

Principales investigaciones recientes acerca de la fisiopatología del tejido adiposo

ROBERTO LLAMAS*

La importancia fisiológica y patológica del tejido adiposo, dotado como es bien sabido de notable actividad metabólica, se revela por el gran número de investigaciones que acerca de él se efectúan constantemente en muy diversos centros de trabajo y que aclaran en forma sistemática modalidades de su estructura y de sus funciones, tanto en condiciones normales como patológicas.

A partir de la primera monografía que sobre este tema publicó el autor en la Gaceta Médica de México en el mes de noviembre de 1977, se agrega ahora esta, que incluye las investigaciones que considera más importantes acerca del asunto, publicadas en un lapso verdaderamente corto, o sea en los años de 1980 y 1981.

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

Formación de los adipocitos o células grasas

Los fibroblastos o preadipocitos, células conocidas como 3T3 E1 y 3T3 C2, se diferencian en adipocitos, dando lugar a la aparición de un nuevo fenotipo celular. Proliferan considerablemente en el tejido adiposo de la rata desde 48 horas antes del nacimiento y una semana después de este.¹ La diferenciación se logra *in vitro* en un medio que contenga insulina; el proceso se acelera notablemente al agregar suero de feto bovino, debido a la presencia, en el mismo, de un factor adipogénico, ya que la diferenciación se caracteriza fundamentalmente por la síntesis de grasas intracelulares. En este momento la capacidad de unión de la insulina en la célula aumenta cincuenta veces y se inicia la biosíntesis y acumulación de grasa, sobre todo en forma de triglicéridos.² Durante la diferenciación o conversión celular se estimula grandemente la biosíntesis de proteínas y aumenta la cantidad de por lo menos once péptidos, debido a modificaciones funcionales del ácido ribonucleico mensajero en el interior de las

células. Una importante proporción de los péptidos corresponde a enzimas lipogénicas como la glicerofosfato deshidrogenasa.^{5,4} La sintetasa de ácidos grasos aumenta 19 por ciento su actividad durante el proceso de diferenciación en presencia de insulina.⁵ La adición de corticotropina, isoproterenol o dibutilil monofosfato de adenosina hace disminuir cuatro veces la actividad elevada de la sintetasa, lo que sugiere que al mismo tiempo existe actividad lipolítica desde este momento.⁶ Sin embargo, durante la diferenciación se demuestra aumento de actividad de la fosfodiesterasa de bajo Km, lo que origina inactivación mayor del monofosfato cíclico de adenosina e inhibición de la lipólisis.⁷

Los preadipocitos, en efecto, poseen un sistema adenilato ciclasa muy sensible o sea altamente estimulable en ausencia de agonistas beta adrenérgicos; el sistema se hace mucho menos estimulable al progresar la diferenciación celular.⁸ En relación con todo lo anterior, se ha visto que en los precursores del adipocito la concentración de monofosfato cíclico de adenosina (MCA) es seis veces mayor que en el adipocito y el isoproterenol lo eleva aún más; el descenso del nucleótido y la correspondiente baja en la lipólisis en el adipocito se explican parcialmente por el aumento de la fosfodiesterasa, enzima que inactiva al MCA, en el adipocito.⁹ La actividad lipolítica es debida a activación de la triacilglicerol lipasa hormonosensible. Durante la diferenciación se eleva la actividad de enzimas lipogénicas que intervienen en la formación de glicerolípidos, como son la glicerol-3 fosfatasa y la dihidroxiacetona fosfatasa,¹⁰ así como la piruvato carboxilasa¹¹ y la acetil coenzima A carboxilasa.¹²

La glutamina sintetasa aumenta su actividad durante la conversión del fibroblasto a adipocito; el aumento de actividad se relaciona estrechamente con la síntesis de triglicéridos a partir del acetato. Al mismo tiempo se eleva la actividad de la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa y de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.^{13,14}

Durante el cambio de preadipocitos a adipocitos se origina gran aumento de espermidina, una poliamina, en el interior de las células. La adición de alfadifluorometilornitina, un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas, hace descender la concentración de espermidina, lo que impide la diferenciación celular y la acumulación característica de triglicéridos.¹⁵ Las poliaminas, como es sabido, ejercen efectos celulares de tipo insulínico al favorecer el transporte y la oxidación de la glucosa, así como la antilipólisis.¹⁶

Al diferenciarse *in vitro* los preadipocitos, liberan al medio de incubación una sustancia que estimula el crecimiento de las células endoteliales aórticas bovinas. Este factor no es dializable ni se inactiva por el calor o por enzimas proteolíticas.¹⁷ La conversión a adipocitos en medio con suero bovino fetal es inhibida si el suero se acidifica ligeramente; se produce, en estas condiciones, un factor de inhibición de natura-

leza peptídica cuyo peso molecular aparentemente es de 24 000; su actividad inhibitoria desaparece al ser tratado con tripsina.¹⁸

Es posible que el heme endógeno desempeñe algún papel en la diferenciación del preadipocito, debido a que el cambio a adipocito se acelera cuando se agrega hemina. El aminotriazol, sustancia que impide la biosíntesis del heme, inhibe el cambio celular.¹⁹

Entre los agentes biológicos que impiden el cambio a adipocitos es de importancia la prostaglandina F2 alfa; la conversión es irreversiblemente bloqueada en un medio de incubación con insulina. Otras prostaglandinas, como son la E1 y la E2, son inefectivas.²⁰

El interferón de los fibroblastos de rata inhibe su diferenciación a adipocitos; interviene, al parecer, como regulador de la diferenciación en las células eucarióticas.²¹

Si bien el cambio de fibroblastos a adipocitos es un hecho perfectamente demostrado, se ha visto, además, que el cultivo de adipocitos es capaz de originar, a expensas de las células grasas, una variedad celular cuyos elementos se encuentran desprovistos de inclusiones de lípidos y que tienen todas las características del fibroblasto. El proceso de diferenciación, por lo tanto, se efectúa en ambos sentidos. Las células del estroma del tejido adiposo experimentan transformación semejante.²²

Modalidades funcionales de monofosfato cíclico de adenosina (MCA), fosfodiesterasa del MCA y sistema enzimático adenilato ciclasa

En los adipocitos, el MCA es formado a partir del trifosfato de adenosina (ATP) exógeno. La formación no es propiamente intracelular porque la adenilato ciclasa, enzima que sintetiza al nucleótido cíclico, se encuentra en la superficie externa de las células. La formación del nucleótido cíclico es estimulada por catecolaminas e isoprenalina.²³ En los adipocitos aislados del tejido graso mediante tratamiento con colagenasa, existe mayor actividad lipolítica que en el tejido íntegro en respuesta a las catecolaminas, porque en ellos aumenta la concentración de MCA por descenso en la actividad de la fosfodiesterasa. Efectivamente, en el tejido íntegro la actividad de la enzima, tanto la de bajo Km como la de elevado Km, es mayor que en los adipocitos aislados.²⁴

Las catecolaminas estimulan poco la actividad de la adenilato ciclasa en el tejido graso epididimal de las ratas obesas (ob/ob), lo cual es característico de estos animales; como no se encuentran diferencias en la actividad de los receptores beta adrenérgicos en las obesas y en las normales, el defecto funcional, o sea la poca respuesta a los agentes beta adrenérgicos, parece explicable por abatimiento de la sensibilidad de la enzima a los nucleótidos de guanina.^{25,26}

En el hamster el número de receptores alfa adrenérgicos, cuya estimulación inhibe la lipólisis, aumenta con la edad y el aumento se relaciona con el aumento de tamaño de los adipocitos.²⁷

En la diabetes aloxánica en la rata desciende la actividad de fosfodiesterasa de MCA y también la fosfodiesterasa del monofosfato de guanidina.²⁸ En el hipertiroidismo humano se reduce la actividad de la fosfodiesterasa en el tejido adiposo; en pacientes hipotiroideos la actividad se duplica. El tratamiento del hipertiroidismo la normaliza.²⁹ Los cambios observados concuerdan con el incremento de la lipólisis en el hipertiroidismo y en la diabetes y con su abatimiento en la hipofunción tiroidea.

