y que actúa como un interruptor entre los precursores mioblásticos y el AP, y promueve la diferenciación del preadipocito en APs.⁵⁵

El AP produce adiponectina: una hormona que aumenta la sensibilidad a la acción de la insulina en el músculo esquelético, el hígado y otros órganos; a la vez que favorece la oxidación de los ácidos grasos.⁵⁶ La adiponectina también puede reducir la producción de las proteínas UCP-1 en los APs, y disminuir así su potencial termogénico.⁵⁷

Los APs también producen factores de crecimiento fibroblástico (FGF del inglés *fibroblast growth factors*), particularmente los subtipos 16, 19 y 21.⁵⁸ El FGF19 es un activador de la tasa metabólica y un sensibilizador de la acción de la insulina. En los ratones transgénicos FGF19+ la expresión aumentada de esta proteína favorece el crecimiento del TAP. Por su parte, el FGF16 actúa como un promotor mitogénico del TAP en las primeras etapas embrionarias. Mientras, el FGF21 activa varios genes relacionados con la termogénesis en los roedores que se asocian con la activación de los receptores β adrenérgicos y el incremento en la producción de UCP-1 en el mismo tejido a través de un efecto autocrino.⁵⁹ El FGF21 activa la termogénesis y la lipólisis en forma directa, a la vez que aumenta la producción de adiponectina en el AP.⁵⁹

Los ABgs se desarrollan en el TAB, en particular el localizado en la región inguinal.⁶⁰⁻⁶¹ Los ABgs son de origen mesodérmico, y presentan características comunes con los APs, aunque se ha demostrado que estas dos subpoblaciones de adipocitos poseen orígenes distintos, ya que los ABgs se derivan de células Myf-5- (del inglés *myogenic factor 5-*) y comparten un ancestro común con los ABs.⁶² No obstante, los ABgs representan un linaje diferente de los ABs.⁶³

Los ABgs se originan durante el proceso de oscurecimiento (*browning* en inglés) de los ABs en el TAB.⁶⁴ Esta transdiferenciación de los ABs en APs ocurre después de exposición a bajas temperaturas o la estimulación de los receptores β_3 adrenérgicos.^{‡‡} La leptina producida por el AB (que también se halla en cantidades menores en los ABgs) inhibe la transdiferenciación de los ABs en ABgs.⁶⁵ Al igual que los APs, los ABgs también presentan en el citoplasma múltiples vacuolas con lípidos, pero en menor número (adipocitos pauciloculares).⁶⁴ Los ABgs son capaces de expresar proteínas UCP-1,⁶⁶ y producen FGF21:⁶⁷ un factor de crecimiento que optimiza el consumo de oxígeno y favorece la termogénesis. Los ABgs también son productores de quemerina: una hormona inducida también por el frío en ratones, y favorecedora de la termogénesis.⁶⁸

El AR es una célula secretora de leche, y fue denominado de esta forma en referencia a su existencia exclusiva en las glándulas mamarias lactantes de las hembras de los mamíferos, y a la coloración rosada de estos órganos después de tinción con métodos tradicionales.⁶⁹ Los ARs cumplen con la definición de adipocitos porque pueden almacenar grandes cantidades de grasa, son productores de adipocitoquinas, y están sujetos a regulación funcional por éstas. Se ha sugerido en base a evidencias experimentales acumuladas que los ARs se originan por transdiferenciación de los ABs.⁷⁰

‡‡ El término “*brite*” ha sido acuñado para denominar a aquellos ABgs que parecen proceder de los ABs, pero que adquieren características similares a los APs. La inducción de esta transdiferenciación puede representar una estrategia potencial de tratamiento de la obesidad, dado que los ABgs son a la vez termogénicos y productores de adiponectina. Para más detalles: Consulte: **Giralt M, Villarroya F.** White, brown, beige/brite: Different adipose cells for different functions? *Endocrinology* 2013;154: 2992-3000.

En condiciones fisiológicas basales, el TAB ocupa el 90 % del volumen de las mamas, pero durante el embarazo y la lactancia los cambios hormonales promueven la expresión de PPAR γ en el tejido mamario, e inducen un incremento del parénquima glandular (incluyendo a los ARs) en reemplazo del TAB.⁷¹⁻⁷² En consecuencia, los ARs son considerados un reservorio graso que sirve de sustrato a la producción de leche. Al terminar la lactancia, se reinicia el proceso de formación de TAB nuevo, y la glándula mamaria vuelve a su estado basal.⁷¹⁻⁷²

Los ARs son productores de leptina: la hormona promotora de la proliferación del epitelio mamario, y que previene la obesidad en las crías de la madre lactante.⁷³ Los ARs también expresan la proteína S100b, que promueve la maduración del sistema nervioso central del neonato, y tiene efectos proinflamatorios y vasodilatadores.⁷⁴

La perilipina B: una fosfoproteína que regula la lipólisis en las vacuolas grasas, se expresa abundantemente en los ARs.⁷⁵ En los pacientes obesos la perilipina B impide la lipólisis inducida por el FNT α . Los niveles disminuidos de perilipina B se asocian con la presencia de otras proteínas como la lipoproteína-lipasa. Adicionalmente, la perilipina B se transmite de la madre al neonato vía la leche materna para cumplir la misma función, por lo que adquiere un papel importante en la hidrólisis de los lípidos presentes en la leche.⁷⁶

La CEH^{§§***} tiene un origen embriológico controversial, pero es probable que sea mesodérmico.⁷⁷ Uno de los aspectos

más relevantes de las CEH es su capacidad para expresar un fenotipo dual.⁷⁸ El primer fenotipo es el quiescente, que es el estado fisiológico de estas células, y en el que expresan múltiples vesículas (células multiloculares) llenas de vitamina A y organelos celulares de pequeño tamaño. Las CEH quiescentes constituyen entre el 5 – 8 % de todas las células hepáticas, y se encuentran localizadas en el espacio de Disse, subyacentes a las células endoteliales, poseen un citoplasma alargado y prolongaciones que interactúan con endotelio, células nerviosas, y hepatocitos. Las CEH quiescentes también liberan mediadores extracelulares y poseen funciones bien definidas en la regulación de la homeostasis de la matriz extracelular.

El segundo fenotipo de la CEH es el llamado de activación,⁷⁹ y se constituye en una célula altamente fibrogénica como consecuencia de una estimulación paracrina a partir de las células de Kupffer, los hepatocitos y las plaquetas debido a alteraciones metabólicas o inflamatorias. En los estadios iniciales de la lesión orgánica la citoarquitectura de la CEH quiescente se transforma, pierde las vesículas grasas, y se incrementa la producción de desmina: una proteína ácida fibrilar glial, junto con algunas adipocitoquinas. A medida que la lesión avanza hacia la cronicidad, la estructura de la CEH se hace miofibrilar, y muestra una alta producción del factor de crecimiento transformante β (TGF β), FNT α e IL-1 α ; y adquiere capacidad contráctil y actividad proinflamatoria. Todos los cambios anteriormente descritos generan eventualmente una alteración estructural y funcional del hígado que desemboca en fibrosis hepática, fenómeno que es común a varios procesos inflamatorios secundarios al consumo de alcohol, la obesidad mórbida y las infecciones hepáticas.⁸⁰

En el desarrollo de la fibrosis hepática intervienen diferentes adipocitoquinas, que establecen una comunicación cruzada entre

§§ La CEH es también conocida como la célula de Ito, el lipocito hepático, o la célula perisinusoidal.

*** Siguiendo la práctica de denominar los adipocitos con un color que se relacione con la función y/o estructura, a la CEH se le podría asignar el color azul, dada la coloración emitida por las gotas lipídicas cuando estas células son estimuladas por luz fluorescente a 328 nm. Por ello, las CEH son nombradas también como los adipocitos azules.

los hepatocitos, las CEHs y los macrófagos, alterando así la homeostasis de los lípidos y generando resistencia a la insulina junto con una respuesta inmunológica aberrante, y fibrogénesis finalmente.⁸¹ Este fenómeno está comúnmente asociado a la obesidad y la hiperleptinemia, pues la leptina se encarga de promover la activación de la CEH, al inhibir la acción protectora para el desarrollo de fibrosis de la proteína ligadora de elementos reguladores de colesterol 1c (SREBP-1c). En roedores, la catenina β : proteína reguladora de la diferenciación de los adipocitos, inhibe la síntesis de leptina en las CEHs y potencia la acción protectora de SREBP-1c. Adicionalmente, la leptina producida por la CEH activada altera la regulación de los niveles de glucosa del hepatocito.⁸¹

La resistina es otra adipocitoquina con efectos desde y hacia el tejido hepático, y cuyos niveles séricos se encuentran elevados en la fase temprana de la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA).⁸² La expresión de la resistina se correlaciona con el grado de esteatosis e inflamación hepáticas.⁸² La resistina posee acción proinflamatoria a nivel hepático, al estimular directamente la activación del factor nuclear kappa β y las interleuquinas IL-1 y IL-5.⁸² La resistina posee, además, acción profibrótica, pues favorece la activación de la CEH.⁸³

