

Investigaciones recientes sobre la lipólisis. Su importancia biomédica

ROBERTO LLAMAS *

El metabolismo de los cuerpos grasos se lleva al cabo mediante dos procesos fundamentales: uno de ellos es el lipogénico y otro el lipolítico. Ambos tienen lugar en sitios muy diversos del organismo, por la razón evidente de que los lípidos son integrantes de todo elemento celular. El tejido adiposo, por su misma naturaleza, es el lugar en el que el metabolismo de los lípidos alcanza su máxima intensidad.

La lipogénesis conduce a la biosíntesis de los ácidos grasos y a su transformación en glicéridos, particularmente en triglicéridos, forma de reserva o acúmulo de los cuerpos grasos. La biosíntesis de otros lípidos, como los fosfolípidos e incluso del colesterol, es parte integrante del proceso lipogénico.

La lipólisis, mediante la hidrólisis de los triglicéridos, permite la liberación de los ácidos grasos que los integran. La normalidad de los depósitos adiposos del organismo y de los estados lipémicos depende del equilibrio fisiológico entre ambos procesos.

Recibido: 28 de noviembre de 1980.

Aceptado: 2 de marzo de 1981.

* Académico titular. Departamento de Biología Experimental. Instituto de Biología. Universidad Nacional Autónoma de México.

Tanto la lipogénesis como la lipólisis son funciones altamente específicas reguladas por factores diversos entre los cuales los hormonales son particularmente importantes. Es de recordarse que el organismo dispone de diversas hormonas con actividad lipolítica como son las catecolaminas, somatotropina, glucagon, hormonas tiroideas, glucocorticoides naturales o de estructura modificada, hormona paratiroidea y hormonas gastrointestinales como el polipéptido intestinal vasoactivo. Es interesante recordar también que frente a esta variedad de hormonas lipolíticas el organismo solamente opone la acción de la insulina, hormona lipogénica por excelencia, y la de las prostaglandinas, cuya acción metabólica sobre los cuerpos grasos es semejante a la de la hormona pancreática.

La importancia fisiológica, tanto de la lipogénesis como de la lipólisis, es grande. La de la lipólisis, tema de esta revisión, radica fundamentalmente en su capacidad para suministrar al organismo ácidos grasos libres que habrá de utilizar como material energético y como reguladora de la lipemia. En condiciones patológicas diversas sus anomalías son igualmente significativas, como se verá en el transcurso de esta exposición.

Mecanismos de la acción lipolítica

Es bien sabido que el 3'5' monofosfato cíclico de adenosina, formado en los elementos celulares, particularmente en los adipocitos, por efecto de la adenilato ciclasa σ adenilciclase sobre el trifosfato de adenosina (ATP), es el más importante factor que estimula a la lipólisis.

Agentes de actividad lipolítica, hormonales o no hormonales, activan a la adenilato ciclasa y favorecen la biosíntesis del monofosfato cíclico de adenosina (MCA), cuya presencia es esencial para el proceso lipolítico. El efecto primario del MCA y de la proteinquinasa que de él depende consiste en la activación de las enzimas lipolíticas.¹

Existe relación directa entre el máximo aumento de MCA y el grado de la lipólisis en adipocitos humanos en presencia de isoprenalina.² La intensidad de la lipólisis originada por cantidades mínimas de corticotropina (0.05 milieunidades) es proporcional a la de MCA y de proteinquinasa for-

madras por efecto de la hormona.³ La lipólisis producida por la indometacina, conjuntamente con endotoxina, se explica por la formación intracelular de MCA estimulada por estas dos sustancias de naturaleza no hormonal.⁴ La lipólisis inducida por diversas hormonas en el tejido adiposo de la rata es inhibida por el fluoroacetato, sustancia que se opone a la biosíntesis del MCA.⁵ Se acepta que el mecanismo antilipolítico de la insulina es semejante al anterior.

La insulina, el clofibrato (Atromid S® (Etil-p-clorofenoxiisobutirato)) y el ácido nicotínico ejercen notables efectos hipolipidémicos y antilipolíticos debido a que deprimen la actividad de la adenilato ciclasa. Su acción hipotrigliceridémica se explica parcialmente por la falta de ácidos grasos libres, necesarios para la síntesis hepática de lipoproteínas.⁶ La fosfolipasa C purificada inhibe la lipólisis estimulada por la adrenalina en adipocitos de rata debido a que hidroliza a los fosfolípidos de la membrana celular e impide la formación de la adenilato ciclasa.⁷ La acción antilipolítica de una sustancia de naturaleza no hormonal, la dihidroergotamina, se debe probablemente a que inhibe, a su vez, la actividad de esa enzima.⁸

En las células, por otra parte, existe la enzima fosfodiesterasa, cuya función consiste en transformar al monofosfato cíclico de adenosina en monofosfato no cíclico; al perder su estructura cíclica característica, desaparece su capacidad para estimular la lipólisis; por lo tanto, sustancias que abatan la actividad de la fosfodiesterasa actuarán como lipolíticas, mientras que aquellas que la estimulen obrarán como antilipolíticas.