La presencia de grupos sulfhidrido en la adenilato ciclasa es esencial para su actividad; la inhibición de esos grupos por el cloromercuribenzoato hace descender la respuesta de la enzima al isoproterenol y al glucagon. El descenso en la respuesta desaparece al tratar a la enzima con peróxido de hidrógeno.³⁰

Transporte y oxidación de la glucosa en el adipocito. Papel del calcio

El transporte de la glucosa en el adipocito se relaciona íntimamente con su utilización metabólica; la insulina lo estimula. La energía contenida en el ATP es necesaria para esa estimulación hormonal pero no para mantener al sistema de transporte en estado de activación previa ni para permitir el transporte en su grado basal. El dinitrofenol y el cianuro de sodio inhiben por completo la acción de la insulina.³¹ Las catecolaminas, en particular la epinefrina, estimulan, como la insulina, el transporte de glucosa en el adipocito; el transporte estimulado por la epinefrina es independiente de la utilización del monosacárido.³² Dietas con alto contenido en carbohidratos administradas a ratas obesas y a ratas diabéticas, estas últimas por administración de estreptozotocina, originan respuestas diferentes: en las obesas aumenta la secreción de insulina, en las diabéticas no. En las diabéticas el transporte de la glucosa y su oxidación, así como la lipogénesis disminuyeron en relación a lo encontrado en las obesas.³³

Las hormonas tiroideas intervienen activamente en el intercambio de la glucosa *in vivo*. En la rata hipertiroides se eleva la concentración plasmática de corticosterona y de glucagon y no se encuentran modificaciones en la de insulina; en estas condiciones el intercambio acelerado del azúcar en el hipertiroidismo y su descenso en el hipotiroidismo, débese fundamentalmente a influencias hormonales tiroideas.³⁴

Las concentraciones intracelulares de glucosa libre son mayores, en ausencia de insulina agregada, en los adipocitos grandes que en los pequeños. En presencia de insulina no se observa diferencia. Se deduce que el transporte de la glucosa no es el factor limitante para su metabolismo cuando ésta se encuentra en concentraciones fisiológicas en los adipocitos grandes en ausencia o en presencia de

insulina o bien en los pequeños cuando se encuentran bajo el efecto de concentraciones óptimas de la hormona.³⁵

La prostaglandina El estimula la oxidación de la glucosa en los adipocitos de la rata; la estimulación es máxima en las células maduras y disminuye en las viejas; esta respuesta es similar a la de algunas hormonas cuya modalidad depende del estado de madurez o de envejecimiento celular. Otras prostaglandinas, como la F2 alfa, carecen de este efecto.³⁶

Transporte y acumulación del calcio. El calcio desempeña importante papel en el adipocito y las

Transporte y acumulación del calcio

El calcio desempeña importante papel en el adipocito y las funciones de esta célula requieren la presencia de aquel elemento. En efecto, el retículo endoplásmico de la célula grasa acumula calcio por transporte activo; el retículo endoplásmico desempeña, al parecer, un papel homeostático que regula las concentraciones de calcio intracelular. El transporte activo del calcio se relaciona con la actividad de la adenosintrifosfatasa (Ca^{++} , Mg^{++}), o sea de aquella que depende de la presencia tanto de iones calcio como de magnesio.³⁷⁻⁴⁰ La adrenalina estimula la unión del calcio mitocondrial; esta catecolamina tiene el mismo efecto que la insulina sobre el calcio de la membrana celular. La diferencia de efectos de la adrenalina y de la insulina sobre el calcio del retículo endoplásmico y el de las mitocondrias, parece depender de su distinta actividad sobre las funciones del adipocito.⁴¹

El estudio *in vitro* de adipocitos humanos ha revelado la existencia de tres pozas metabólicas del calcio. Una de ellas es extracelular y es la que tiene el más rápido intercambio; las otras dos son intracelulares y en ellas el intercambio es más lento. En pacientes con hipertensión arterial de tipo esencial se ha encontrado que el contenido de calcio de las dos pozas intracelulares aumenta 71 y 83 por ciento respectivamente.⁴² En la rata espontáneamente hipertensa existen, a su vez, anomalías consistentes en acumulación de calcio en las mitocondrias y en disminución en el retículo endoplásmico. Se deduce que en estos animales existe una evidente alteración de los mecanismos de membrana que mantienen una distribución intracelular del calcio normal.⁴³

Modalidades de la lipólisis en condiciones normales y patológicas

Como es bien sabido, el incremento de la lipólisis se acompaña de aumento en la concentración de MCA y de su proteinquinasa. Agentes lipolíticos como el isoproterenol, la adrenalina y la teofilina estimulan la actividad de la proteinquinasa sin necesidad de agregar MCA, mientras que el estimulante alfa adrenérgico fenilefrina suprime parcialmente el estímulo que el isoproterenol ejerce sobre la proteinquinasa y disminuye la cantidad de MCA, y en

consecuencia abate la lipólisis. Los agentes bloqueadores alfa como la fentolamina, aumentan la actividad de la proteinquinasa y las concentraciones de monofosfato cíclico de adenosina en tejidos expuestos a la noradrenalina. Aparentemente el efecto antilipolítico de los estimuladores alfa adrenérgicos es debido a disminución de actividad de la proteinquinasa causada por descenso del MCA celular.⁴⁴ Por lo demás, existe evidente relación positiva entre las concentraciones máximas de MCA y la liberación de glicerol (grado de lipólisis) en presencia de adrenalina en el tejido adiposo humano.⁴⁵ Los agonistas de la estimulación alfa: clonidina, metoxamina, metilnoradrenalina y fenilefrina, inhiben, en consecuencia, la lipólisis.⁴⁶ El efecto lipolítico de la teofilina, por otra parte, obedece a su acción inhibitoria de los receptores de la insulina en el adipocito.⁴⁷ La actividad lipolítica varía en las distintas fracciones del adipocito; se ha visto que el de la rata libera pocos ácidos grasos, a menos que sea estimulado por algún agente lipolítico; al ser homogeneizado el tejido adiposo, la lipólisis basal se incrementa sensiblemente. Se obtiene también aumento de esta actividad al separar la capa grasosa del tejido con éter de petróleo; la reintroducción de los lípidos inhibe la lipólisis.⁴⁸

En el tejido adiposo humano existen diferencias regionales en lo que a actividad lipolítica se refiere. Las células grasas del epiplón son 30 por ciento más pequeñas que las del tejido adiposo subcutáneo y en ellas la concentración basal de MCA es 50 por ciento más baja, pero a pesar de esta diferencia la liberación basal de glicerol es más rápida que en el tejido subcutáneo. En general existen diferencias regionales en la respuesta lipolítica a la adrenalina que parecen deberse a diferencias de respuestas de los receptores alfa y beta adrenérgicos.⁴⁹ El mecanismo de la disminución de la lipólisis estimulada por la adrenalina en el tejido graso, que progresa con la edad, no ha sido aclarado suficientemente. En la rata parece deberse a anomalías en la vía lipolítica que resultan finalmente en menor generación de monofosfato cíclico de adenosina.⁵⁰

La glucosa ejerce, independientemente de su papel de sustancia precursora en la lipogénesis, efecto estimulante sobre la lipólisis en el tejido adiposo; en ratas en ayunas la concentración de MCA, la actividad de la proteinquinasa y la liberación de glicerol en el tejido graso incubado con adrenalina, son muy bajas, lo que revela pérdida de sensibilidad a la lipólisis. La adición de glucosa al medio de incubación la normaliza.⁵¹ Lo anterior adquiere importancia en la diabetes humana, bien sea en la estable del adulto no estrictamente insulino-dependiente y en la juvenil que sí lo es. Se ha incubado tejido adiposo con isoprenalina o con noradrenalina o bien sin ninguna de estas sustancias. El grado de glucemia se relacionó directamente con el grado de lipólisis en ambas variedades del padecimiento, pero sobre todo en la diabetes juvenil insulino-dependiente.⁵² Después de poner en contacto a los

adipocitos con insulina durante tiempo relativamente prolongado, puede verse que responden menos a los efectos antilipolíticos de la propia hormona por aparición de algún tipo de resistencia. El hecho puede tener importancia en aquellos casos de obesidad, diabetes o diabetes con obesidad en que exista hiperinsulinemia.⁵³