La adiponectina es también expresada por las CEH en estado quiescente.⁸⁴ Esta adipocitoquina posee actividades antifibróticas, pues disminuye los niveles de la actina- α del músculo liso (α -SMA), el factor de crecimiento transformante 1 β (TGF- β 1), y el inhibidor tisular de la metaloproteína 1 (TIMP1), todos ellos indicadores de la fibrogénesis hepática. La adiponectina también inhibe la migración de las CEH, propiedad que está en relación con su actividad antifibrótica, y antagoniza los efectos profibróticos de la leptina en el hígado que se originan en la CEH.⁸⁵

La quemerina: otra adipocitoquina que se incrementa en los pacientes obesos, es también expresada por las CEH, pero en mucha menor cantidad respecto de los hepatocitos.⁸⁶ El FNT α , en sí mismo, también ha sido implicado en el desarrollo de la EHNA.⁸⁷ En modelos murinos, el incremento de la producción de esta citoquina por parte de la CEH promueve la fibrosis hepática, al incrementar la expresión del colágeno α 1, la α -SMA y el TGF- β 1.⁸⁷ También hay evidencias sobre el incremento de la producción de visfatina en la CEH activada,⁸⁸ efecto que estimula la expresión de la proteína α -SMA y el factor de crecimiento del tejido conectivo, así como de la producción de colágeno tipos 1 y 3.⁸⁸

En consecuencia, y dadas las respuestas a la influencia de las diferentes adipocitoquinas, y su potencial actividad proinflamatoria y reguladora del metabolismo, las CEH se pueden integrar dentro del órgano adiposo como un componente adicional que regula la función hepática en respuesta a estímulos sistémicos. No obstante, se hace notar que en la obesidad, un estado que cursa con hiperleptinemia, hiperresistinemia y adiponectinemia, puede ocurrir esteatosis primero, y fibrosis hepática después, como consecuencia de la regulación alterada que ejercen las adipocitoquinas mencionadas sobre las CEHs, no solo por la influencia de los ABs o APs, sino también por las producidas localmente en el hígado.⁸⁹

El tejido adiposo como un órgano endocrino

Hoy se reconoce que el TA no sólo es un órgano almacenador de energía, sino que también sintetiza un gran número de proteínas que pueden actuar de modo autocrino, paracrino, y endocrino; y que, además, controla diversas funciones relacionadas con el metabolismo.⁹⁰⁻⁹¹ Estas proteínas son denominadas como

adipocitoquinas para reafirmar el papel del TA como órgano productor de hormonas.⁹² Aunque se han descrito más de 50 de estas hormonas, todavía no se ha determinado la función exacta de todas ellas.

La leptina fue la primera hormona descubierta como un producto propio de la secreción endocrina del adipocito.⁹³ Las investigaciones sobre las mutaciones del gen conocido después como *lepob* demostraron que la ausencia de éste y de su producto se traducían en la aparición de ratones obesos (*ob/ob*) que carecían del reflejo de saciedad a nivel hipotalámico.

La leptina es una proteína de 16 kDa de peso molecular que se expresa primordialmente en el adipocito, aunque también se ha reportado su presencia en la placenta, el músculo esquelético, el estómago, y el intestino delgado.⁹³ Las concentraciones séricas de leptina se encuentran reducidas durante el ayuno. Las concentraciones séricas de leptina también se relacionan con el peso corporal del sujeto, y se incrementan a medida que aumenta el IMC. En los pacientes obesos (con un IMC > 30 kg.m⁻²) se encuentran concentraciones séricas aumentadas de esta hormona.

La leptina cruza la barrera hematoencefálica mediante un transportador saturable, y tiene como órgano blanco al hipotálamo, y de forma primordial el centro de la saciedad, en donde disminuye los niveles del péptido Y, induciendo así la sensación de saciedad.⁹⁴ Dentro del sistema nervioso central (SNC) la leptina también regula diversos procesos endocrinos. Se ha demostrado que la administración exógena de leptina facilita la secreción de la hormona estimuladora de la liberación de las gonadotropinas (GnRH), y parece alterar la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, así como la secreción de la hormona del crecimiento (GH) y la prolactina.

Se ha demostrado también que la hiperleptinemia induce señales inflamatorias, y ejerce efectos sobre células de la respuesta

inmune (principalmente los linfocitos Th1). Además, la leptina propicia el ingreso del colesterol a los macrófagos, lo que contribuye al estado inflamatorio que se suscita durante la obesidad.⁹⁵

La adiponectina^{†††} es secretada específicamente en el TA en grandes cantidades como una proteína de 30 kDa de peso molecular, y sus concentraciones séricas oscilan entre los 5 – 30 nmol.L⁻¹.⁹⁶⁻⁹⁷ Los valores séricos de la adiponectina son tres veces más elevados en las mujeres.

La adiponectina actúa a través de dos receptores específicos.⁹⁸ El primero de ellos, llamado AdipoR1, se expresa específicamente en el músculo esquelético; mientras que el segundo de los receptores, nombrado AdipoR2, aparece en el hígado, donde activa el receptor nuclear PPAR- γ para provocar la disminución de la glucogenólisis hepática y la oxidación de ácidos grasos, lo que conlleva a la sensibilidad amentada a la acción de la insulina.

Los niveles séricos disminuidos de la adiponectina se correlacionan con el aumento en la resistencia a la insulina.⁹⁹ Los niveles séricos disminuidos de adiponectina favorecen también la aterogénesis e incrementan el riesgo de isquemia coronaria e infarto agudo del miocardio, riesgo que parece resultante del incremento concurrente del FNT α , el aumento del número de las moléculas de adhesión en el endotelio, y la transformación de los macrófagos en células espumosas: parte fundamental de la placa de ateroma.¹⁰⁰

La resistina^{†††} es otra de las hormonas secretadas por el adipocito.¹⁰¹ La resistina aumenta la resistencia a la insulina debido a

††† La adiponectina es conocida también como AdipQ o proteína adipocítica relacionada con el complemento debido a la similitud estructural que guarda con el factor del complemento C1q.

††† El nombre de la resistina hace referencia a su función biológica de provocar el aumento de la resistencia a la insulina.

un aumento en la producción hepática de glucosa, antagoniza la captura de glucosa por el adipocito, e inhibe la diferenciación de los mioblastos.¹⁰²⁻¹⁰³ La resistina es un péptido de 10 kDa de peso molecular, y fue descubierta durante el estudio de sustancias que se expresaban durante la adipogénesis pero que disminuían en respuesta a la acción de los agonistas del receptor PPAR- γ . El ARNm de la resistina ha sido encontrado tanto en la grasa visceral como en la grasa parda. Sin embargo, la expresión de la resistina en los seres humanos es mayor en los monocitos y otras células inmunocompetentes antes que en el propio adipocito.

Se han encontrado las moléculas α y β parecidas a la resistina (RELM del inglés *Resistin-like molecules*), las cuales comparten el 29 y el 37 %, respectivamente, de sus estructuras químicas con la resistina nativa.¹⁰⁴ Las moléculas RELM también se producen en el tejido adiposo, y se piensa que la RELM α se dimeriza con la resistina (o con ella misma), lo que sería indispensable para su activación.¹⁰⁵

El adipocito no sólo puede ser considerado como un órgano endocrino, sino también parte del sistema inmune, en virtud de la secreción de diversas citoquinas y productos de la cascada del complemento.¹⁰⁶ En el adipocito el sistema endocrino y el sistema inmune se entrecruzan con la síntesis de la ASP. La ASP es el producto de la acción del factor D sobre el factor C3 del complemento y su posterior desarginación.¹⁰⁷ La ASP fue descubierta cuando se investigaban las causas de la hiperapobetalipoproteinemia en los seres humanos.¹⁰⁸ Cianflone *et al.* (1990)¹⁰⁸ purificaron una proteína de 9 kDa tan efectiva como la insulina en la esterificación de los ácidos grasos. La ASP es un potente esterificador de los ácidos grasos, aumenta la captación celular de los mismos, e inhibe la acción de la lipasa sensible a las hormonas. La ASP produce, además, un aumento de la

liberación de insulina por las células β del páncreas endocrino.

El FNT α fue la primera citoquina descubierta como producto de secreción por el tejido adiposo, y ha sido una de las más estudiadas en relación con el metabolismo celular y la utilización de la energía metabólica.¹⁰⁹ El FNT α no sólo es secretada por el TA, sino también actúa sobre él, gracias a los receptores tipo I y tipo II que se expresan en el adipocito. El FNT α es una proteína de 17 kDa de peso molecular. La presencia del ARNm del FNT α en el TA, y la consecuente expresión de la proteína, se han relacionado en forma directamente proporcional al IMC del sujeto, así como con la resistencia aumentada a la acción de la insulina, el tamaño de la grasa corporal, y el aumento en las concentraciones séricas de los triglicéridos.¹⁰⁹

El FNT α disminuye la captación adipocitaria de ácidos grasos no esterificados, lo que causa el aumento de los ácidos grasos libres en la circulación periférica.¹¹⁰ Además, el FNT α ejerce efectos negativos sobre el receptor de la insulina para generar resistencia a la acción de esta hormona, y actúa de manera tanto paracrina como autocrina para modificar la expresión de otras adiponectinas como la leptina. Por otro lado, esta citoquina inhibe la lipólisis, un efecto que parece ser mediado por perilipinas.