Se acepta, sin embargo, que existen modalidades de la lipólisis que no dependen estrictamente del MCA; en efecto, su estimulación, lograda por la teofilina, ocurre con cambios mínimos en la formación de MCA.⁹ Se ha visto, además, que la N⁶ (fenilisopropil adenosina) impide el aumento de MCA originado por las catecolaminas e inhibe la lipólisis, mientras que la 2'5' dideoxiadenosina hace disminuir la formación de MCA pero no modifica la lipólisis. La insulina, por otra parte, inhibe la lipólisis pero no afecta al MCA acumulado por acción de la adrenalina.¹⁰ La Dibucaina, un analgésico de aplicación local, inhibe francamente a la lipólisis pero no modifica la actividad de la proteinquinasa dependiente del MCA.¹¹

Regulación de la lipólisis por los ácidos grasos

Existe evidencia experimental de que los propios ácidos grasos son las sustancias que regulan, por mecanismos de retroalimentación, el grado de la lipólisis. Se ha visto que la respuesta lipolítica al isoproterenol disminuye cuando se agregan ácidos grasos a los sistemas de incubación de tejido adiposo; en estas condiciones, además, se produce descenso en la formación de MCA, normalmente estimulada por el isoproterenol.¹² Los ácidos grasos saturados, agregados a la dieta de la rata, hacen

disminuir y hasta abolir la respuesta lipolítica a la noradrenalina.¹³ La adición de albúmina aumenta la lipólisis por adrenalina en los adipocitos aislados de la rata al impedir el efecto de retroalimentación de los ácidos grasos libres sobre la formación de MCA; la albúmina, en efecto, al combinarse con los ácidos grasos libres hace que la acción depresora de estos sobre la formación de MCA no pueda manifestarse.¹⁴

Otras sustancias, como la adenosina endógena que modula la lipólisis tanto *in vivo* como *in vitro*, así como las prostaglandinas, no parecen actuar como reguladoras de la lipólisis en el estricto sentido del término.¹⁵

Modificaciones de la lipólisis por la adenosina

El nucleósido adenosina, formador tanto del ATP o trifosfato de adenosina como del monofosfato cíclico de adenosina, es un modulador importante de la lipólisis. Inhibe la estimulada por la adrenalina y por la teofilina sin modificar la lipólisis basal.¹⁶ El efecto inhibitorio se explica por el descenso que origina en la acumulación intracelular de MCA.¹⁷ Algunos análogos de la adenosina actúan en forma semejante; el mecanismo primario de la acción antilipolítica de la adenosina y de sus análogos es la depresión que ejercen sobre la actividad de la adenilato ciclasa.^{18,19}

Se sabe que la adenosina es inactivada rápidamente en la sangre por la enzima adenosina desaminasa, lo que contribuye a regular sus efectos sobre la lipólisis. La aplicación de sustancias que impiden la acción de la enzima, como el Dipiridamol, se traduce, en consecuencia, por descenso en la lipólisis debido a la permanencia de adenosina en cantidad mayor.²⁰

Bloqueadores adrenérgicos y lipólisis

Hormonas y otras sustancias con actividad adrenérgica alfa o beta son agentes lipolíticos muy activos, entre ellos las catecolaminas adrenalina y noradrenalina, el isoproterenol y la isoprenalina. Los bloqueadores adrenérgicos alfa o beta evitan tal efecto; el más activo es el propranolol, luego el metropolol, alprenol y practolol. Inhiben no solamente la lipólisis estimulada por las catecolaminas y por otras sustancias de actividad adrenérgica, sino también la basal y la estimulada por la teofilina.²¹ La estimulación directa de los nervios autónomos que inervan el tejido adiposo en el perro, origina aumento de la lipólisis debida a la mayor producción de catecolaminas.²² La estimulación eléctrica del hipotálamo en el conejo, por otra parte, induce aumentos en la lipólisis que son suprimidos por el propranolol, bloqueador beta adrenérgico; probablemente este efecto débese a mayor liberación de catecolaminas suprarrenales.²³ Deficiencias de mioinositol estimulan la lipólisis en el tejido adiposo de la rata, debido a la exci-

tación que se produce, en tal estado, en las terminaciones nerviosas que inviran al tejido adiposo.²⁴