El ejercicio físico estimula la lipólisis en la rata debido a mayor actividad de las enzimas lipolíticas, posiblemente por aumento inicial de actividad de la proteinquinasa. La restricción de alimentos reproduce estos efectos y además disminuye el tamaño de los adipocitos y retarda su proliferación.⁵⁴ Otros estudios sobre los efectos del ejercicio físico revelan, por lo contrario, que origina disminución en la actividad de la adenilciclase, lo que conduce a menor formación de MCA; la concentración de este nucleótido, además, asciende poco en las ratas sujetas a ejercicio cuando su formación es estimulada por el isoproterenol. Finalmente, en las ratas sometidas a ejercicio físico se eleva la cantidad de fosfodiesterasa. La actividad de la lipasa hormono-sensible no se modifica.⁵⁵ Otros estudios sobre el ayuno señalan que en el adipocito de la rata aumenta la respuesta lipolítica a la adrenalina y la actividad de la enzima adenilato ciclase en la membrana de la célula grasa. Se origina también mayor sensibilidad de los receptores beta adrenérgicos, relacionados, como se sabe, con la lipólisis.⁵⁶ En ratas sometidas a restricción de alimentos se prolonga la duración de la vida y los adipocitos son más sensibles a los efectos lipolíticos del glucagon.⁵⁷ En estos mismos animales, a medida que progresa la edad, la lipólisis inducida por la adrenalina disminuye sensiblemente.⁵⁸

La adenosina y sus análogos inhiben la lipólisis en los adipocitos de rata sometida a la acción de la toxina colérica;⁵⁹ por lo contrario, el isoproterenol, en presencia de la adenosina desaminasa, origina gran aumento de MCA y estimula la lipólisis; no es factible, sin embargo, que en condiciones fisiológicas la adenosina desaminasa intervenga en este proceso fisiológico.⁶⁰

Los adipocitos elaboran sustancias de efectos semejantes a las prostaglandinas durante su incubación *in vitro*; liberan un factor semejante a la prostaglandina PG 1 2, activa sobre la presión arterial en la rata.⁶¹

Las endorfinas y encefalinas están dotadas de actividad lipolítica. Todas ellas estimulan la actividad de la adenilato ciclase y aumentan, en consecuencia, la formación de MCA.⁶²

El estudio del efecto que sobre la lipólisis tiene un hipoglucemiante, la piroglirida, demuestra que inhibe la estimulada por la cafeína, epinefrina, corticotropina y glucagon. No modifica la lipólisis basal. En forma parecida a la insulina inhibe la liberación de glicerol. La antilipólisis, sin embargo, no es el mecanismo que explica la acción hipoglucemiante del fármaco.⁶³

Las alteraciones funcionales del adipocito han sido estudiadas en la rata con hipertensión arterial espontánea de origen genético. En las hipertensas se requieren concentraciones menores de adrenalina para inducir la máxima respuesta lipolítica; existe mayor sensibilidad al propranolol, como bloqueador beta adrenérgico, en el tejido adiposo de las ratas hipertensas, lo que puede deberse a modificaciones de la función de los receptores beta adrenérgicos en el tejido adiposo en esta variedad de hipertensión arterial.⁶⁴ En forma parecida la sensibilidad al efecto lipolítico de la corticotropina aumenta en estos animales, posiblemente debido a cambios en el calcio intracelular.⁶⁵ En otro trabajo se ha visto que la concentración de MCA y la lipólisis espontánea o basal son de igual magnitud en las ratas normales que en las hipertensas. Sin embargo, después de practicar suprarenalectomía total, en las normales desciende la cantidad de MCA y con ello el grado de lipólisis, mientras que en las hipertensas no aparece cambio alguno. La respuesta lipolítica a la adrenalina, por lo contrario, es mayor en el animal hipertenso.⁶⁶

Lipoproteín lipasa y lipogénesis

La lipogénesis se refiere a la biosíntesis de ácidos grasos a partir de precursores diversos entre los cuales tienen particular importancia la glucosa y el acetato. La formación de triglicéridos es otro aspecto de la función lipogénica en la cual es de primordial importancia la actividad de la lipoproteín lipasa (LPL).⁶⁷ En pacientes diabéticos se ha encontrado actividad baja de esta enzima en el plasma, conjuntamente con elevación de lipoproteínas en el suero; en estos casos la diabetes se acompañaba de obesidad.⁶⁸ En casos de hipertrigliceridemia humana, la deficiente baja en triglicéridos se relaciona con actividad disminuida de la LPL extraída del tejido adiposo. Se acepta que un defecto en la actividad o liberación de la enzima en el tejido adiposo puede contribuir a la aparición de hipertrigliceridemia.⁶⁹ La obesidad se acompaña frecuentemente de hipertrigliceridemia y aumento de lipoproteínas de muy baja densidad; la actividad de la LPL es baja y además se reduce sensiblemente durante la restricción calórica, en comparación con lo que acontece en personas no obesas; estas circunstancias pueden dificultar la disminución de la masa del tejido adiposo.⁷⁰ Diversos agentes, entre ellos la endotoxina de *Escherichia coli*, hacen aparecer hiperlipidemia y al propio tiempo deficiente actividad de la LPL, enzima clave en el metabolismo de los triglicéridos. Las células grasas, en respuesta a la endotoxina, elaboran un factor humoral que suprime o atenúa la síntesis o actividad de la LPL.⁷¹ La ingestión de glucosa o de glucosa más lípidos eleva la actividad de la LPL liberable por la heparina en el tejido adiposo humano. La liberación es máxima cuando a la glucosa se añaden lípidos.^{72,73} La activi-

dad de esta enzima se estimula por la insulina, debido a aumentos en la biosíntesis de proteínas; este efecto es notablemente potenciado por los glucocorticosteroides e inhibido por la adrenalina.⁷⁴

El aumento de la masa del tejido adiposo por hipertrofia celular en pollos machos estimulado por la aplicación de estrógenos, se acompaña de disminución de actividad de la LPL.^{76,77} La relación inversa entre actividad de la enzima y la concentración de triglicéridos plasmáticos o del tejido adiposo queda confirmada.

Las hormonas gastrointestinales pancreozimina y gastrina estimulan la actividad de la LPL en el tejido adiposo *in vitro*. El efecto es explicable por aumento en la síntesis de proteínas, ya que la adición de cicloheximida lo impide. La secretina y el péptido intestinal vasoactivo no ejercen esta acción.⁷⁸

El ejercicio físico, íntimamente relacionado como el ayuno o restricción calórica con la síntesis y movilización de los triglicéridos y lipoproteínas, origina en hombres sometidos a ejercicio vigoroso, aumento sensible de la actividad lipoproteín lipásica en el tejido adiposo y elevación menor en el muscular. La insulina en el plasma desciende y el glucagon aumenta. El músculo estriado parece adaptado para captar triglicéridos que habrán de utilizarse de inmediato para reponer los depósitos grasos utilizados durante el ejercicio.⁷⁹

En lo que a la lipogénesis se refiere, se ha estudiado la biosíntesis de glicerolípidos en el tejido adiposo de la rata y se ha visto que la formación de estas sustancias es muy baja en los primeros quince días de edad; aumenta hasta seis veces a los 30 días y alcanza su máximo a los sesenta. El aumento se relaciona con el aumento de tamaño de los adipocitos. En edades mayores la síntesis de glicerolípidos declina.⁸⁰ La biosíntesis de glicerolípidos es más notable en la rata obesa que en la normal; son los adipocitos grandes los que forman el exceso de grasa; estas células son las que predominan en el tejido graso de la rata obesa.⁸¹ En el ratón obeso (*ob/ob*) la síntesis hepática de ácidos grasos aumenta; lo mismo sucede en el tejido adiposo. Desde antes de que la obesidad se instale aumenta sensiblemente la actividad de enzimas lipogénicas, como son la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y la 6-fosfogluconato deshidrogenasa. Al mismo tiempo disminuye la síntesis de glucógeno estimulada por la insulina.⁸²

La administración de glucosa por vía bucal no estimula la lipogénesis en la rata en ayunas, pero sí lo hace en la alimentada normalmente.⁸³ Es evidente que en el primer caso el destino metabólico de la glucosa es su aprovechamiento energético inmediato y no su transformación a cuerpos grasos. La incorporación de la glucosa en ácidos grasos, por otra parte, disminuye en el tejido adiposo de la rata cuando se le somete a dieta rica en ácidos grasos saturados, en contraste con lo que acontece con los insaturados.⁸⁴

La síntesis de los triacilgliceroles es estimulada por un factor existente en la fracción sobrenadante

del tejido adiposo en el ratón, que se ha identificado con la seroalbúmina intracelular.⁸⁵

La antilipólisis, relacionada íntimamente con la lipogénesis, ha sido motivo de diversos trabajos de índole experimental. La adrenalina, aparte de su actividad lipolítica debida a su propiedad de estimular los receptores beta adrenérgicos, ejerce efectos antilipolíticos, explicables por su capacidad de estimulación alfa adrenérgica. En personas obesas sujetas a dieta hipocalórica de 800 calorías durante quince días, aumenta la lipólisis espontánea en los adipocitos, por abatimiento de las respuestas alfa adrenérgicas.⁸⁶ Los agonistas potenciales de la respuesta alfa, por otra parte, inhiben la respuesta lipolítica estimulada por la teofilina. Estos agonistas son la clonidina y la tramazolina; la adrenalina misma ejerce esta acción en el tejido adiposo humano.⁸⁷

Influencias hormonales

La actividad metabólica del tejido adiposo se encuentra regulada por diversas hormonas; la insulina puede considerarse como la de máxima importancia, por ser la única dotada de propiedades lipogénicas. Otras hormonas, como las tiroideas, catecolaminas, glucagon, somatotropina, corticotropina, o los estrógenos intervienen, a su vez, en esa regulación funcional.