La interleuquina 6 (IL-6) es secretada por numerosas células, dentro de las que se destacan los macrófagos, los fibroblastos, las células endoteliales, los adipocitos, e incluso el músculo esquelético.¹¹¹ La expresión de la IL-6 es mayor en la grasa visceral,¹¹² pero cabe mencionar que el 90 % de la síntesis de la interleuquina ocurre en células del TA diferentes del adipocito, como los linfocitos T. La expresión de la IL-6 es mayor en los pacientes obesos, y la producción adipocitaria pudiera alcanzar hasta el 30 % del total circulante en la sangre.

La IL-6 tiene entre 22 – 27 kDa de peso molecular y ejerce sus acciones biológicas tras la unión a un receptor similar en estructura al propio de la leptina. De modo similar al FNT α , la IL-6 tiene efectos endocrinos, paracinos y autocrinos. La IL-6 aumenta la lipólisis y la β -oxidación de los ácidos grasos. La IL-6 también provoca resistencia a la insulina por parte de los hepatocitos.¹¹³

El TA también participa en la regulación de la presión arterial a través de la expresión y liberación de renina, el angiotensinógeno y la angiotensina (AT) I y II, entre otras proteínas.¹¹⁴⁻¹¹⁵ Debido a que el TA muestra actividad convertidora de angiotensina (ECA), la AT I puede convertirse en AT II. Además, en el TA existen la quimasa y las catepsinas D y G, que también pueden producir AT II. Igualmente, el TA expresa receptores a las proteínas AT I y II.

El angiotensinógeno, la actividad ECA y los receptores de AT I se expresan en mayor cantidad en la grasa visceral antes que en la grasa subcutánea.¹¹⁶ Al igual que ocurre con otras adiponectinas, la actividad del sistema renina-angiotensina se incrementa en la obesidad, y ello explicaría (en parte) las relaciones que se describen entre la obesidad y la hipertensión arterial (HTA) como parte del SM.¹¹⁶

Se ha observado que el angiotensinógeno (que es producido primariamente por el hígado, pero también por el TA) propicia un aumento del tamaño del TA, probablemente a causa del incremento consecuente de la AT II dentro del mismo.¹¹⁷ La AT II es capaz también de promover el crecimiento y la diferenciación del adipocito al promover la lipogénesis, e indirectamente por el estímulo de la síntesis de prostaglandinas.¹¹⁷

El inhibidor del activador del plasminógeno (PAI del inglés *plasminogen-activator inhibitor*) es una proteína miembro de la familia de los inhibidores de las

proteasas de la serina, que es secretada por numerosas células y tejidos, el TA entre ellas.¹¹⁸ La grasa visceral es donde el PAI se secreta en mayor cantidad. Como su nombre lo indica, el PAI impide la formación del trombo al inhibir la actividad del factor activador del plasminógeno (PAF del inglés *plasminogen-activator factor*). El incremento en las cantidades del PAI se ha asociado con la obesidad, la DMT2, y el SM.¹¹⁹ En contraposición con ello, la pérdida de peso, la restricción energética y el ejercicio físico reducen los niveles circulantes del PAI.¹¹⁹

Llegado este punto, se ha de decir que se han descubierto nuevas moléculas producto de la actividad secretora del TA, pero aún se desconocen sus funciones biológicas y los mecanismos de regulación de la síntesis y liberación. La visfatina se encuentra elevada en la DMT2 y la obesidad, fue identificada inicialmente como un factor de proliferación de colonias de las células pre-B, y aparentemente juega un papel secundario en la regulación del metabolismo de la glucosa.¹²⁰⁻¹²¹ La omentina es un péptido que, al igual que una gran parte de las adiponectinas, es secretado en mayor cantidad por la grasa visceral, se produce principalmente en el estroma del TA, y su función biológica es aún desconocida, aunque llama la atención que esta hormona no se secreta en el TA de los ratones.¹²²⁻¹²³

La apelina es otra de las adipocitoquinas producidas por el TA,¹²⁴⁻¹²⁵ y que aparece como un prepropéptido de 77 aminoácidos de longitud que luego origina péptidos de 36, 17 y 13 aminoácidos, respectivamente. Uno de estos péptidos tiene un efecto vasodilatador dependiente del endotelio debido a la estimulación del óxido nítrico (ON). Sin embargo, este péptido puede también tener un efecto vasoconstrictor, aunque cabe resaltar que el efecto final es la vasodilatación.¹²⁶ Además, la apelina tiene propiedades anorexigénicas y angiogénicas, inhibe la secreción de la hormona

antidiurética (ADH del inglés *anti-diuretic hormone*), aumenta la producción de la ACTH y el cortisol, y suprime las hormonas adenohipofisarias FSH, LH y TSH.¹²⁶

El tejido adiposo como un órgano de almacenamiento

El TA está altamente especializado en el almacenamiento y liberación de la energía metabólica, y en el mismo ocurren los procesos contrapuestos y a la vez complementarios de lipogénesis y lipólisis.¹²⁷ Así, no debe sorprender que el TA esté diseñado para responder a cambios metabólicos específicos. De hecho, los adipocitos están preparados para responder tanto a cambios hormonales como nerviosos.¹²⁷

El TAB es el mayor reservorio energético del organismo.¹²⁸ Los TG que son captados y almacenados por este tejido provienen en su mayor parte de los quilomicrones y las VLDL circulantes, y son previamente hidrolizados hasta ácidos grasos libres y monoacilglicerol por la enzima lipasa lipoproteica (LPL) que se encuentra adherida a los capilares que irrigan el TA.¹²⁹ Los ácidos grasos son captados por el adipocito mediante transporte activo mediado por proteínas transportadoras específicas de ácidos grasos. Una vez en el interior de la célula, los ácidos grasos son reesterificados a TG y almacenados como tales en la vacuola presente en el adipocito.^{§§§}

Durante la lipólisis, los TG almacenados en el tejido adiposo son hidrolizados hasta ácidos grasos y glicerol en un proceso controlado por la lipasa hormono-sensible (LHS).¹³⁰ La enzima LHS

cataliza la hidrólisis de los TG hasta ácidos grasos y monoacilglicéridos, y éstos últimos son finalmente degradados por la enzima lipasa de los monoacilglicéridos para que rindan ácidos grasos libres y glicerol.

La lipólisis es estimulada por las catecolaminas que activan los receptores β -adrenérgicos, pero inhibida por otras catecolaminas que actúan a través de los receptores α -2-adrenérgicos.¹³¹ Las catecolaminas tienen, por lo tanto, un efecto dual sobre la lipólisis, y por ello el efecto lipolítico neto depende del balance que ocurra entre la activación de los receptores β y α -2-adrenérgicos. Otras hormonas inhibitorias de la lipólisis (como la insulina) actúan a través de receptores asociados a la formación de segundos mensajeros diferentes del AMPc, como el fosfatidilinositol (IP3).

Sobre las locaciones topográficas del tejido adiposo

A diferencia de otros tejidos y sistemas, el TA no ocupa un único lugar físico dentro del cuerpo humano. En vez de ello, el TA se distribuye entre varias locaciones topográficas. El TA subcutáneo se localiza inmediatamente por debajo de la piel que cubre todo el cuerpo, y de ahí es que sea la locación del TA de mayor tamaño.¹³² El TA subcutáneo puede representar cerca del 80 % de toda la grasa corporal del organismo****.

El TA restante se distribuye entre las locaciones intra- y retro-peritoneal. El TA intraperitoneal reúne los acúmulos de grasa que envuelven las vísceras, entre los cuales se cuentan la grasa omental (que se encuentra en relación con el estómago), la

§§§ Puede ocurrir la síntesis de ácidos grasos a partir de precursores como la glucosa. La lipogénesis *de novo* se ha descrito en pacientes que muestran actividad deficiente de la LPL pero que aun así son capaces de acumular TG en el TA.

**** Las locaciones glútea, abdominal y femoral del TA subcutáneo han sido estudiadas intensamente en años recientes debido (en parte) al interés en el perfeccionamiento de las técnicas de aspiración | remoción de la grasa subcutánea con fines estéticos.

grasa mesentérica (asociada con el intestino delgado), y la grasa epiploica (que se distribuye a lo largo del marco cólico).¹³³⁻¹³⁴ La locación retroperitoneal es la tercera en importancia del TA, y proporciona un sostén mecánico para los órganos retroperitoneales como el páncreas y los riñones^{††††}.¹³⁵ Todavía se reconoce la grasa epicardíaca que recubre parte del corazón como una cuarta locación topográfica del TA.¹³⁶

La locación topográfica del TA conlleva una especialización endocrina y humoral. El TA subcutáneo representa el sitio de preferencia para la deposición del exceso de energía en aquellos casos de gasto energético limitado y sensibilidad preservada a la acción de la insulina^{††††}.¹³⁷ El TA subcutáneo ejerce además otras funciones biológicas como la regulación de la temperatura corporal y la prevención de la pérdida del calor corporal,¹³⁸ la actuación como barrera de contención contra la infección bacteriana, y el amortiguamiento y la protección contra caídas y golpes.¹³⁹

El TA subcutáneo expresa receptores a estrógenos como el estradiol.¹⁴⁰ Bajo la influencia de los estrógenos ováricos la grasa corporal se deposita durante la menarquía de forma preferente en la región glúteo-femoral. Con el cese de la producción ovárica de estrógenos, se produce en la mujer tanto la reducción del tamaño del TA subcutáneo como la redistribución de la grasa corporal en favor de la mayor deposición de la misma en la cintura escapular.