La respuesta lipolítica del tejido adiposo a la epinefrina es la misma en ratas normotensas e hipertensas con suprarrenales intactas. La suprarrenalectomía, que elimina la secreción de corticosteroides, reduce la lipólisis adrenalínica en las normotensas pero no en las hipertensas. Se considera que en la membrana celular de los adipocitos, en las hipertensas, existe alguna alteración funcional que explique su diferente comportamiento.²⁵

Lipólisis y diabetes mellitus

Característica importante de la diabetes mellitus, en relación con el metabolismo de los cuerpos grasos, es la predominancia existente de la lipólisis sobre la lipogénesis debido a la deficiente acción insulínica y a la acción de hormonas lipolíticas como la somatotropina, glucagon y catecolaminas. Esta predominancia conduce a la cetosis, porque los ácidos grasos libres son el factor determinante de su existencia; en efecto, la supresión de la lipólisis en ratas diabéticas por aloxana, mediante el 5-metilpirazol-3-ácido carboxílico como antilipolítico, produce descenso en los ácidos grasos y al mismo tiempo descenso de los cuerpos cetónicos, particularmente del ácido beta hidroxibutírico, sustancia esta que no es, propiamente de naturaleza cetónica.²⁶ En el coma diabético hiperosmolar no acidótico, en efecto, la ausencia de cetosis se explica por la falta de disponibilidad de ácidos grasos libres, precursores de los llamados cuerpos cetónicos. En relación con lo anterior, se ha simulado, en la rata, un cuadro hiperosmolar mediante la introducción directa a la sangre de cloruro de sodio o de glucosa. En los adipocitos aislados del tejido adiposo la lipólisis basal no cambia cuando aumenta la osmolaridad de la sangre por el cloruro de sodio y disminuye la lipólisis estimulada por la adrenalina. La hiperosmolaridad lograda con glucosa eleva la lipólisis adrenalínica y reduce la capacidad de la insulina como agente antilipolítico; estos cambios revelan, por lo tanto, efectividad anormal tanto de la adrenalina como lipolítica, como de la insulina como antilipolítica. La falta de cetosis es el resultado de la poca liberación de ácidos grasos.²⁷

La acidosis ejerce efectos antilipolíticos en los adipocitos por aumento en la liberación de hidrogeniones, lo que inhibe las respuestas betaadrenérgicas y hace descender, además, el MCA.²⁸ La lipólisis inducida por la adrenalina es inhibida por la acidosis tanto *in vivo* como *in vitro* en forma parcial, por la menor formación o menor activación de la adenilato ciclasa y del MCA. Probablemente la acidosis contribuye a disminuir la formación de productos lipolíticos durante el coma y es benéfica, en cierto modo, para el tejido adiposo, al disminuir la liberación de ácidos grasos.²⁹

El efecto adrenérgico y la magnitud de la lipólisis en el tejido adiposo subcutáneo humano en

diabéticos es anormal; en efecto, la incubación del tejido con isoprenalina o con adrenalina produce doble cantidad de glicerol en diabéticos sin tratamiento que en obesos no diabéticos.³⁰ En ratas diabéticas por aloxana aumenta la concentración de MCA en el tejido adiposo; al dar insulina se normaliza y disminuye la lipólisis. El control del MCA por la insulina es importante en la diabetes mellitus.³¹

Los hipoglucemiantes para uso por vía bucal, carbutamida, tolbutamida y clorpropamida, además de sus efectos de estimulación de la secreción de insulina, inhiben la actividad de la lipasa lisosomal y favorecen la acumulación de triglicéridos en el hígado; inhiben, en consecuencia, la cetogénesis endógena en las células hepáticas.³²

Lipólisis y obesidad

Es muy probable que en la obesidad no existan anomalías en la lipólisis que pudieran contribuir al acúmulo de grasa, en vista de que la movilización de los lípidos en los obesos sin intolerancia a los carbohidratos, producida por la cafeína, es la misma que en los no obesos.³³ Sin embargo, la depuración de los ácidos grasos en el plasma, que probablemente indica su esterificación en tejidos como el adiposo y el muscular estriado, puede ser anormal en la obesidad y no estimulable fácilmente por la insulina y la glucosa como en personas normales. En relación con lo anterior, hay que señalar que la lipólisis es supresible con insulina y glucosa en individuos normales; en los diabéticos tal supresión solamente se logra con cantidades mayores de ambas sustancias.³⁴ En el ratón obeso New Zealand existen algunas anomalías, tanto de la lipogénesis como de la lipólisis; en efecto, la formación de CO₂, glicérido-glicerol y ácidos grasos a partir de la glucosa se encuentran muy disminuidas, mientras que la lipólisis estimulada por la epinefrina es menos sensible al efecto inhibitorio que normalmente ejerce la insulina.³⁵ La relación entre el tamaño de los adipocitos, concentración de MCA en los mismos y la magnitud de la lipólisis es distinta en obesos no diabéticos y en diabéticos; en los primeros hay relación directa entre el tamaño de las células grasas, la concentración de MCA y el grado de la lipólisis; en los diabéticos solamente la hay entre el tamaño de los adipocitos y la concentración de MCA, lo que parece indicar la actividad lipolítica menor a la normal.³⁶