Insulina. Como ya ha quedado dicho, la insulina estimula todas las vías metabólicas de la glucosa en el tejido adiposo y es esencialmente lipogénica. Esta revisión se concreta a trabajos muy recientes en relación con el comportamiento de la hormona en los adipocitos en lo que se refiere fundamentalmente a sus efectos sobre el transporte y aprovechamiento metabólico de la glucosa.

El mecanismo de acción estimulante de la insulina sobre el transporte de glucosa puede ser el aumento en el número de los sistemas encargados de esa función en la membrana celular del adipocito.⁸⁸ La captación de la glucosa se ve favorecida por la insulina, la que interviene en forma semejante en la conversión de la glucosa a glicérido glicerol y a ácidos grasos y como agente anabólico en la biosíntesis de proteínas. La capacidad de unión de la insulina al adipocito es otra característica funcional que varía en condiciones fisiológicas y patológicas. En adipocitos de ratas de diferente peso (135 a 450 g) se ha estudiado la capacidad de unión de la hormona, la velocidad inicial del transporte de la metilglucosa, la captación de la 2-desoxiglucosa y la conversión de glucosa ¹⁴C a glicérido glicerol y a ácidos grasos y se ha encontrado que en los adipocitos grandes la unión de la insulina por célula es grande, a la vez que es mínima en los pequeños. En los adipocitos grandes aumenta el transporte de metilglucosa aun en ausencia de insulina, lo que está de acuerdo con la mayor capacidad lipogénica de los adipocitos de tamaño

mayor.⁸⁹ El tamaño de los adipocitos de la rata, independientemente de la edad del animal, se relaciona directamente con la magnitud de su respuesta a los efectos característicos de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa.⁹⁰

La concanavalina A o la insulina, agregadas una u otra a mezcla de membranas y mitocondrias de adipocitos de rata, estimulan la actividad de la piruvato deshidrogenasa mitocondrial, por efecto de un segundo mensajero generado en la membrana de la célula grasa.^{91,92} La concanavalina estimula, como la insulina, el transporte de la glucosa y su utilización en adipocitos de rata; estos efectos son originados directamente por el peróxido de hidrógeno generado durante la activación de la piruvato deshidrogenasa.⁹³ Además, la exposición de adipocitos de rata a la insulina, activa una piridinucleótido oxidasa en la membrana celular; el peróxido de hidrógeno también así generado se acopla con la oxidación de la glucosa en el proceso metabólico de los fosfatos de pentosa. Así, el peróxido de hidrógeno satisface los requisitos necesarios para ser considerado como un segundo mensajero de la insulina.⁹⁴ Las poliaminas, que reproducen los efectos de la insulina en las células grasas, igualmente son generadoras de peróxido de hidrógeno.¹⁶

La capacidad de unión de la insulina a sus receptores celulares en el adipocito y en general los efectos metabólicos de la hormona, se modifican en diversas condiciones fisiológicas o patológicas. A lo anteriormente señalado se agrega que el glutatión oxidado estimula la unión específica de la insulina, el transporte y la oxidación de la glucosa en el adipocito de la rata, en tanto que el glutatión reducido las inhibe.⁹⁵ Dietas con alto contenido en glucosa aumentan la capacidad de unión a la insulina en el adipocito de la rata, por aumento en el número de los receptores específicos de la hormona, a pesar de que la ingestión de glucosa estimula la producción de insulina. Se incrementa la captación y la oxidación de la glucosa.⁹⁶ Al ponerse en contacto adipocitos con ácidos grasos libres, se acelera el transporte de la metil-D-glucosa; los ácidos grasos más activos son los más insaturados.⁹⁷ La incubación de adipocitos de rata en un medio con insulina disminuye el número de receptores de la hormona y abate la capacidad de las células para degradarla.⁹⁸ La conocida disminución en la tolerancia a los carbohidratos que se origina en el hombre al progresar la edad, débese a reducción de la producción de insulina o a su menor actividad periférica, pero sobre todo a baja en el número de los receptores específicos en las células.⁹⁹ En etapas avanzadas del embarazo se origina en el adipocito humano un estado de resistencia a los efectos de la insulina, no explicable claramente por aumento de la concentración plasmática de las hormonas llamadas gestacionales. Durante esas etapas también aumenta la insulina plasmática, y el estado refractario a su acción se localiza a nivel de sus receptores celulares. En la mujer embarazada y obesa

y en la embarazada a la vez diabética y obesa el efecto inhibitor de la insulina sobre la lipólisis es mucho menor que en la embarazada normal.¹⁰⁰

Hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas ejercen cambios notables en el metabolismo del tejido adiposo y su intervención puede considerarse tan importante como la ejercida por la insulina. La influencia de las hormonas de la glándula tiroidea, en lo que se refiere a la disponibilidad metabólica de la glucosa y a sus efectos sobre la lipólisis y la lipogénesis, permiten asegurar que tales efectos se llevan al cabo en forma sinérgica con las acciones insulínicas. El desarrollo mismo del tejido adiposo es regulado por ellas; se ha visto así que el número de los adipocitos en el tejido adiposo retroperitoneal de la rata hipotiroidea por propiltiouracilo es menor que en las normales. En el animal hipertiroideo el número se eleva más que en estas últimas.¹⁰¹ En los adipocitos de la rata hipotiroidea hay poca respuesta a la estimulación beta adrenérgica, lo que se traduce por disminución de la lipólisis. Se acumula poco MCA y se abate el efecto estimulante de la insulina sobre la actividad de la glucógeno sintetasa. La sensibilidad a la estimulación alta adrenérgica no varía.¹⁰²

En pacientes con hipertiroidismo se ha encontrado menor sensibilidad al efecto antilipolítico de la insulina, o sea aumento en la lipólisis. Durante el tratamiento con drogas de acción antitiroidea la sensibilidad, se normaliza. La insulina, en el estado de hipotiroidismo, muestra mayor actividad lipogénica.¹⁰³ Los adipocitos de ratas hechas hipotiroideas por ingestión de propiltiouracilo y dieta pobre en yodo son mucho menos sensibles al efecto estimulante de la insulina sobre el aprovechamiento metabólico de la glucosa, a pesar de que el transporte de esta permanece normal. Es posible que la anomalía se explique por defectos funcionales de enzimas intracelulares relacionadas con el catabolismo de la glucosa.¹⁰⁴

Somatotropina. Es hormona de efectos anabólicos, lipolíticos y cetogénicos; favorece la movilización de los lípidos y dificulta su síntesis en el tejido adiposo. Investigaciones recientes, sin embargo, señalan que en ratas hipofisectomizadas la hormona del crecimiento estimula, como la insulina, la incorporación de glucosa ¹⁴C a CO₂, lípidos y glucógeno. Abate, como la hormona pancreática, la glucogénesis inducida por la adrenalina en ese tejido.¹⁰⁵ La adición de somatotropina a tejido adiposo de ratas hipofisectomizadas origina respuestas de tipo insulínico, es decir, aumenta la utilización metabólica de la glucosa, del piruvato y de la leucina, y ejerce efectos antilipolíticos. Después de dos horas estos efectos desaparecen y el tejido adiposo se hace refractario a tales acciones.¹⁰⁶

En forma opuesta a lo anterior, se ha encontrado que en el tejido adiposo humano sometido a contacto prolongado con somatotropina, disminuye el metabolismo total de la glucosa y se abate su incorpora-

ción en triglicéridos, debido a descenso de actividad de la enzima fosfofructoquinasa. Otras enzimas involucradas en el metabolismo de la glucosa, como son la hexoquinasa y la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, permanecen sin cambio.¹⁰⁷ La somatotropina humana, incubada con tejido adiposo de rata en presencia de heparina, hace disminuir la actividad de la lipoproteína lipasa del propio tejido.¹⁰⁸