El TA subcutáneo también exhibe actividad aromatasa en la mujer, lo que permite convertir los andrógenos circulantes (como la testosterona) en estradiol.¹⁴¹ La

actividad aromatasa del TA subcutáneo puede sostener la producción de estradiol en la mujer durante una parte del climaterio.

Las distintas locaciones del TA subcutáneo podrían influir de forma diferente en la sensibilidad periférica a la acción de la insulina y el riesgo cardiometabólico.¹⁴² La grasa subcutánea depositada en la cintura escapular y el tronco se puede trasladar a un riesgo incrementado de daño cardiovascular (incluida la lesión coronaria),¹⁴³ mientras que la presente en las regiones glútea y femoral protege contra el daño arterioesclerótico^{§§§§}.¹⁴⁴

En el hombre se han descrito receptores a andrógenos en los adipocitos que forman el TA subcutáneo, y la respuesta a la estimulación androgénica influiría en la distribución de la grasa corporal en el adolescente durante la pubertad.¹⁴⁵⁻¹⁴⁶ Con la andropausia ocurre la reducción tanto de las cantidades circulantes de testosterona como del número de receptores a la hormona en el TA subcutáneo. La disminución del tamaño del TA subcutáneo sería resultante de estos cambios.

El TA visceral (léase también intraperitoneal)^{*****} ha sido señalado una y otra vez como el iniciador de la resistencia a la insulina en el exceso de peso y la obesidad corporal, sobre todo si las cantidades excesivas de grasa se depositan en la circunferencia abdominal.¹⁴⁷⁻¹⁴⁸ El TA

§§§§ Estas diferencias en el riesgo cardiometabólico se suelen expresar gráficamente como la contraposición entre el cuerpo en forma de manzana (debido a la preponderancia de la grasa subcutánea de los planos superiores) en contraposición con el cuerpo en forma de pera (dada la mayor expresión de la grasa subcutánea glúteo-femoral).

***** En algunos textos la grasa retroperitoneal se incluye dentro de la grasa visceral. Para más detalles: Consulte: *Hung CS, Lee JK, Yang CY, Hsieh HR, Ma WY, Lin MS; et al.* Measurement of visceral fat: Should we include retroperitoneal fat? PLoS One 2014;9(11):e112355. Disponible en: <http://doi:10.1371/journal.pone.0112355>. Fecha de última visita: 17 de Noviembre del 2021.

†††† La lipodistrofia del lecho renal conduce a la ptosis renal, infecciones renales recurrentes e incluso hipertensión arterial.

†††† Solo cuando la capacidad de almacenamiento del TA subcutáneo se ve sobrepasada ante ingresos energéticos desproporcionados es que la grasa en exceso se acumula y deposita en las locaciones viscerales e intrahepáticas del TA.

visceral muestra una intensa actividad endocrino-humoral, y es la principal fuente de adiponectina: un producto humoral involucrado en la regulación de la sensibilidad periférica a la insulina. Congruente con ello, el TA visceral se destaca por una importante inervación y una rica irrigación arterial, y exhibe un número elevado de receptores a glucocorticoides y andrógenos. Así, el TA visceral es particularmente sensible a la influencia del cortisol, y por consiguiente, presenta una actividad lipolítica elevada que resulta en la formación de cantidades importantes de ácidos grasos libres^{††††}. La resistencia a la insulina se amplifica por la descarga directa de los ácidos grasos libres formados en la circulación portal y la rápida captación por el hígado. El TA visceral es también sensible a la actividad catecolaminérgica que propende igualmente a la lipólisis y la producción y emisión de ácidos grasos libres.

La grasa corporal también puede presentarse ectópicamente en el endotelio arterial, el hepatocito y el miocito.¹⁴⁹ La infiltración grasa de estos tipos celulares no solo causa deformaciones histoanatómicas de los mismos, sino que desencadena también eventos moleculares no deseados como la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo, todo lo cual contribuye a la progresión de la arterioesclerosis.¹⁵⁰⁻¹⁵¹

Las distintas locaciones del TA pueden exhibir actividades biológicas diferentes que se explicarían (en parte) por las características de las subpoblaciones de adipocitos que las integran.¹⁵² El TA subcutáneo está compuesto por adipocitos blancos de pequeño tamaño, que captan ávidamente ácidos grasos libres y TG en

respuesta a la influencia de la insulina. La sensibilidad a la insulina de los adipocitos que componen el TA subcutáneo ayudaría a explicar la deposición preferencial del exceso de grasa en esta locación topográfica del TA en condiciones de gasto energético moderado, y con ello, la prevención de la aparición de focos ectópicos de grasa corporal. Los adipocitos subcutáneos serían responsables de la síntesis y liberación de la leptina, y ello contribuiría adicionalmente a la regulación del tamaño del TA. Asimismo, el TA subcutáneo contendría un mayor número de preadipocitos, que serían reclutados y transformados para lidiar con cantidades ingentes (pero limitadas en el tiempo) de energía metabólica.¹⁵³

Los adipocitos que conforman el TA visceral son superiores en número y de mayor tamaño respecto de los propios del TA subcutáneo.¹⁵⁴ Los adipocitos aumentados de tamaño son disfuncionales, y se vuelven resistentes a la insulina. Los adipocitos aumentados de tamaño que se observan en el TA visceral también muestran una elevada actividad lipolítica, y por ello, importantes emisores de ácidos grasos libres. El número de preadipocitos es menor en el TA visceral, lo que contribuye a limitar aún más la capacidad del mismo para lidiar con cantidades cada vez mayores de TG y otros lípidos.¹⁵⁵ Por otro lado, el aumento del tamaño del adipocito desencadena una respuesta inflamatoria que detiene aún más el reclutamiento y la maduración de nuevos adipocitos.

Otros tipos celulares, como los macrófagos, están presentes en mayor número en el TA visceral. La mayor presencia de macrófagos y otras células involucradas en la respuesta inmune del organismo conducen a una producción aumentada de citoquinas proinflamatorias, las que a su vez desencadenan inflamación sistémica, estrés oxidativo e insulinoresistencia.¹⁵⁶ los eventos

†††† Se ha hipotetizado que las elevadas cantidades circulantes de ácidos grasos libres contribuyen al desencadenamiento de la resistencia a la insulina: el evento bioquímico iniciático de la obesidad complicada metabólicamente.

moleculares que subyacen en la obesidad complicada metabólicamente.

Sobre los efectos de la manipulación quirúrgica del tejido adiposo

En años recientes se han puesto a punto procedimientos quirúrgicos con fines estéticos que se orientan a la reducción del tamaño de la grasa subcutánea mediante aspiración | remoción.¹⁵⁷⁻¹⁵⁸ La liposucción se basa en la aspiración de volúmenes finitos de grasa subcutánea de sitios especificados como la región glútea, los muslos y la pared abdominal anterior. Por su parte, la lipectomía remueve fragmentos enteros de la bicapa piel-grasa para eliminar tejidos flácidos y colgantes. En ocasiones la lipectomía puede ser seguida de liposucción.¹⁵⁷⁻¹⁵⁸

Si bien el objetivo primario de la reducción quirúrgica del tamaño de la grasa subcutánea es estético, en la literatura especializada aparecen reportes sobre cambios en la sensibilidad periférica a la insulina y el perfil lipídico sérico tras la conclusión de tales procedimientos, y algunos autores han llegado incluso a denominar a la manipulación quirúrgica de la grasa subcutánea como una cirugía bariátrica de bajo costo.¹⁵⁹ Tales aseveraciones deben ser tomadas con cautela. Las técnicas de liposucción | lipectomía solo afectan (por definición) a la grasa subcutánea, mientras que la grasa visceral no es tocada, por lo que no cabe esperar modificaciones en el metabolismo energético y la sensibilidad a la insulina.¹⁶⁰⁻¹⁶¹ No obstante, los cambios que pudieran ocurrir en el perfil lipídico del sujeto serían (en parte) causados por la ruptura mecánica de los adipocitos que componen el TA subcutáneo, y la aspiración del contenido de las vacuolas de los mismos, donde concurren cantidades variables de las fracciones lipídicas séricas.

Por otro lado, cualquier proceder quirúrgico (independientemente de la

intensidad) es percibido por el organismo como una agresión metabólica, y en consecuencia, se ponen en marcha eventos moleculares que tratan de enfrentar | afrontar tal agresión. Como parte de la respuesta a la agresión quirúrgica, muchas moléculas (entre ellas el colesterol) se comportan como reactantes negativos de fase aguda, y sus concentraciones séricas disminuyen tras la realización del proceder. Superada la fase aguda de la respuesta inflamatoria, cabe esperar el regreso a la normalidad de los lípidos séricos.

Asimismo, la reducción quirúrgica de la grasa subcutánea suele acompañarse de programas de restricción energética que limitan las cantidades ingeridas de alimentos durante un tiempo variable para “proteger” el efecto estético alcanzado. Es solo natural entonces que se observe una sensibilidad mejorada de los tejidos periféricos a la acción de la insulina y cambios subsiguientes en las concentraciones séricas en ayunas de glucosa y triglicéridos.