En obesos en ayunas y en diabéticos se ha encontrado mayor actividad de los receptores alfa y betaadrenérgicos que la propia de personas normales; el hecho puede explicar la mayor actividad lipolítica que ha sido señalada en ambas condiciones patológicas.³⁷

Función del ion calcio en la regulación de lipólisis

Los antagonistas del Ca^{++} , como la tetracaína y algunos iones igualmente bivalentes, como el manganeso y el cobalto, inhiben la lipólisis por adrenalina, corticotropina, teofilina y dibutiril MCA, pero no la lipólisis basal. Actúan impidiendo la función del MCA.³⁸ Resultado semejante se ha obtenido en el tejido adiposo del ratón obeso hiper-glucémico con el ácido etilendiaminotetracético, sustancia que dificulta la captación normal del calcio en los elementos celulares, como respuesta normal de estos a los agentes lipolíticos.³⁹

Lipólisis y hormonas

Hormonas tiroideas y catecolaminas. El efecto lipolítico de las hormonas tiroideas⁴⁰ y de las catecolaminas es muy notable. Ambas hormonas actúan conjuntamente, siendo evidente que el hipertiroidismo humano aumenta la respuesta lipolítica a la adrenalina en el tejido adiposo, lo que se debe muy probablemente a aumentos en la respuesta betaadrenérgica en dicho tejido.⁴¹

En la rata obesa, por el contrario, existe baja sensibilidad a los efectos lipolíticos de la adrenalina, lo cual se corrige al administrarles hormonas tiroideas; las hormonas tiroideas también estimulan la lipólisis producida por el dibutiril 3'5' monofosfato cíclico de adenosina y por la aminofilina.⁴²⁻⁴⁴ La menor respuesta lipolítica a la adrenalina se normaliza en el hipotiroidismo al agregar la enzima adenosina desaminasa, que como se ha visto, hace desaparecer la adenosina, sustancia inhibidora fisiológica de la lipólisis.

Somatotropina y hormona paratiroidea

El conocido efecto lipolítico de la somatotropina se considera, en un trabajo reciente, como la razón básica de la modulación de la actividad funcional de las estructuras límbicas del cerebro, porque cuando ascienden las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres en el plasma aparecen simultáneamente cambios en la actividad electroencefalográfica.⁴⁵ En el reno, animal invernante, aumenta la somatotropina y descende la tiroxina circulante durante el invierno; lo primero indica elevada actividad lipolítica y lo segundo, disminución en los cambios metabólicos; ambas circunstancias facilitan la hibernación.⁴⁶ La hormona paratiroidea es lipolítica a dosis que no producen hipercalcemia.

Corticotropina y cortisol

Ambas activan a la lipólisis y estimulan la síntesis hepática de triglicéridos.^{47,48}

Lipólisis y hormonas del tracto gastrointestinal

El polipéptido inhibitorio gástrico no es un agente antilipolítico propiamente dicho pero inhibe la actividad lipolítica del glucagon y no ejerce efecto sobre la estimulada por la secretina ni por el polipéptido intestinal vasoactivo.⁴⁹ El polipéptido intestinal vasoactivo estimula la lipólisis y la actividad de la adenilato ciclasa en los adipocitos de la rata; la estimulación es inhibida por el bloqueador beta, propranolol; la formación de la adenilato ciclasa no es afectada por el bloqueador.