Llama la atención que no se hayan estudiado los efectos de la somatotropina humana sobre tejido adiposo del mismo origen. Finalmente, se ha visto que en los adipocitos grandes del tejido adiposo de la rata la capacidad de unión de la hormona del crecimiento humana es muy baja, así como la respuesta sobre el metabolismo de la glucosa estimulado por esta hormona.¹⁰⁹

Corticosteroides. La prednisona, corticosteroide de estructura modificada, no fluorado, aumenta la unión de la insulina en los adipocitos de rata, la captación de la desoxiglucosa y la oxidación de la glucosa; la dexametasona, un compuesto de estructura también modificada pero fluorado, ejerce efectos opuestos tanto sobre la unión de la insulina como sobre la captación y oxidación de la glucosa.¹¹⁰ En fibroblastos de ratón, células 3T3 L1 en proceso de diferenciación a adipocitos, la dexametasona *in vitro* hace disminuir la unión de la insulina a sus receptores específicos y se opone al efecto estimulante de la insulina sobre la captación de la desoxiglucosa; el cortisol, glucocorticosteroide natural, actúa en forma igual pero a concentraciones superiores. El exceso de corticosteroides *in vivo*, por el contrario, disminuye la sensibilidad a la insulina y abate la unión de la hormona a sus receptores en elementos celulares de distinta procedencia. Estos cambios no se han podido reproducir *in vitro*.¹¹¹ En el tejido adiposo de la mujer existe actividad de enzimas que aromatan el núcleo pentanofenantrénico y dan origen a la formación de hormonas de tipo estrogénico; la actividad aromática es estimulada entre 20 y 100 veces por la dexametasona en presencia de suero de bovino fetal. El cortisol es menos activo; la corticosterona lo es menos y la progesterona y la desoxicorticosterona son inefectivas. El efecto de la dexametasona es abolido por la cicloheximida y por la actinomicina D, sustancias que inhiben la biosíntesis de proteínas.¹¹²

Los receptores de corticosteroides en el tejido adiposo son proteínas cuyo peso molecular se encuentra en los alrededores de 50 000. Se ha logrado la biosíntesis *in vitro* de proteínas adipocitarias que poseen todas las características de esos receptores.¹¹³

Estrógenos. En los adipocitos de rata existen receptores citoplásmicos altamente específicos para los estrógenos; la fijación del beta estradiol es igual en animales hembras que en machos;¹¹⁴ en estos los sitios de unión se encuentran sobre todo en la grasa epididimal y en ellos la aromatización de la testosterona puede regular el metabolismo lípido por efecto directo sobre el tejido adiposo.¹¹⁵ Los estró-

genos aumentan la incorporación del acetato en ácidos grasos y del palmitato en triglicéridos en el tejido adiposo del pollo. Aparentemente estimulan también la beta oxidación de los ácidos grasos.¹¹⁶ En el mismo tejido, el beta estradiol incrementa las actividades de enzimas lipogénicas como la acetil-coenzima A carboxilasa, sintetasa de ácidos grasos, ATP citrato liasa, NADP malato deshidrogenasa, NADP isocitrato deshidrogenasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y 5-fosfogluconato deshidrogenasa. Es muy factible que la mayor síntesis y acumulación de cuerpos grasos estimulada por los estrógenos se deba a mayor actividad de las enzimas lipogénicas.¹¹⁷

Influencias hipotalámicas

El hipotálamo regula el metabolismo lípido en muchos de sus aspectos. Uno de ellos es la utilización de la glucosa por el tejido adiposo. Se ha demostrado que la incubación de porciones de hipotálamo ventrolateral con tejido adiposo estimula el metabolismo de la glucosa. Se piensa que un factor hipotalámico puede ejercer acción directa sobre la utilización de la glucosa, cuya acción es independiente de la regulación ejercida por ese centro nervioso sobre la liberación de insulina y glucagon.¹¹⁸ La estimulación eléctrica del núcleo ventromedial hipotalámico provoca la lipólisis, a juzgar por el aumento del glicerol plasmático. Esta respuesta lipolítica es impedida por el bloqueador beta adrenérgico propranolol, lo que hace posible que el efecto lipolítico dependa primariamente de mayor estimulación beta.¹¹⁹ Cortes quirúrgicos en el hipotálamo de la rata elevan cuatro veces la actividad de la lipoproteín lipasa en el tejido adiposo; el corte originaría aumento primario en la producción de insulina y esta a su vez aumento de actividad de la enzima, ya que en la misma rata sin cortes en el hipotálamo, la hormona pancreática eleva por sí misma la actividad de la lipoproteín lipasa.¹²¹

Tejido adiposo y termogénesis.

Tejido adiposo moreno

El tejido adiposo interviene activamente como regulador de la termogénesis. El adiposo moreno de los animales hibernantes, pero que también se encuentra en roedores y en otros seres vivos, incluyendo al hombre, es el que más participación tiene en este proceso fisiológico.

En ratas aclimatadas al frío el tejido adiposo moreno crece y sintetiza un polipéptido cuyo peso molecular es 32 000.¹²² En el hamster colocado a temperatura de 4°C se estimula la biosíntesis de ácidos grasos, tanto en el hígado como en el adiposo moreno.¹²³ Cuando la rata aclimatada al frío a 4°C durante cinco semanas es colocada en ambiente

termoneutral a 28°C, el tamaño del adiposo moreno, que había crecido, disminuye sensiblemente y se produce rápido descenso de la concentración del polipéptido, cuya formación había sido estimulada por el frío.¹²⁴ La ingestión de una sola comida baja en proteínas y rica en carbohidratos da lugar a aumento del peso del tejido adiposo moreno en la rata a la vez que aumenta su efecto termogénico.¹²⁵ Por el contrario, la biosíntesis de ácidos grasos en este tejido se ve notablemente inhibida, como en otros tejidos lipogénicos, por la ingestión previa de ácidos grasos de cadena larga, sobre todo el linoleico.¹²⁶ La síntesis y esterificación de los ácidos grasos en el tejido adiposo, blanco o moreno, preceden a la acción termogénica, lo que se revela por aumento importante en el consumo de oxígeno. En tales condiciones la adrenalina y la noradrenalina, debido a sus efectos lipolíticos, son las hormonas que intervienen directamente en la producción de calor, predominantemente por estimulación beta adrenérgica.¹²⁷ En el hombre, en efecto, la exposición al frío origina aumento importante en el consumo de oxígeno, aumento de noradrenalina en el plasma y elevación de los ácidos grasos así como descenso de la glucosa en este mismo medio. Se deduce de lo anterior que en la especie humana puede aumentar la producción de calor por efecto de la noradrenalina debido a la utilización metabólica de los ácidos grasos del tejido adiposo, que representan, en estas condiciones, el mayor sustrato para cubrir aumentos en la demanda energética.¹²⁸

En la rata normal la hiperfagia origina aumento en la producción de calor, lo que impide el aumento anormal del peso y la aparición de obesidad. Esta respuesta termogénica débese fundamentalmente a activación del tejido adiposo moreno, posiblemente por estímulos partidos del núcleo medio ventral del hipotálamo.¹²⁹ Por el contrario, en el ratón genéticamente obeso, la lipólisis estimulada por adrenalina en el adiposo moreno es de menor magnitud que en el animal normal;¹³⁰ disminuye pues, en ese tipo de obesidad, la capacidad del tejido adiposo moreno para generar calor.¹³¹

Los adipocitos humanos en suspensión producen calor; la termogénesis se duplica cuando se añaden al medio glucosa e insulina.¹³²

Las hormonas tiroideas, particularmente la triyodotironina, son termogénicamente activas: inducen mayor consumo o captación de oxígeno en el tejido adiposo, lo que revela efecto estimulante sobre la biosíntesis y esterificación de los ácidos grasos, cambios metabólicos que preceden necesariamente a la termogénesis.¹³³

Es interesante señalar que en la rata hipotiroidea se reproducen parcialmente los efectos del frío sobre el tejido adiposo moreno, aparentemente como fenómeno compensatorio a la falta de estimulación hormonal.¹³⁴ En el mismo animal se abate la respuesta lipolítica a la estimulación nerviosa en el adiposo moreno debido a disminución en el número

de receptores beta adrenérgicos y a menor actividad de la triglicérido lipasa.¹³⁵