En cualquier caso, los cambios antropométricos y metabólicos observados tras la reducción quirúrgica de la grasa subcutánea no serían ni tan marcados ni tan duraderos como los registrados tras la realización de una cirugía bariátrica | metabólica. En estas técnicas, tales cambios ocurren tras la modificación de la anatomía gastrointestinal mediante la construcción de cortocircuitos, derivaciones y/o interposiciones, y aparecen incluso tempranamente.¹⁶²⁻¹⁶⁴

En este punto, se ha de decir que algunos autores han propuesto la omentectomía como una forma quirúrgica de corrección de los trastornos metabólicos desencadenados por un TAB hipertrofiado y desregulado, pero los resultados han sido contradictorios y de corta duración.¹⁶⁵ Otros autores han avanzado el trasplante en compartimentos viscerales de los adipocitos extraídos de locaciones periféricas del TA para la mejoría de la sensibilidad a la

insulina y una superior utilización de la glucosa circulante.¹⁶⁶

Escobar Vega *et al.* han documentado los cambios que ocurren en el peso corporal, las variables antropométricas y las fracciones lipídicas séricas después de proceder de contorneado abdominal. En un primer trabajo completado en 50 adultos no obesos pero con grados leves y moderados de lipodistrofia abdominal la liposucción resultó en valores persistentemente disminuidos de la HDL-colesterol, probablemente en relación con el volumen extraído de grasa subcutánea.¹⁶⁷ Sin embargo, la liposucción no produjo cambios significativos en el peso corporal del sujeto,¹⁶⁸ y los cambios post-operatorios observados en los valores de las circunferencias de la cintura y la cadera pudieran explicarse, en parte, por la retirada de grasa subcutánea de las zonas de deposición en el abdomen.¹⁶⁸

En un segundo trabajo conducido con 49 mujeres con lipodistrofia abdominal tratadas con liposucción se constató la reducción del tamaño de la grasa corporal total (GCT) y la grasa visceral (GV) estimado mediante bioimpedancia eléctrica (BIE), junto con un aumento de la masa muscular esquelética (MME) 12 meses después de realizado el proceder quirúrgico.¹⁶⁹ Se hace notar que, una vez hecha la liposucción, las mujeres son rehabilitadas en la adopción de estilos saludables de alimentación y ejercicio físico, y la adecuación de los ingresos dietéticos durante la fase postoperatoria.¹⁶⁹

Finalmente, un tercer trabajo examinó el impacto de la dermolipectomía abdominal (DLA) combinada con liposucción de los flancos anterolaterales (LF) que se administró a 30 mujeres atendidas por deformidad abdominal y grados leves + moderados de lipodistrofia de los flancos anterolaterales.¹⁷⁰ Las mujeres quedaron satisfechas con los resultados de la DLA + LF, y el objetivo estético se alcanzó en la

mayoría de las instancias.¹⁷⁰ La DLA + LF fue seguida de una reducción significativa de las circunferencias anatómicas del torso 30 días después de la cirugía, pero la reducción observada se aminoró con el transcurrir del tiempo, y fue mínima en la circunferencia suprapúbica.¹⁷⁰ Los autores concluyeron que los cambios en la silueta corporal de la mujer pudieran no ser satisfactorios si no se introducen cambios en los estilos de vida, entre otros aspectos.¹⁷⁰

CONCLUSIONES

En los últimos años, el TA ha evolucionado desde un sitio anatómico donde se deposita la grasa absorbida e internalizada hacia el de un órgano adiposo que sostiene relaciones con (casi) los sistemas de la economía, en la misma medida en que se han identificado diferentes tipos de adipocitos que se regulan mutuamente, y que, en algunos casos (y de acuerdo con el ambiente dentro del cual están inmersos), pueden transdiferenciarse entre sí. Los conocimientos acumulados han servido para demostrar que los adipocitos desarrollan roles y funciones hasta hace poco completamente desconocidas para el TA, y donde se incluyen el metabolismo y el aprovechamiento tisular de los sustratos energéticos, la sensibilidad a la insulina, el control del apetito, la termogénesis, la inmunocompetencia, la función reproductiva, la hemostasia y la angiogénesis. La mejor comprensión de los roles y funciones del adipocito en condiciones de ingresos energéticos adecuados y sensibilidad a la insulina ha permitido también apreciar el fenómeno de la lipotoxicidad cuando aparece resistencia periférica a la acción de la insulina, lo que reviste una enorme relevancia clínica y encierra potenciales beneficios terapéutico-farmacológicos. Se anticipan nuevos descubrimientos sobre la actividad del TA, un particular e importante tejido que

constituye algo más que un reservorio energético.

EPÍLOGO

La pandemia de la Covid-19 ha renovado el interés en el papel que el TA puede jugar en la aparición y progresión de las enfermedades, habida cuenta de que se ha contabilizado un mayor número de infecciones, complicaciones y muertes entre los sujetos obesos.¹⁷¹⁻¹⁷² La infección viral se insertaría sobre un organismo que ya evoluciona con inflamación crónica de bajo ruido y resistencia incrementada a la acción periférica de la insulina; y que entorpecería así el “montaje” de una respuesta antiviral efectiva.

SUMMARY

Rationale: *The vision of the adipose tissue (AT) as an organ exclusively devoted to storage of triglycerides has been significantly challenged in recent years in order to be understood now as a tissue system highly specialized in the regulation of the use of body energy and the synthesis and release of several humoral mediators that can influence in all the domains of the economy. The new properties and biological functions of the AT are more relevant due to the fact aspiration / surgical removal of subcutaneous fat with esthetical purposes might be followed by major changes (among others) in the peripheral sensitivity to insulin action and the subject's lipid profile. Objective: To present the current knowledge on the anatomy and physiology of AT. Methods: The current state of knowledge on the anatomy and physiology of AT was obtained by means of query and search of relevant contents in ScienceDirect (Elsevier, The Netherlands), Scielo (Scientific Electronic Library Online), Medline (National Library of Medicine of the United States) and Pubmed (National Library of Medicine of the United States) bibliographical databases, and were published between the years 2000 – 2021. Results: AT is regarded today as a topographically distributed organ which is highly specialized in several biological functions*

encompassing the use of metabolic energy and the regulation of the sensitivity of peripheral tissues to insulin action as well as angiogenesis and tissue differentiation. Conclusions: The evolution of the AT concept as a highly specialized endocrine organ has served to show that the adipocyte exert roles and biological functions unknown for this tissue until recently, and where energy homeostasis, appetite control, thermogenesis, immune competence, reproduction, and tissue growth and differentiation are included. Escobar Vega H, Tamayo Carbon AM, Rodríguez Castro MF, Expósito Jalturín A, Miquet Romero LM. On the anatomy and physiology of the adipose tissue. Implications for the abdominal contouring surgery. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2022;32(1):152-178. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Adipose tissue / Anatomy / Physiology.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valenzuela A, Sanhueza J. El tejido adiposo: Algo más que un reservorio de energía. *Grasas Aceites* 2009;60:437-50. Disponible en: <https://grasasyaceites.revistas.csic.es/index.php/grasasyaceites/article/view/597>. Fecha de última visita: 17 de Noviembre del 2021.
2. Mawer EB, Backhouse J, Holman CA, Lumb GA, Stanbury SW. The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. *Clin Sci* 1972;43:413-31.
3. Blomhoff R, Green MH, Berg T, Norum KR. Transport and storage of vitamin A. *Science* 1990;250(4979):399-404.
4. Deslypere JP, Verdonck L, Vermeulen A. Fat tissue: A steroid reservoir and site of steroid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:564-70.
5. Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW. Integrative

- physiology of human adipose tissue. *Int J Obes* 2003;27:875-88.
6. Schoettl T, Fischer IP, Ussar S. Heterogeneity of adipose tissue in development and metabolic function. *J Exp Biol* 2018;221:jeb162958. Disponible en: <http://doi:10.1242/jeb.162958>. Fecha de última visita: 17 de Noviembre del 2021.
 7. Pellegrinelli V, Carobbio S, Vidal-Puig A. Adipose tissue plasticity: How fat depots respond differently to pathophysiological cues. *Diabetologia* 2016;59:1075-88. Disponible en: <http://doi:10.1007/s00125-016-3933-4>. de última visita: 17 de Noviembre del 2021.
 8. Kwok KH, Lam KS, Xu A. Heterogeneity of white adipose tissue: molecular basis and clinical implications. *Exp Mol Med* 2016;48:e215. Disponible en: <http://doi:10.1038/emm.2016.5>. Fecha de última visita: 17 de Noviembre del 2021.
 9. Gesta S, Kahn CR. White adipose tissue. En: *Adipose Tissue Biology* [Symonds M]. Springer. Cham: 2017. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-52031-5_5. Fecha de última visita: 17 de Noviembre del 2021.
 10. Jung SM, Sanchez-Gurmaches J, Guertin DA. Brown adipose tissue development and metabolism. En: *Brown adipose tissue* [Editores: Pfeifer A, Klingenspor M, Herzig S]. *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 251. Springer. Cham: 2018. https://doi.org/10.1007/164_2018_168. Fecha de última visita: 17 de Noviembre del 2021.
 11. Cinti S. The adipose organ: Morphological perspectives of adipose tissues. *Proc Nutr Soc* 2001;60:319-28.
 12. Zwick RK, Guerrero-Juarez CF, Horsley V, Plikus MV. Anatomical, physiological, and functional diversity of adipose tissue. *Cell Metabolism* 2018;27:68-83.
 13. Davies MJ, Woolf N, Rowles PM, Pepper J. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Heart* 1988;60:459-64.
 14. Kiess W, Petzold S, Töpfer M, Garten A, Blüher S, Kapellen T; *et al.* Adipocytes and adipose tissue. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:135-53.
 15. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J* 2020;41:99-109.
 16. Sebo ZL, Jeffery E, Holtrup B, Rodeheffer MS. A mesodermal fate map for adipose tissue. *Development* 2018;145(17):dev166801. Disponible en: <http://doi:10.1242/dev.166801>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2021.
 17. Wang QA, Tao C, Jiang L, Shao M, Ye R, Zhu Y; *et al.* Distinct regulatory mechanisms governing embryonic versus adult adipocyte maturation. *Nature Cell Biol* 2015;17:1099-11.
 18. Lynes MD, Tseng YH. Deciphering adipose tissue heterogeneity. *Ann NY Acad Sci* 2018;1411:5-20.
 19. Poulos SP, Dodson MV, Hausman GJ. Cell line models for differentiation: Preadipocytes and adipocytes. *Exp Biol Med* 2010;235:1185-93.
 20. Suganami T, Ogawa Y. Adipose tissue macrophages: Their role in adipose tissue remodeling. *J Leukocyte Biol* 2010;88:33-9.
 21. Berry DC, Stenesen D, Zeev D, Graff JM. The developmental origins of adipose tissue. *Development* 2013;140:3939-49.
 22. Tang QQ, Lane MD. Adipogenesis: From stem cell to adipocyte. *Annu Rev Biochem* 2012;81:715-36.
 23. Ottaviani E, Malagoli D, Franceschi C. The evolution of the adipose tissue: A neglected enigma. *Gen Comp Endocrinol* 2011;174:1-4.
 24. Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH; *et al.* Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* 2012;150:366-76.
 25. Cinti S. Pink adipocytes. *Trends Endocrinol Metab* 2018;29:651-66.