Isquemia e infarto del miocardio y lipólisis

Recientemente se ha dado importancia a las relaciones existentes entre la lipólisis y la gravedad de los cuadros de isquemia y de infarto del miocardio; se ha visto que en la isquemia experimental en el perro aumenta la lipólisis en las zonas isquémicas; aparentemente la causa radica en aumentos de actividad, *in situ*, de la lipasa. Además, la importancia de las lesiones isquémicas disminuye con un tratamiento antilipolítico.⁵⁰ En el ateroma aórtico producido experimentalmente en el conejo por la alimentación con colesterol, aumenta la actividad de las enzimas lisosomales de acción lipolítica en la propia aorta, lo que conduce a mayor liberación de ácidos grasos.⁵¹ En el infarto del miocardio humano ascienden los ácidos grasos libres en la sangre y se ha visto que la administración de sacarosa, por sus propiedades antilipolíticas, es útil en los infartos de pequeño tamaño.⁵² En el infarto cardíaco humano la administración de antilipolíticos como el ácido nicotínico o de análogos del mismo, produce mejoría.⁵³ Al disminuir los ácidos grasos intracelulares se reduce el tamaño del infarto, debido a que su acumulación, por el contrario, ocasiona que se eleve el consumo de oxígeno por el miocardio. El oxígeno, por su parte, también limita las zonas de necrosis.⁵⁴ El tratamiento antilipolítico puede hacerse mediante ácido nicotínico o preferentemente, los ésteres xantanol e inositol del mismo, cuya actividad es mayor. El efecto antilipolítico de estas sustancias es el resultado primario de su acción antilipidémica; se ha visto, además, que inhiben la actividad de la adenilato ciclasa, y por lo tanto, la formación de MCA.^{55,56}

En la esclerosis coronaria y en el reumatismo cardíaco se ha demostrado la existencia de gran actividad lipolítica.⁵⁷ El efecto de la adrenalina sobre el músculo cardíaco es deletéreo cuando sus concentraciones se elevan sobre lo normal; sus efectos lipolíticos se acompañan de pérdida de eficiencia para el trabajo mecánico del corazón y elevan la necesidad de oxígeno para el mismo; el débito cardíaco se reduce, disminuye el ATP y aumenta la actividad de la lactato deshidrogenasa.⁵⁸

En relación con la lipólisis en el miocardio, es conveniente señalar que en el músculo estriado en general la liberación de ácidos grasos es un hecho perfectamente demostrado. En efecto, se ha visto que la actividad lipolítica postheparina es

más notable en la sangre de las venas profundas que de las superficiales, porque la de aquellas procede de los territorios musculares; el tejido muscular estriado, por lo tanto, parece ser fuente importante de actividad lipolítica postheparina.⁵⁹

Efecto del etanol sobre la lipólisis

El alcohol etílico es una sustancia que origina hiperlipidemia, o sea hipertrigliceridemia; la causa de esta anomalía es el aumento en la lipólisis, que puede ser inhibida experimentalmente por el ácido nicotínico.⁶⁰

Lipólisis y levodopa

En pacientes parkinsonianos tratados en forma prolongada con levodopa se elevan las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, de insulina y de cortisol. La pérdida de peso corporal que se observa en algunos casos se debe probablemente a este aumento de la actividad lipolítica.⁶¹

Lipólisis y toxinas

Las cepas tóxicas de *Aspergillus flavus*, productoras de aflatoxinas, exhiben doble actividad lipolítica que las no tóxicas.⁶² Por lo contrario, la toxina de *Yersinia pestis* inhibe la movilización de los ácidos grasos en el ratón, en forma semejante a como lo hacen los bloqueadores beta adrenérgicos.⁶³

Lipólisis y padecimientos por autoinmunidad

En el lupus eritematoso sistémico se ha encontrado que la actividad lipolítica postheparina en el plasma desciende; el descenso se produce sobre todo durante la fase aguda de la enfermedad.⁶⁴

Actividad lipolítica durante el embarazo y lactancia

En la glándula mamaria del ratón aumenta la actividad lipolítica y disminuye el contenido de triglicéridos.⁶⁵

Creemos que las investigaciones sobre la lipólisis efectuadas durante los años 1975 a 1979 incluidas en esta breve revisión, son las más importantes y las que permiten conocer modalidades esenciales de esta fase fundamental en el metabolismo de los cuerpos grasos, cuya actividad en condiciones normales o patológicas del organismo es conveniente recordar.