Otras características funcionales del tejido adiposo y de los adipocitos

Ejercicio físico. El ejercicio físico forzado (natación) hace descender las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos, colesterol e insulina; disminuye el peso de la grasa epididimal y su contenido en triglicéridos en la rata. El tamaño de los adipocitos disminuye a su vez, así como la incorporación de glucosa a triglicéridos. Por otra parte, la oxidación de la glucosa y su incorporación a lípidos por efecto de la insulina, se estimulan sensiblemente.¹³⁶

En hombres sometidos a ejercicio físico intenso aumenta el flujo sanguíneo en el tejido adiposo como consecuencia de los cambios metabólicos relacionados con el incremento en la lipólisis.¹³⁷ En estas condiciones se eleva el contenido de los ácidos grasos linoleico, láurico, mirístico y esteárico y disminuye el de palmítico y oleico. El aumento importante del linoleico (biinsaturado) pudiera relacionarse, al decir de los autores del trabajo, con el menor riesgo de enfermedad coronaria, existente en personas que regularmente practican ejercicio físico.¹³⁸

Circulación sanguínea. En el tejido adiposo del perro *in situ* se ha estudiado el efecto vasodilatador de la adenosina y de sus análogos sustituidos en 2 y 6. Es muy probable que tales sustancias desempeñen papel fisiológico en la regulación del flujo sanguíneo en el adipocito;¹³⁹ en relación con lo anterior es de señalarse que en los adipocitos aislados se encuentra 40 por ciento de la actividad adenosina desaminasa total y 87 por ciento de la actividad de adenosina quinasa. Al parecer, el adipocito es la célula más involucrada, en el tejido adiposo, con la utilización metabólica de la adenosina; las células del estroma ocupan lugar secundario.¹⁴⁰

Diferencias sexuales y en la obesidad. La grasa total del cuerpo, su porcentaje y el número y tamaño de los adipocitos son mayores en mujeres que en hombres sanos, entre 10 y 18 años de edad.¹⁴¹

La distribución de la grasa en la obesidad es importante. Se ha visto así que después de una carga de glucosa por vía bucal la glucemia y la insulina plasmática son significativamente más elevadas en mujeres con obesidad predominante en la parte superior del cuerpo y el tamaño de los adipocitos es mayor.¹⁴² En ese tipo de obesidad existe, por lo tanto, menor tolerancia a los carbohidratos, mayor respuesta a la secreción de insulina estimulada por la glucosa y mayor capacidad para el almacenamiento de grasa.

Efecto de los hipoglucemiantes por vía bucal. La gliclazida y la glibenclamida no ejercen acciones de tipo insulínico en el tejido adiposo ni en el muscular estriado. No modifican la captación de glucosa ni la síntesis de glucógeno; no potencian los efectos fisioló-

gicos de la hormona; no son, en suma, sustitutos de la insulina.¹⁴³

Fijación de compuestos orgánicos de cloro en el tejido adiposo. Diversos compuestos orgánicos de cloro, entre los que se encuentran insecticidas y pesticidas, se fijan con cierta electividad en el tejido adiposo. Experimentalmente se ha visto que en el cobayo hacen ascender las lipoproteínas plasmáticas de baja densidad y en el tejido adiposo aumentan el contenido de triglicéridos, lo que también acontece en el hígado y en el riñón. Se estimula la conversión de glucosa a lípidos y se incrementa la lipólisis en el adiposo.¹⁴⁴

En personas que habían fallecido a consecuencia de cáncer en diferentes sitios del organismo se encontró mayor concentración de compuestos orgánicos de cloro en el tejido adiposo en relación a la existente en personas que murieron por otras causas.¹⁴⁵

5. Student, A.K.; Hsu, R.Y. y Lane, D.M.: *Induction of fatty acid synthetase synthesis in differentiating 3T3-L 1 preadipocytes*. J. Biol. Chem. 255: 474, 1980.
6. Weise, G.H.; Rosen, O.M. y Rubin, C.S.: *Regulation of fatty acid synthetase concentration and activity during adipocyte differentiation. Studies in 3T3 L1 cells*. J. Biol. Chem. 255: 4751, 1980.
7. Murray, T. y Russell, T.R.: *Acquisition of an insulin-sensitive activity of cyclic AMP phosphodiesterase (E. C 3, 1, 4 17) during adipocyte conversion of 3T3 L 2 cells*. Eur. J. Biochem 107: 217, 1980.
8. Lai, E.; Resen, D.M. y Rubin, C.S.: *Differentiation dependent expression of catecholamine-stimulated adenylate cyclase. Roles of the beta-receptor and GF protein in differentiating 3 T3 L 1 adipocytes*. J. Biol. Chem. 256: 12866, 1981.
9. Roncari, D.A.K.; Wang, H. y Desai, K.S.: *Cyclic AMP metabolism and lipolysis in cultured human adipocyte precursors*. Can. J. Biochem. 58: 201, 1980.
10. Coleman, R.A. y Bell, R.M.: *Selective changes in enzymes of the Sn-glycerol-3-phosphate and dihydroxi acetonephosphate pathways of triacylglycerol biosynthesis during differentiation of 3T3- L 1 preadipocytes*. J. Biol. Chem. 255: 7681, 1980.
11. Freytag, S.O. y Uter, M.F.: *Induction of pyruvate carboxylase (E. C 6, 4, 1, 1) apoenzyme and holoenzyme in 3T3-L 1 cells during differentiation*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 1321, 1980.
12. De Fernández, N. y Saggerson, D.: *Nonesterified fatty-acids oppose insulin activation of acetylcoenzyme A carboxylase in rat adipocytes incubation with glucose*. Int. J. Biochem. 11: 295, 1980.
13. Miller, R.E. y Carrino, D.A.: *An association between glutamine synthetase activity and adipocyte differentiation in cultured 3T3-L 1 cells*. Arch. Biochem. Biophys. 209: 486, 1981.
14. Miller, R. y Carrino, D.A.: *Dibutyl cyclic AMP decreases glutamine synthesis in cultured 3T3-L 1 adipocytes*. J. Biol. Chem. 255: 5490, 1980.
15. Bethell, D.R. y Pegg, A.E.: *Polyamines are needed for the differentiation of 3T3 L 1 fibroblasts into adipose cells*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 102: 272, 1981.
16. Livingston, J.N.; Gurny, P.A. y Lockwood, H.: *Insulin-like effects of polyamines in fat cells*. J. Biol. Chem. 252: 560, 1977.
17. Castellot, J.J.; Karnovsky, M.J. y Spiegelman, B.M.: *Potent stimulation of vascular endothelial cell growth by differentiated 3T3 adipocytes*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 6007, 1980.
18. Kuri-Harcuch, W. y Green, H.: *Suppression of the adipose conversion of T3 cells by acidified serum*. J. Cell. Physiol. 108: 455, 1981.
19. Chen, J.J. y London, I.M.: *Hemin enhances the differentiation of mouse T3 cells to adipocytes*. Cell 26: 117, 1981.
20. Negrel, R.; Grimaldi, P. y Ailhaud, G.: *Differentiation of ob 17 preadipocytes to adipocytes. Effects of prostaglandin F2 alfa and relationship to prostaglandin synthesis*. Biochim. Biophys. Acta 666: 15, 1981.
21. Keay, S. y Gorsberg, S.E.: *Interferon inhibits the conversion of 3T3-L 1 mouse fibroblastic into adipocytes*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4099, 1980.
22. Tavassoli, M.: *In vivo development of adipose tissue following implantation of lipid-depleted cultured adipocytes*. Exp. Cell. Res. 137: 56, 1982.
23. Crooke, M.J.; Allan, E.; Pattinson, N. y Sneyd, J.G.T.: *Formation of cyclic AMP from exogenous ATP by isolated hepatocytes and adipocytes*. Biochim. Biophys. Acta 631: 28, 1980.
24. Engfeldt, P.; Arner, P. y Ostman, J.L.: *Influence of adipocyte isolation by collagenase on phosphodiesterase activity and lipolysis in man*. J. Lipid. Res. 21: 443, 1980.
25. Begirt-Heick, N.: *Adenylate cyclase in lean and obese (ob/ob) mouse epididymal white adipocytes*. Can. J. Biochem. 58: 1033, 1980.

REFERENCIAS

1. Desnoyers, F.; Durand, C. y Vodovar, N.: *Adipose cells proliferation and renewal: electron microscopic and light microscopic histoautoradiographic study*. J. Biol. Cell 38: 202, 1980.
2. Sato, M.; Hiragun, A. y Mitsui, H.: *Preadipocytes possess cellular retinoid binding proteins and their differentiation is inhibited by retinoids*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 95: 1839, 1980.
3. Spiegelman, B.M. y Green, H.: *Control of specific proteins biosynthesis during the adipose conversion of 3T3 cells*. J. Biol. Chem. 255: 8811, 1980.
4. Spiegelman, B.M. y Green, H.: *Cyclic AMP-mediated control of lipogenic enzyme synthesis during adipose differentiation of 3T3 cells*. Cell 24: 503, 1980.