26. Senoo H, Mezaki Y, Fujiwara M. The stellate cell system (vitamin A-storing cell system). *Anat Sci Int* 2017;92(4):387-455. Disponible en: <http://doi:10.1007/s12565-017-0395-9>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
27. Alvarenga E, Vasconcellos R, Medrado N. Behavior of adipocytes in the mammary niche during pregnancy and lactation. *J Stem Cell Res Ther* 2019;5: 1-6.
28. Sato M, Suzuki S, Senoo H. Hepatic stellate cells: unique characteristics in cell biology and phenotype. *Cell Struct Function* 2003;28:105-12.
29. Henry SL, Bensley JG, Wood-Bradley RJ, Cullen-McEwen LA, Bertram JF, Armitage JA. White adipocytes: More than just fat depots. *Int J Biochem Cell Biol* 2012;44:435-40.
30. Bolsoni-Lopes A, Alonso-Vale MIC. Lipolysis and lipases in white adipose tissue- An update. *Arch Endocrinol Metab* 2015;59:335-42.
31. Cammisotto PG, Bukowiecki LJ. Mechanisms of leptin secretion from white adipocytes. *Am J Physiol- Cell Physiol* 2002;283:C244-C250.
32. Vázquez Vela ME, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res* 2008;39:715-28.
33. DePaoli AM. 20 years of leptin: Leptin in common obesity and associated disorders of metabolism. *J Endocrinol* 2014;223(1): T71-T81. Disponible en: <http://doi:10.1530/JOE-14-0258>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
34. Al-Suhaimi EA, Shehzad A. Leptin, resistin and visfatin: The missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *Eur J Med Res* 2013;18: 1-13.
35. Baranova A, Gowder SJ, Schlauch K, Elariny H, Collantes R, Afendy A; *et al.* Gene expression of leptin, resistin, and adiponectin in the white adipose tissue of obese patients with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Obes Surg* 2006;16:1118-25.
36. Siegrist-Kaiser CA, Pauli V, Juge-Aubry CE, Boss O, Pernin A, Chin WW; *et al.* Direct effects of leptin on brown and white adipose tissue. *J Clin Invest* 1997; 100:2858-64.
37. Aygun AD, Gungor S, Ustundag B, Gurgoze MK, Sen Y. Proinflammatory cytokines and leptin are increased in serum of prepubertal obese children. *Mediators Inflamm* 2005(3):180-3. Disponible en: <http://doi:10.1155/MI.2005.180>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
38. Frühbeck G. The adipose tissue as a source of vasoactive factors. *Curr Med Chem- Cardiovasc Hematol Agents* 2004; 2:197-208.
39. Ahren BP, Havel PJ, Pacini G, Cianflone K. Acylation stimulating protein stimulates insulin secretion. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1037-43.
40. White RT, Damm D, Hancock N, Rosen BS, Lowell BB, Usher P; *et al.* Human adipin is identical to complement factor D and is expressed at high levels in adipose tissue. *J Biol Chem* 1992; 267: 9210-3.
41. Wu X, Hutson I, Akk AM, Mascharak S, Pham CT, Hourcade DE; *et al.* Contribution of adipose-derived factor D/adipsin to complement alternative pathway activation: Lessons from lipodystrophy. *J Immunol* 2018;200: 2786-97.
42. Adeghate E. Visfatin: Structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions. *Curr Med Chem* 2008;15: 1851-62.
43. Stastny J, Bienertova-Vasku J, Vasku A. Visfatin and its role in obesity development. *Diab Metab Syndr Clin Res Rev* 2012;6:120-4.
44. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K; *et al.*

- Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307(5708):426-30.
45. Kim SR, Bae SK, Choi KS, Park SY, Jun HO, Lee JY; *et al.* Visfatin promotes angiogenesis by activation of extracellular signal-regulated kinase. *Biochem Biophys Res Comm* 2007;357:150-6.
 46. Tan YL, Zheng XL, Tang CK. The protective functions of omentin in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta* 2015;448:98-106.
 47. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J; *et al.* Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007;56:1655-61.
 48. Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O, Walden TB, Lassmann T, Petrovic N; *et al.* Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *PNAS* 2007;104:4401-6.
 49. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: Function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004;84(1):277-359. Disponible en: <http://doi:10.1152/physrev.00015.2003>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
 50. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB; *et al.* Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *New Engl J Med* 2009;360:1509-17.
 51. Klingenberg M, Huang SG. Structure and function of the uncoupling protein from brown adipose tissue. *Biochim Biophys Acta- Biomembranes* 1999;1415:271-96.
 52. Lee P, Swarbrick MM, Ho KK. Brown adipose tissue in adult humans: A metabolic renaissance. *Endocrine Rev* 2013;34:413-38.
 53. de Jesus LA, Carvalho SD, Ribeiro MO, Schneider M, Kim SW, Harney JW; *et al.* The type 2 iodothyronine deiodinase is essential for adaptive thermogenesis in brown adipose tissue. *J Clin Invest* 2001;108:1379-85.
 54. Puigserver P. Tissue-specific regulation of metabolic pathways through the transcriptional coactivator PGC1- α . *Int J Obes* 2005;29(1 Suppl):S5-S9.
 55. Becerril S, Gómez-Ambrosi J, Martín M, Moncada R, Sesma P, Burrell MA, Frühbeck G. Role of PRDM16 in the activation of brown fat programming. Relevance to the development of obesity. *Histol Histopathol* 2013;28(11):1411-25. Disponible en: <http://doi:10.14670/HH-28.1411>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2021.
 56. Iacobellis G, Di Gioia C, Petramala L, Chiappetta C, Serra V, Zinamosca L, Marinelli C, Ciardi A, De Toma G, Letizia C. Brown fat expresses adiponectin in humans. *Int J Endocrinol* 2013;2013:126751. Disponible en: <http://doi:10.1155/2013/126751>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2021.
 57. Qiao L, Yoo HS, Bosco C, Lee B, Feng GS, Schaack J; *et al.* Adiponectin reduces thermogenesis by inhibiting brown adipose tissue activation in mice. *Diabetologia* 2014;57:1027-36.
 58. Ohta H, Itoh N. Roles of FGFs as adipokines in adipose tissue development, remodeling, and metabolism. *Front Endocrinol [Lausanne]* 2014;5:18. Disponible en: <http://doi:10.3389/fendo.2014.00018>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2021.
 59. Fisher FM, Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F; *et al.* FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Development* 2012;26:271-81.
 60. Rui L. Brown and beige adipose tissues in health and disease. *Compr Physiol* 2017;7(4):1281-306. Disponible en: <http://doi:10.1002/cphy.c170001>. Fecha