REFERENCIAS

1. Khoo, J. C.; Alegría, A. A. y Steinberg, D.: *The me-*

- chanism of activation of hormone-sensitive lipase in human adipose tissue.* J. Clin. Invest. 53:1124, 1974.
2. Abner, P.: *Relationship between intracellular cyclic AMP and lipolysis in human adipose tissue.* Acta Med. Scand. 200:179, 1976.
3. Wong, E. H.; Loten, E. G. y Park, C. R.: *The correlation of cyclic AMP and protein kinase activity in adipocytes with lipolysis stimulated by ACTH. The effect of adenosine deaminase and actinomycin D.* J. Cyclic Nucleotide Res. 4:359, 1978.
4. Spitzer, J. A.; Hikawij-Yevich, I. y Henechan, J. B.: *Modulation of lipolysis by endotoxin and indomethacin in fat cells of germ-free and conventional dogs.* Life Sci. 21:675, 1977.
5. Taylor, W. M.; D'Costa, M.; Angel, A. y Halperin, M. L.: *Insulin-like effects of fluoroacetate on lipolysis and lipogenesis in adipose tissue.* Can. J. Biochem. 55:982, 1977.
6. D'Costa, M.; Asico, W. y Angel, A.: *Inhibition of rat and human adipocyte adenylate cyclase in the antilipolytic action of insulin, clofibrate, and nicotinic acid.* Can. J. Biochem. 57:1085, 1979.
7. Fredholm, B. B.; Mollby, R.; Anderson, P.; Malmquist, T. y Smith, J.: *Inhibition of noradrenaline stimulated lipolysis and cyclic AMP accumulation in isolated rat adipocytes by purified phospholipase C and theta-toxin from Clostridium prefringens.* Acta Pharmacol. Toxicol. 42:23, 1978.
8. Kather, H.; Vogt, B. y Simon, B.: *Catecholamine-sensitive adenylate cyclase of human fat cell ghosts. Inhibition of isoproterenol-stimulation by dihydroergotamine.* Res. Exp. Med. 170:253, 1977.
9. Chasin, M.; Mamrak, F.; Koshelnik, K. y Rispoli, M.: *Dissociation of lipolysis from the levels of cyclic AMP in rat epididymal fat cells.* Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 222:180, 1977.
10. Fain, J. N.; Li, S. H. y Moreno, F. J.: *Regulation of cyclic AMP metabolism and lipolysis in isolated rat fat cells by insulin, N6 (phenylisopropyl) adenosine and 2'5' dideoxyadenosine.* J. Cyclic Nucleotide Res. 5:189, 1979.
11. Psychoyos, S. y Chertock, H.: *The action of dibucaine in vitro on fat cell lipolysis and protein kinase activity.* Life Sci. 21:821, 1977.
12. Burns, T. W.; Langley, P. E.; Terry, B. E. y Robinson, G. A.: *The role of free fatty acids in the regulation of lipolysis by human adipose tissue cells.* Metab. Clin. Exp. 27:1755, 1978.
13. Awad, A. B. y Zepp, E. A.: *Alteration of rat adipose lipolytic response to norepinephrine by dietary fatty acid manipulation.* Biophys. Res. Commun. 86:139, 1979.
14. Allen, D. O.: *Role of albumin in hormone-stimulated lipolysis.* Biochem. Pharmacol. 28:733, 1979.
15. Fredholm, B. B.: *Local regulation of lipolysis in adipose tissue by fat acids, prostaglandins and adenosine.* Med. Biol. (Helsinki) 56:249, 1978.
16. Turpin, P.; Duckworth, W. C. y Solomon, S. S.: *Perfusion of isolated rat adipose cells. Modulation of lipolysis by adenosine.* J. Clin. Invest. 60:442, 1977.
17. Hjemdahl, P. y Sollevi, A.: *Antilipolytic effect of adenosine in isolated perfused fat cells.* Acta Physiol. Scand. 103:270, 1978.
18. Fredholm, B. B.: *Effect of adenosine analogues and drugs inhibiting adenosine inactivation on lipolysis in rat fat cells.* Acta Physiol. Scand. 102:191, 1978.
19. Londos, C.; Cooper, D. M. F.; Schlegel, W. y Rodbell, M.: *Adenosine analogs inhibited adipocyte adenylate cyclase by a GTP-dependent process. Basis for actions of adenosine and methylxanthines on cyclic AMP production and lipolysis.* Proc. Natl. Acad. Sci. 75:53, 1978.
20. Fredholm, B. y Sollevi, A.: *Antilipolytic effect of adenosine in dog adipose tissue in situ.* Acta Physiol. Scand. 99:254, 1977.
21. Frisk-Holmberg, M. y Ostman, J.: *Differential inhibition of lipolysis in human adipose tissue by adrenergic beta receptor blocking drugs.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 200:598, 1977.
22. Croke, R. P.; Longo, M. B. y Sheldon, N.: *Effect of reflex stimuli on vascular resistance and glycerol release*