26. Begin-Heick, N.: *Differential response of adenylate cyclase to beta adrenergic agonists in white adipocyte membranes from lean and obese (ob/ob) mice.* Canad. J. Biochem. 59: 816, 1981.
27. Pecqufry, R. y Giudicelli, Y.: *Ontogenic development of alpha-adrenergic receptors and responsiveness in white adipocytes.* Biochem. J. 192: 947, 1981.
28. Pérez de García, B.; Rhoadas, A.R. y West, W.L.: *The response of cyclic AMP and cyclic GMP phosphodiesterases (EC 3, 1, 4, 17) to experimental diabetes.* Experientia (Basilea) 36: 824, 1980.
29. Engfeldt, P.; Arner, P.; Bolinder, J.; Wennlund, A. y Ostman, J.: *Phosphodiesterase activity in human subcutaneous adipose tissue in hyperthyroidism and hypothyroidism.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 54: 625, 1982.
30. Mukherjee, S.P. y Mukherjee, C.: *Role of sulfhydryl oxidation in adipocyte membrane surface in the response of adenylate cyclase (EC 4, 6, 11) to isoproterenol and glucagon.* Biochim. Biophys. Acta 677: 339, 1981.
31. Siegel, J. y Olefsky, J.M.: *Role of intracellular energy in insulin ability to activate 3-O-methylglucose transport by rat adipocytes.* Biochemistry 19: 2183, 1980.
32. Ludvigsen, C.; Jarrett, L. y McDonald, J.M.: *The characterization of catecholamine stimulation of glucose transport by rat adipocytes and isolated plasma membranes.* Endocrinology 106: 786, 1980.
33. Saskow, M. y Olefsky, J.M.: *Effect of a high carbohydrate diet on adipocyte glucose metabolism in spontaneously obese rats and insulin deficient diabetic rats.* Endocrinology 107: 2004, 1980.
34. Muller, M.J. y Seitz, H.J.: *In vivo glucose turnover in hypothyroid and hyperthyroid starved rat.* Pfluegers Arch. Eur. J. Physiol. 386: 47, 1980.
35. Foley, J.E.; Cushman, S.W. y Salans, L.B.: *Intracellular glucose concentration in small and large rat adipose cells.* Am. J. Physiol. 238: E180, 1980.
36. Chang, W.C. y Roth, G.S.: *Change in prostaglandin E 1 stimulation of glucose oxidation in rat adipocytes during maturation and aging.* Life Sci. 28: 623, 1981.
37. Black, B.Z.; Jarrett, L. y McDonald, J.M.: *Relationship between calcium ion transport and (calcium-magnesium)-ATPase activity in adipocyte endoplasmic reticulum.* Biochim. Biophys. Acta 596: 359, 1980.
38. Black, B.L.; McDonald, J.M. y Jarrett, L.: *Characterization of magnesium ATPase and (calcium-magnesium)-ATPase activity in adipocyte endoplasmic reticulum.* Biochem. Biophys. 199: 92, 1980.
39. Black, B.L. y McDonald, J.M.: *Regulation of endoplasmic reticulum calcium uptake of adipocytes by cytoplasmic calcium.* J. Biol. Chem. 256: 322, 1981.
40. Pershad Singh, H.A. y McDonald, J.M.: *A high affinity calcium-stimulated magnesium-dependent ATPase in rat adipocyte plasma membranes.* J. Biol. Chem. 255: 4087, 1980.
41. McDonald, J.M. y Jarrett, L.: *The effect of epinephrine on calcium handling by adipocyte plasma membranes, endoplasmic reticulum and mitochondria.* Endocrinology 107: 1105, 1980.
42. Postnov, Y.V.; Orlov, S.N. y Poludin, N.I.: *Alteration of intracellular calcium distribution in the adipose tissue of human patients with essential hypertension.* Pfluegers Arch. Eur. J. Physiol. 388: 89, 1980.
43. Postnov, Y.V. y Orlov, S.N.: *Evidence of altered calcium accumulation and calcium binding by the membranes of adipocytes in spontaneously hypertensive rats.* Pfluegers Arch. Eur. J. Physiol. 383: 85, 1980.
44. Schimmel, R.J.; Buhlinger, C.A. y Serio, R.: *Activation of cyclic AMP-dependent protein kinase and its relationship to cyclic AMP and Lipolysis in hamsters adipose tissue.* J. Lipid. Res. 21: 250, 1980.
45. Arner, P. y Ostman, J.: *Importance of the cyclic AMP concentration for the rate of lipolysis in human adipose tissue.* Clin. Sci. 59: 199, 1980.
46. Schimmel, R.J.; Serio, R.; Hsu, L. A. Y. y Firman-White, L.: *Inhibition of lipolysis in hamster adipocytes with selective adrenergic stimuli. Functional characterization of the alpha receptor.* Biochim. Biophys. Acta 630: 71, 1980.
47. Steinfelder, H.J. y Joost, H.G.: *In vitro effects of teophylline on insulin receptors in adipocytes. Correlation with the lipolytic action of the agent.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 104: 45, 1982.
48. Oschiry, Y. y Shapiro, B.: *Lipolytic activity in adipocytes cell fractions.* Biochim. Biophys. Acta 618: 293, 1980.
49. Ostman, J.; Arner, P.; Engfeldt, P. y Kager, L.: *Regional differences in the control of lipolysis in human adipose tissue.* Metab. Clin. Exp. 28: 1198, 1979.
50. Dax, E.M.; Partilla, J.S. y Gregerman, R.I.: *Mechanism of the age-related decrease of epinephrine-stimulated lipolysis in isolated rat adipocytes. Beta adrenergic receptor binding, adenylate cyclase activity and cyclic AMP accumulation.* J. Lipid Res. 22: 934, 1981.
51. Ruiz, G.; Sobrino, F. y Goberna, R.: *In vitro glucose reversal of the inhibitory effect of fasting on epinephrine induced lipolysis.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 98: 15, 1981.
52. Arner, P.; Engfeldt, P. y Ostman, J.: *Blood glucose control and lipolysis in diabetes mellitus.* Acta Med. Scand. 208: 297, 1980.
53. Stevens, J.; Atkinson, R.L. y Polti, S.L.: *Insulin-induced resistance on lipolysis in human adipocytes in human adipocytes in organ culture.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 51: 921, 1980.
54. Bukowiecki, L.; Lupien, J.; Follea, N.; Paradis, A.; Richard, D. y Leblanc, J.: *Mechanism of enhanced lipolysis in adipose tissue of exercise-trained rats.* Am. J. Physiol. 239: E422, 1981.
55. Shepherd, R.E.; Noble, E.G.; Klug, G.A. y Gollnick, P.: *Lipolysis and cyclic AMP accumulation in adipocytes in response to physical training.* J. Appl. Physiol. 50: 143, 1981.
56. Dax, E.M.; Partilla, J.S. y Gregerman, R.I.: *Increased sensitivity to epinephrine-stimulated lipolysis during starvation. Tighter coupling of the adenylate cyclase complex.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 101: 1186, 1981.
57. Bertrand, H.A.; Masoro, E.J. y Yu, B.P.: *Maintenance of glucagon-promoted lipolysis in adipocytes by food restriction.* Endocrinology 107: 591, 1980.
58. Yu, B.P.; Bertrand, H.A. y Masoro, E.J.: *Nutrition-aging influence of catecholamine promoted lipolysis.* Metab. Clin. Exp. 29: 438, 1980.
59. Schimmel, R. y McMahon, K.K.: *Inhibition of lipolysis and cyclic AMP accumulation by adenosine analogs in hamster epididymal adipocytes exposed to cholera toxin.* Biochim. Biophys. Acta 633: 237, 1980.
60. Schimmel, R.: *Interactions between catecholamines, methyl xanthines and adenosine in regulation of cyclic AMP accumulation in hamster adipocytes.* Biochim. Biophys. Acta 629: 83, 1980.
61. Puglisi, L.; Attaguile, G.; Ciapponi, M.G. y Gaselli, G.: *Prostaglandin T 2 formation by rat epididymal adipose tissue artery.* Pharmacol. Res. Commun. 13: 721, 1981.
62. Emile, J.B. y Rizack, M.A.: *In vitro cyclic AMP-mediated lipolytic activity of endorphins, enkephalins and nalaxone.* Life, Sci. 27: 135, 1980.
63. Turwiler, G.F.: *Effect of the oral hypoglycemic agent, pirogliride on lipolysis.* Biochem. Med. 22: 204, 1979.
64. Boriskina, G.M.; Gular, P.V. y Postnov, Y.V.: *Effect of the beta adrenoblocker propranolol on epinephrine stimulated lipolysis in the adipose tissue of genetically spontaneously hypertensive rats.* Byull. Eksp. Biol. Med. 88: 553, 1979.
65. Reznikova, M.B. y Postnov, Y.V.: *Increased sensitivity of adipose tissue of rats with spontaneous hypertension to ACTH activity. The role of calcium.* Byull. Eksp. Biol. Med. 88: 23, 1979.
66. Postnov, Y.V.; Orlov, S.N.; Reznikova, M.B. y Pokudin, N.I.: *Features of adipocyte sensitivity to lipolytic agents in spontaneously hypertensive rats. Possible role of altered intracellular calcium distribution.* Pfluegers Arch. Eur. J. Physiol. 384: 183, 1980.