- de última visita: 20 de Noviembre del 2021.
61. Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH; *et al.* Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* 2012;150:366-76.
 62. Sanchez-Gurmaches J, Guertin DA. Adipocyte lineages: Tracing back the origins of fat. *Biochim Biophys Acta-Molecular Basis of Disease* 2014;1842:340-51.
 63. Chu DT, Gawronska-Kozak B. Brown and brite adipocytes: Same function, but different origin and response. *Biochimie* 2017;138:102-5.
 64. Kaisanlahti A, Glumoff T. Browning of white fat: Agents and implications for beige adipose tissue to type 2 diabetes. *J Physiol Biochem* 2019;75:1-10.
 65. Rosenwald M, Wolfrum C. The origin and definition of brite versus white and classical brown adipocytes. *Adipocyte* 2014;3:4-9.
 66. Shabalina IG, Petrovic N, de Jong JM, Kalinovich AV, Cannon B, Nedergaard J. UCP1 in brite/beige adipose tissue mitochondria is functionally thermogenic. *Cell Rep* 2013;5:1196-203.
 67. Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F, Wu J; *et al.* FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Development* 2012;26:271-81.
 68. Hansen IR, Jansson KM, Cannon B, Nedergaard J. Contrasting effects of cold acclimation versus obesogenic diets on chemerin gene expression in brown and brite adipose tissues. *Biochim Biophys Acta- Molecular and Cell Biology of Lipids* 2014;1841:1691-9.
 69. Hovey RC, Aimo L. Diverse and active roles for adipocytes during mammary gland growth and function. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2010;15:279-90.
 70. Prokesch A, Smorlesi A, Perugini J, Manieri M, Ciarmela P, Mondini E; *et al.* Molecular aspects of adipoepithelial transdifferentiation in mouse mammary gland. *Stem Cells* 2014;32:2756-66.
 71. Rudolph MC, McManaman JL, Hunter L, Phang T, Neville MC. Functional development of the mammary gland: Use of expression profiling and trajectory clustering to reveal changes in gene expression during pregnancy, lactation, and involution. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2003;8:287-307.
 72. Macias H, Hinck L. Mammary gland development. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2012;1(4):533-57. Disponible en: <http://doi:10.1002/wdev.35>. Fecha de última visita: 21 de Noviembre del 2021.
 73. Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, Johnston J, de Lancy E, Hassink SG, Funanage VL. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1810-1813.
 74. Gonçalves CA, Leite MC, Guerra MC. Adipocytes as an important source of serum S100B and possible roles of this protein in adipose tissue. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2010;2010:790431. Disponible en: <http://doi:10.1155/2010/790431>. Fecha de última visita: Fecha de última visita: 21 de Noviembre del 2021.
 75. Pavlova T, Spacil Z, Vidova V, Zlamal F, Cechova E, Hodicka Z, Bienertova-Vasku J. Adipophilin and perilipin 3 positively correlate with total lipid content in human breast milk. *Sci Rep* 2020;10(1):360. Disponible en: <http://doi:10.1038/s41598-019-57241-w>. Fecha de última visita: 21 de Noviembre del 2021.
 76. Sztalryd C, Brasaemle DL. The perilipin family of lipid droplet proteins: Gatekeepers of intracellular lipolysis. *Biochim Biophys Acta- Molecular and Cell Biology of Lipids* 2017;1862:1221-32.
 77. Geerts A. On the origin of stellate cells: mesodermal, endodermal or neuroectodermal? *J Hepatol* 2004;40:331-4.

78. Sato M, Suzuki S, Senoo H. Hepatic stellate cells: Unique characteristics in cell biology and phenotype. *Cell Struct Funct* 2003;28:105-12.
79. Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev* 2017;121:27-42.
80. Moreira RK. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(11):1728-34. Disponible en: <http://doi:10.5858/2007-131-1728-HSCALF>. Fecha de última visita: 21 de Noviembre del 2021.
81. Tsukamoto H. Adipogenic phenotype of hepatic stellate cells. *Alcoholism Clin Exp Res* 2005;29(Suppl):S132-S133.
82. Shen C, Zhao CY, Wang W, Wang YD, Sun H, Cao W; *et al.* The relationship between hepatic resistin overexpression and inflammation in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterol* 2014;14:1-8.
83. Bertolani C, Sancho-Bru P, Failli P, Bataller R, Aleffi S, DeFranco R; *et al.* Resistin as an intrahepatic cytokine: Overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Am J Pathol* 2006;169:2042-53.
84. Ding X, Saxena NK, Lin S, Xu A, Srinivasan S, Anania FA. The roles of leptin and adiponectin: A novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and stellate cell biology. *Am J Pathol* 2005;166:1655-69.
85. Shafiei MS, Shetty S, Scherer PE, Rockey DC. Adiponectin regulation of stellate cell activation via PPAR γ -dependent and-independent mechanisms. *Am J Pathol* 2011;178:2690-9.
86. Krautbauer S, Wanninger J, Eisinger K, Hader Y, Beck M, Kopp A; *et al.* Chemerin is highly expressed in hepatocytes and is induced in non-alcoholic steatohepatitis liver. *Exp Mol Pathol* 2013;95:199-205.
87. Tsukamoto H. Cytokine regulation of hepatic stellate cells in liver fibrosis. *Alcoholism Clin Exp Res* 1999;23:911-6.
88. Liang NL, Men R, Zhu Y, Yuan C, Wei Y, Liu X, Yang L. Visfatin: An adipokine activator of rat hepatic stellate cells. *Mol Med Rep* 2015;11:1073-8.
89. Tilg H. Cytokines and liver diseases. *Canad J Gastroenterol* 2001;15:661-8.
90. Scherer PE. Adipose tissue: From lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006;55:1537-45.
91. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ. *Arch Med Sci* 2013;9(2):191-200. Disponible en: <http://doi:10.5114/aoms.2013.33181>. Fecha de última visita: 21 de Noviembre del 2021.
92. Bulcão C, Ferreira SR, Giuffrida F, Ribeiro-Filho FF. The new adipose tissue and adipocytokines. *Curr Diab Rev* 2006;2:19-28.
93. Zhang F, Chen Y, Heiman M, DiMarchi R. Leptin: Structure, function and biology. *Vitamins Hormones* 2005;71:345-72.
94. Blundell JE, Goodson S, Halford JCG. Regulation of appetite: Role of leptin in signaling systems for drive and satiety. *International J Obes* 2001;25(1 Suppl):S29-S34.
95. Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Vilariño-García T, Sánchez-Margalet V. Role of leptin in inflammation and viceversa. *Int J Mol Sci* 2020;21(16):5887. Disponible en: <http://doi:10.3390/ijms21165887>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2021.
96. Sowers JR. Endocrine functions of adipose tissue: Focus on adiponectin. *Clin Corner* 2008;9:32-40.
97. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, Palmieri A, Mazzarella G, Costagliola C, Bianco A, Daniele A. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-

- related diseases. *Biomed Res Int* 2014; 2014:658913. Disponible en: <http://doi:10.1155/2014/658913>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2021.
98. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin receptor binding proteins-Recent advances in elucidating adiponectin signalling pathways. *FEBS Lett* 2010;584:4280-6.
99. Balsan GA, Vieira JLDC, Oliveira AMD, Portal VL. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Rev Assoc Méd Brasil* 2015; 61:72-80.
100. Ohashi K, Ouchi N, Matsuzawa Y. Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin. *Biochimie* 2012;94:2137-42.
101. Adeghate E. An update on the biology and physiology of resistin. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:2485-96.
102. Burnett MS, Lee CW, Kinnaird TD, Stabile E, Durrani S, Dullum MK; *et al.* The potential role of resistin in atherogenesis. *Atherosclerosis* 2005;182: 241-8.
103. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005;174:5789-95.
104. Pine GM, Batugedara HM, Nair MG. Here, there and everywhere: Resistin-like molecules in infection, inflammation, and metabolic disorders. *Cytokine* 2018;110: 442-51.
105. Banerjee RR, Lazar MA. Dimerization of resistin and resistin-like molecules is determined by a single cysteine. *J Biol Chem* 2001;276:25970-3.
106. Pond CM. Adipose tissue and the immune system. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;73:17-30.
107. Cianflone K, Maslowska M, Sniderman AD. Acylation stimulating protein (ASP), an adipocyte autocrine: New directions. *Semin Cell Dev Biol* 1999;10:31-41.
108. Cianflone KM, Maslowska MH, Sniderman AD. Impaired response of fibroblasts from patients with hyperapobetalipoproteinemia to acylation-stimulating protein. *J Clin Invest* 1990; 85:722-30.
109. Cawthorn WP, Sethi JK. TNF- α and adipocyte biology. *FEBS Lett* 2008;582: 117-31.
110. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280(5):E745-51. Disponible en: <http://doi:10.1152/ajpendo.2001.280.5.E745>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2021.
111. Lutosławska G. Interleukin-6 as an adipokine and myokine: The regulatory role of cytokine in adipose tissue and skeletal muscle metabolism. *Human Movement* 2012;13:372-9.
112. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: Depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:847-50.
113. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 2002;51:3391-9.
114. Engeli S, Negrel R, Sharma AM. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000;35:1270-7.
115. Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. The adipose tissue renin-angiotensin system and metabolic disorders: A review of molecular mechanisms. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2012;47:379-90.
116. Giacchetti G, Faloia E, Mariniello B, Sardu C, Gatti C, Camilloni MA; *et al.* Overexpression of the renin-angiotensin system in human visceral adipose tissue in