- in vivo dog subcutaneous adipose tissue. *Pfluegers Arch. Europ. J. Physiol.* 369:29, 1977.
23. Kumon, A.; Takahashi, A.; Hara, T. y Shimazu, T.: Mechanism of lipolysis induced by electric stimulation of the hypothalamus in the rabbit. *J. Lip. Res.* 17:551, 1976.
 24. Hayashi, E.; Maeda, T.; Hasegawa, R. y Tomita, T.: The effect of myo-inositol deficiency on lipid metabolism in rats. III. The mechanism of an enhancement in lipolysis due to myo-inositol deficiency in rats. *Biochim. Biophys. Acta* 531:197, 1978.
 25. Postnov, Y. V. y Reznikova, M. B.: Some features of epinephrine lipolysis in the adipose tissue of rats with spontaneous and renal hypertension. *Bykull Eksp. Biol. Med.* 86:672, 1978.
 26. Axelrod, L.; Lloyd-Jones, P. y Martin, D. B.: Correction of ketosis with 5-methylpyrazole-3-carboxylic acid in rats with established diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 28: 651, 1979.
 27. Turpin, B. P.; Duckworth, W. C. y Solomon, S. S.: Simulated hyperosmolar syndrome. Impaired insulin and epinephrine effects upon lipolysis in the isolated rat fat cells. *J. Clin. Invest.* 63:403, 1979.
 28. Hjemdahl, P. y Fredholm, B. B.: Direct antilipolytic effect of acidosis in isolated rat adipocytes. *Acta Physiol. Scand.* 101:294, 1977.
 29. Hjemdahl, P.: Studies on the antilipolytic effect of acidosis. *Acta Physiol. Scand., Supl.* 434:1, 1976.
 30. Abner, P. y Ostman, J.: Abnormalities in the adrenergic control and the rates of lipolysis in isolated human subcutaneous adipose tissue in diabetes mellitus. *Diabetologia* 12:593, 1976.
 31. Schimmel, R.: Adenosine 3',5' cyclic monophosphate in adipose tissue of diabetic rats. *Biochim. Biophys. Acta* 451:363, 1976.
 32. Debeer, L. J.; Thomas, J.; Mannaerts, G. y Deschepper, P. J.: Effect of sulfonylureas on triglyceride metabolism in the rat liver. Possible role of the lysosomes in hepatic lipolysis. *J. Clin. Invest.* 59:185, 1977.
 33. Ratzmann, K. P.; Riemer, D.; Maennchen, E. y Paul, I.: Lipid mobilization in obesity without carbohydrate intolerance. II. Caffeine-induced lipolysis. *Endokrinologie* 68:319, 1976.
 34. Nestel, P. J.; Ishikawa, T. y Goldrick, R. B.: Diminished plasma free fatty acid clearance in obese subjects. *Metab. Clin. Exp.* 27:589, 1978.
 35. Upton, J. D.; Sneyd, J. G. T. y Rennie, P. I. C.: Insulin resistance in the New Zealand obese mouse (NZO). Lipolysis and lipogenesis in isolated adipocytes. *Biophys. J.* 197:139, 1979.
 36. Arner, P.; Engfeldt, P. y Ostman, J.: Relationship between lipolysis, cyclic AMP and fat cell size in human adipose tissue during fasting and in diabetes mellitus. *Metab. Clin. Exp.* 28:198, 1979.
 37. Reckless, J. P. D. y Galton, D. J.: Catecholamine receptor sensitivity and the regulation of lipolysis in adult diabetes. *Diabetologia* 12:351, 1976.
 38. Schimmel, R. J.: Calcium antagonists and lipolysis in isolated rat epididymal adipocytes. Effects of tetracaine, manganese, cobaltous and lanthanum ions and D600. *Horm. Metab. Res.* 10:128, 1978.
 39. Dehaye, S. P.; Winand, J.; Poloczek, P. y Christopher, J.: Relationship between lipolysis and calcium in epididymal adipose tissue by obese-hyperglycemic mice. *Diabetologia* 16:339, 1979.
 40. Llamas, R.: Efectos comparativos de la 3',3',5' triiodotironina sobre la actividad de la glucosa-6-fosfatasa en el hígado y en el tejido epididimal de la rata. Modificaciones del peso corporal y de la grasa epididimal originadas por la hormona. *GAC. Méd. Méx.* 113:539, 1977.
 41. Arner, P.; Wenlund, A. y Ostman, J.: Regulation of lipolysis by human adipose tissue in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48:415, 1979.
 42. Otto, W.; Taylor, T. G. y York, D. A.: Glycerol release in vitro from adipose tissue of obese (ob/ob) mice treated with thyroid hormones. *J. Endocrinol.* 71:143, 1976.
 43. Goswami, A. y Rosenberg, I.: Thyroid hormone modulation of epinephrine-induced lipolysis in rat adipocytes. A possible role of calcium. *Endocrinology* 103:2223, 1978.
 44. Ichikawa, A.; Notsu, T.; Matsumoto, H.; Mamura, T. y Tomita, K.: Effect of pyruvate on thyroid hormone-induced lipolysis in rat adipose tissue in vitro. *Biochem. Pharmacol.* 26:1783, 1977.
 45. Chepurinov, S. A.; Nikolov, I. T.; Dimitrov, O. A.; Baskakova, G. M.; Chepurnova, N. E.; Baltiskii, B. S. y Platonova, R. D. A.: A physiological study on the lipolytic action of somatotrophic hormone. *Biol. Nauki (Moscu)* 6:60, 1978.
 46. Ringberg, T.: The Spitzbergen reindeer. A winter-dormant ungulate? *Acta Physiol. Scand.* 105:268, 1979.
 47. Llamas, R.: Influencias hormonales sobre la lipólisis basal en adipocitos aislados del tejido graso epididimal de la rata. *GAC. Méd. Méx.* 116:535, 1980.
 48. Jover, E.; Peradinas, C.; Prieto, J.; Arranz, M. T.; Para, J. y Velasco, R.: Study of the effect of ACTH and cortisol on the plasma lipids in man using thin-layer chromatography. *J. Med. (Westbury)* 7:131, 1976.
 49. Dupré, J.; Greenidge, N.; McDonald, T. J.; Ross, S. A. y Rubinstein, D.: Inhibition of actions of glucagon in adipocytes by gastric inhibitory polypeptide. *Metab. Clin. Exp.* 25:1197, 1976.
 50. Vik-Mo, H.; Riemersma, R. A.; Mjos, O. D. y Oliver, M. F.: Effect of myocardial ischemia and antilipolytic agents on lipolysis and fatty acids metabolism in situ in the dog heart. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 39:559, 1979.
 51. Corey, J. E. y Zilverman, D. B.: Effects of cholesterol feeding on arterial lipolytic activity in the rabbit. *Atherosclerosis* 27:201, 1977.
 52. Tansey, M. J. B.; Opie, L. H. y Kennelly, B. M.: The effects of oral sucrose and of stimulated infarct size on plasma free fatty acids, plasma glucose and serum insulin, in the early stages of acute myocardial infarction. *Eur. J. Clin. Invest.* 9:81, 1979.
 53. Russell, D. C. y Oliver, M. F.: Effect of antilipolytic therapy on ST segment elevation during myocardial ischemia in man. *Br. Heart J.* 40:117, 1978.
 54. Hillis, L. D. y Braunwald, E.: Myocardial ischemia. *New Engl. J. Med.* 296:1034, 1977.
 55. Kudchodkar, B. J.; Sodhi, H. S.; Horlick, L. y Mason, M. T.: Mechanism of hypolipidemic action of nicotinic acid. *Clin. Pharmacol. Ther.* 24:354, 1978.
 56. Kather, H. y Simon, B.: Antagonistic effects of prostaglandin E₁ and nicotinic acid on the human fat cell adenylate cyclase. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 23:81, 1979.
 57. Derman, G. L. y Sadchikov, V. P.: Morphogenesis of coronarosclerosis in rheumatism. *Ark. Patol.* 37:20, 1975.
 58. Brownsey, R. W. y Brunt, R. V.: The effect of adrenaline-induced endogenous lipolysis upon the mechanical and metabolic performance of ischaemically perfused rat hearts. *Clin. Sci. Mol. Med.* 53:513, 1977.
 59. Heaf, D. J. L.; Elkund, K. B. y Carlson, L. A.: Differences in heparin release lipolytic activity in the superficial and deep veins of the human forearms. *Eur. J. Clin. Invest.* 7:195, 1977.
 60. Kaffarnik, H.; Schneider, J.; Shubotz, R.; Hausmann, G.; Muellfellner, G.; Muellfellner, O. y Zoefel, P.: Plasma lipids, triglyceride fatty acid pattern, and plasma insulin in fasted healthy volunteers during continuous ingestion of ethanol. Influence of lipolysis inhibited by nicotinic acid. *Atherosclerosis* 29:1, 1978.
 61. Vardi, J.; Oberman, Z.; Rabey, I.; Streifler, M.; Ayalon, D. y Herzberg, M.: Weight loss in patients treated with levo dopa. *Metabolic aspects.* *J. Neurol. Sci.* 30:33, 1976.
 62. Ba, D.; Jemali, M. y Drapron, R.: Lipolysis and aflatoxin production in *Aspergillus flavus*. *Ann. Microbiol. (Paris)* 128B:87, 1977.
 63. Brown, S. D. y Montie, T. C.: Beta-adrenergic blocking activity of Yersinia pestis murine toxin. *Infect. Immun.* 18:85, 1977.
 64. Kawanishi, K.; Ueda, H.; Nagase, M. y Ofuji, T.: Decreased plasma post-heparin lipolytic activity in systemic lupus erythematosus. *Acta Med. Okayama* 31:319, 1977.
 65. Anzai, T.; Muto, K. y Komine, S.: Changes in fat content and some characteristics of lipolytic activity during pregnancy and lactation in mouse mammary gland. *Endocrinol. Jpn.* 26:371, 1979.