- normal and overweight subjects. *Am J Hypertension* 2002;15:381-8.
117. Massiéra F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM; *et al.* Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J* 2001;15:1-25.
118. Kaji H. Adipose tissue-derived plasminogen activator inhibitor-1 function and regulation. *Comp Physiol* 2011;6:1873-96.
119. Crandall DL, Quinet EM, El Ayachi S, Hreha AL, Leik CE, Savio DA; *et al.* Modulation of adipose tissue development by pharmacological inhibition of PAI-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2209-15.
120. Sonoli SS, Shivprasad S, Prasad CV, Patil AB, Desai PB, Somannavar MS. Visfatin- A review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:9-14.
121. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: The missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med* 2005;11:344-7.
122. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC; *et al.* Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: Possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E1253-E1261.
123. Cai RC, Wei L, JZ D, Yu HY, Bao YQ, Jia WP. Expression of omentin in adipose tissues in obese and type 2 diabetic patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009;89:381-4.
124. Rayalam S, Della-Fera MA, Krieg PA, Cox CM, Robins A, Baile CA. A putative role for apelin in the etiology of obesity. *Biochem Biophys Res Comm* 2008;368:815-9.
125. Bertrand C, Valet P, Castan-Laurell I. Apelin and energy metabolism. *Front Physiol* 2015;6:115. Disponible en: <http://doi:10.3389/fphys.2015.00115>.
- Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2021.
126. Kunduzova O, Alet N, Delesque-Touchard N, Millet L, Castan-Laurell I, Muller C; *et al.* Apelin/APJ signaling system: A potential link between adipose tissue and endothelial angiogenic processes. *FASEB J* 2008;22:4146-53.
127. Klaus S. Adipose tissue as a regulator of energy balance. *Curr Drug Targets* 2004;5:241-50.
128. Imam SK. White adipose tissue: Beyond fat storage. *Obesity* [Editores: Ahmad S, Imam S]. Springer. Cham: 2016. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-19821-7_1. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2021.
129. Ahmadian M, Duncan RE, Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Sook Sul H. Triacylglycerol metabolism in adipose tissue. *Future Lipidol* 2007;2:229-37.
130. Bolsoni-Lopes A, Alonso-Vale MIC. Lipolysis and lipases in white adipose tissue- An update. *Arch Endocrinol Metab* 2015;59:335-42.
131. Bartness TJ, Liu Y, Shrestha YB, Ryu V. Neural innervation of white adipose tissue and the control of lipolysis. *Front Neuroendocrinol* 2014;35:473-93.
132. Sbarbati A, Accorsi D, Benati D, Marchetti L, Orsini G, Rigotti G, Panettiere P. Subcutaneous adipose tissue classification. *Eur J Histochem* 2010;54(4):e48. Disponible en: <http://doi:10.4081/ejh.2010.e48>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2021.
133. Mårin P, Andersson B, Ottosson M, Olbe L, Chowdhury B, Kvist H; *et al.* The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism* 1992;41:1242-8.
134. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: A critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Brit J Radiol* 2012;85:1-10.

135. Coffin A, Boulay-Coletta I, Sebbag-Sfez D, Zins M. Radioanatomy of the retroperitoneal space. *Diagnost Intervention Imaging* 2015;96:171-86.
136. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nature Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:536-43.
137. McLaughlin T, Lamendola C, Liu A, Abbasi F. Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1756-E1760.
138. Kern PA, Finlin BS, Zhu B, Rasouli N, McGehee Jr RE, Westgate PM, Dupont-Versteegden EE. The effects of temperature and seasons on subcutaneous white adipose tissue in humans: Evidence for thermogenic gene induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E2772-E2779.
139. Matsuzawa Y. Review: The role of fat topology in the risk of disease. *Int J Obes* 2008;32(7 Suppl):S83-S92.
140. Blüher M. Importance of estrogen receptors in adipose tissue function. *Mol Metab* 2013;2(3):130-2. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.molmet.2013.07.001>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2021.
141. McTernan PG, Anwar A, Eggo MC, Barnett AH, Stewart PM, Kumar S. Gender differences in the regulation of P450 aromatase expression and activity in human adipose tissue. *Int J Obes* 2000;24:875-81.
142. Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue- link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:90-100. Disponible en: <http://doi:10.1038/nrendo.2014.185>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2021.
143. Lee JJ, Pedley A, Therkelsen KE, Hoffmann U, Massaro JM, Levy D, Long MT. Upper body subcutaneous fat is associated with cardiometabolic risk factors. *Am J Med* 2017;130:958-66.
144. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes* 2010;34:949-59. Disponible en: <http://doi:10.1038/ijo.2009.286>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2021.
145. Dieudonne MN, Pecquery R, Boumediene A, Leneveu MC, Giudicelli Y. Androgen receptors in human preadipocytes and adipocytes: Regional specificities and regulation by sex steroids. *Am J Physiol Cell Physiol* 1998;274:C1645-C1652.
146. O'Reilly MW, House PJ, Tomlinson JW. Understanding androgen action in adipose tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;143:277-84.
147. Batra A, Siegmund B. The role of visceral fat. *Dig Dis* 2012;30:70-4.
148. Jensen MD. Is visceral fat involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome? *Human Model Obesity* 2006;14(2 Suppl):S20-S24.
149. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I; *et al*; for the International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity of the International Atherosclerosis Society. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: A position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(9):715-25. Disponible en: [http://doi:10.1016/S2213-8587\(19\)30084-1](http://doi:10.1016/S2213-8587(19)30084-1). Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2021.
150. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *New Engl J Med* 2014;371:1131-41.
151. Shimabukuro M, Kozuka C, Taira SI, Yabiku K, Dagvasumberel M, Ishida M; *et al*. Ectopic fat deposition and global cardiometabolic risk: New paradigm in

- cardiovascular medicine. *J Med Invest* 2013;60:1-14.
152. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Structural and functional differences. *Obes Rev* 2010;11:11-8.
153. Tchoukalova Y, Koutsari C, Jensen M. Committed subcutaneous preadipocytes are reduced in human obesity. *Diabetologia* 2007;50:151-7.
154. Suárez-Cuenca JA, De La Peña-Sosa G, De La Vega-Moreno K, Banderas-Lares DZ, Salamanca-García M, Martínez-Hernández JE; *et al.* Enlarged adipocytes from subcutaneous *vs.* visceral adipose tissue differentially contribute to metabolic dysfunction and atherogenic risk of patients with obesity. *Sci Rep* 2021;11(1):1831. Disponible en: <http://doi:10.1038/s41598-021-81289-2>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2021.
155. Andersen E, Ingerslev LR, Fabre O, Donkin I, Altıntaş A, Versteyhe S; *et al.* Preadipocytes from obese humans with type 2 diabetes are epigenetically reprogrammed at genes controlling adipose tissue function. *Int J Obes* 2019;43:306-18.
156. Russo L, Lumeng CN. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology* 2018;155:407-17.
157. Bellini E, Grieco MP, Raposio E. A journey through liposuction and lipoculture. *Ann Med Surgery* 2017;24:53-60.
158. Mauer MM, Harris RB, Bartness TJ. The regulation of total body fat: Lessons learned from lipectomy studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2001;25:15-28.
159. Seretis K, Goulis DG, Koliakos G, Demiri E. Short-and long-term effects of abdominal lipectomy on weight and fat mass in females: A systematic review. *Obes Surg* 2015;25:1950-8.
160. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, Mohammed BS. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:2549-57.
161. Rinomhota AS, Bulugahapitiya DU, French SJ, Caddy CM, Griffiths RW, Ross RJ. Women gain weight and fat mass despite lipectomy at abdominoplasty and breast reduction. *Eur J Endocrinol* 2008;158(3):349-52. Disponible en: <http://doi:10.1530/EJE-07-0852>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2021.
162. le Roux CW, Heneghan HM. Bariatric surgery for obesity. *Medical Clinics* 2018;102:165-82.
163. Lee GK, Cha YM. Cardiovascular benefits of bariatric surgery. *Trends Cardiovasc Med* 2016;26:280-9.
164. Appachi S, Kashyap SR. "Adiposopathy" and cardiovascular disease: The benefits of bariatric surgery. *Curr Op Cardiol* 2013;28:540-6.
165. Thorne A, Lonnqvist F, Apelman J, Hellers G, Arner P. A pilot study of longterm effects of a novel obesity treatment: Omentectomy in connection with adjustable gastric banding. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:193-9.
166. Tran TT, Yamamoto Y, Gesta S, Kahn CR. Beneficial effects of subcutaneous fat transplantation on metabolism. *Cell Metab* 2008;7:410-20.
167. Escobar Vega H, Bezares Ramos I, Lugo Alonso J, Expósito Jalturín A, León Rodríguez Y. Cambios en las fracciones lipídicas séricas tras la liposucción. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2014;24:249-59.
168. Escobar Vega H, Miquet Romero LM, Expósito Jalturín A, Espinosa Romero G. Cambios antropométricos tras la liposucción. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2015;25:123-31.

169. Escobar Vega H, Miquet Romero LM, Expósito Jalturin A, Espinosa Romero GE. Cambios en la composición corporal tras tratamiento de la lipodistrofia abdominal mediante liposucción. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2018;28:55-66.
170. Escobar Vega H, Miquet Romero LM, Hernández Solarte FL. Cambios antropométricos en pacientes sujetos a dermolipectomía abdominal combinada con liposucción de los flancos anterolaterales. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2020;30:131-40.
171. Sudhakar M, Winfred SB, Meiyazhagan G, Venkatachalam DP. Mechanisms contributing to adverse outcomes of COVID-19 in obesity. *Mol Cell Biochem* 2022;477:1155-93.
172. Kamyari N, Soltanian AR, Mahjub H, Moghimbeigi A. Diet, nutrition, obesity, and their implications for COVID-19 mortality: Development of a marginalized two-part model for semicontinuous data. *JMIR Public Health Surveill* 2021;7(1):e22717. Disponible en: <http://doi:10.2196/22717>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2021.