67. Gustafson, K.; Kiessling, H.; y Boberg, J.: *Lipoprotein lipase activity in adipose tissue of spontaneously hyperlipidemic rats*. *Artery* 9: 394, 1981.
68. Taskinen, M.R.; Nikkila, E.A.; Kuosi, T. y Harno, K.: *Lipoprotein lipase activity and serum lipoproteins in untreated type 2 (insulin-independent) diabetes associated with obesity*. *Diabetologia*. 22: 26, 1982.
69. Taylor, K.G.; Holdsworth, G. y Galton, D.J.: *Lipoprotein lipase (EC 3, 1, 1, 3) in adipose tissue and plasma triglyceride clearance in patients with primary hypertriglyceridemia*. *Eur. J. Clin. Invest.* 10: 133, 1980.
70. Taskinen, M.R. y Nikkila, E.A.: *Lipoprotein lipase of adipose tissue and skeletal muscle in human obesity. Response to glucose and to semistarvation*. *Metab. Clin. Exp.* 30: 810, 1981.
71. Kawakami, M. y Cerami, A.: *Studies of endotoxin-induced decrease in lipoprotein lipase activity*. *J. Exp. Med.* 154: 631, 1981.
72. Taskinen, M.R.; Tulikoura, I.; Nikkila, A.E. y Ehnjalm, C.: *Effect of parenteral hyperalimentation on serum lipoproteins and on lipoprotein lipase activity of adipose tissue and skeletal muscle*. *Eur. J. Clin. Invest.* 11: 317, 1981.
73. Parkin, S.M.; Walker, K.; Ashby, P. y Robinson, D.S.: *Effects of glucose and insulin on the activation of lipoprotein lipase (EC 3, 1, 1, 3, 4) and on protein synthesis in rat adipose tissue*. *Biochem. J.* 188: 193, 1980.
74. Ashby, P. y Robinson, D.S.: *Effects of insulin, glucocorticoids and adrenaline on the activity of rat adipose tissue lipoprotein lipase (EC 3, 1, 1, 3, 4)*. *Biochem. J.* 188: 185, 1980.
75. Hasegawa, S.; Sato, K.; Hikami, Y. y Mizuno, T.: *Effect of estrogen on adipose tissue accumulation in chicks with reference to changes in its chemical composition and lipase activity*. *J. J. Zootech. Sci.* 51: 360, 1980.
76. Urana, J.Z.; Konency, M.K. y Raska, P.: *Lipoprotein lipase activity in adipose tissue in patients on dialysis treatment*. *Acta Univ. Palacki Olomuc Fac. Med.* 90: 205, 1979.
77. Ranson, J.; Garfinkel, A.S.; Nikazy, J.; Schotz, M.C. y Kurokawa, K.T.: *Metabolic studies of adipose tissue in acute uremia*. *Metab. Clin. Exp.* 30: 1165, 1981.
78. Bordeaux, B.M.; Giudicelli, Y.; Rebourcet, M.C.; Nordmann, J. y Nordmann, R.: *Influence of some gastrointestinal hormones on adipose tissue lipoprotein lipase activity in vitro. Evidence of a stimulatory effect of pancreozymin and gastrin*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 95: 212, 1980.
79. Taskinen, M.R.; Nikkila, E.A.; Rheunen, S. y Gordin, A.: *Effect of acute vigorous exercise on lipoprotein lipase activity of adipose tissue and skeletal muscle in physically active men*. *Artery* 6: 471, 1980.
80. Jamdar, S.C. y Osborne, L.J.: *Glycerolipid biosynthesis in rat adipose tissue. 7. Effect of age, site of adipose tissue and cell size*. *Biochim. Biophys. Acta* 665: 145, 1981.
81. Jamdar, S.C. y Osborne, L.J.: *Glycerolipid biosynthesis in rat adipose tissue. 8. Effect of obesity and cell size on carbon 14 labeled acetate incorporation into lipids*. *Lipids* 16: 830, 1981.
82. Kaplan, M.L. y Leveille, G.A.: *Development of lipogenesis and insulin sensitivity in tissues of the ob/ob mouse*. *Am. J. Physiol.* 240: E101, 1981.
83. Sugden, M.C.; Watts, D.L. y Marshall, C.E.: *Lipogenesis in response to an oral glucose load in fed and starved rats*. *Biosci. Rep.* 1: 469, 1980.
84. Awad, A.B.: *Effect of dietary lipids on composition and glucose utilization by rat adipose tissue*. *J. Nutr.* 111: 34, 1981.
85. Tove, S.B.; Hunter, S.W. y Butz, T.M.: *Stimulation of triacylglycerol synthesis by intracellular serum albumin*. *Arch. Biochem. Biophys.* 204: 600, 1980.
86. Lafontan, M.; Berlan, M.; Denard, Y. y Darnaud, J.: *The alpha adrenergic receptor in human adipose tissue. 2. Physiopathological significance*. *Rev. Fr. Endocrinol. Clin. Nutr. Metab.* 22: 53, 1981.
87. Berlan, M.; Carpené, C.; Lafontan, M. y Montastroc, P.: *The alpha adrenergic receptor in human adipose tissue. 1. Pharmacology and characterization*. *Rev. Fr. Endocrinol. Clin. Nutr. Metab.* 22: 43, 1981.
88. Cushman, S. y Wardzala, L.J.: *Potential mechanism of insulin action on glucose transport in the isolated rat adipose cell. Apparent translocation in intracellular transport systems to the plasma membrane*. *J. Biol. Chem.* 255: 4758, 1980.
89. Foley, J.E.; Laursen, A.L.; Sonne, O. y Gliemann, J.: *Insulin binding and hexose transport in rat adipocytes. relation to cell size*. *Arch. Intern. Med.* 19: 234, 1980.
90. Gommers, A. y Dehez-Delhayé, M.: *Effect of maturation and senescence on carbohydrate utilization and insulin responsiveness of rat adipose tissue*. *Acta Diabetol. Lat.* 16: 317, 1979.
91. Popp, D.A.; Kiechle, F.L.; Kotagal, N. y Jarett, L.: *Insulin stimulation on pyruvate dehydrogenase in an isolated plasma membrane-mitochondrial mixture occurs by activation of pyruvate dehydrogenase phosphatase*. *J. Biol. Chem.* 255: 1980.
92. Jarett, L.; Kiechle, F.S.; Popp, D.A.; Kotagal, N. y Gavin, J.R.: *Differences in the effect of insulin on the generation by adipocytes and IM-9 lymphocytes of a chemical mediator which stimulated the action of insulin on pyruvate dehydrogenase*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 96: 735, 1980.
93. Mukherjee, S.P.; Mukherjee, C. y Lynn, W.S.: *Activation of pyruvate dehydrogenase in rat adipocytes by concanavalin A. Evidence for insulin-like effect mediated by hydrogen peroxide*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 93: 36, 1980.
94. Mukherjee, S.P.: *Mediation of the antilipolytic and lipogenic effects of hydrogen peroxide*. *Biochem. Pharmacol.* 29: 1239, 1980.
95. Kikuchi, K. y Lerner, J.: *Independent control of selected insulin-sensitive cell membrane and intracellular functions. The linkage of cell membrane and intracellular events controlled by insulin. 2. The influence of glutathione and N-ethyl maleimide on insulin binding, membrane hexose transport and glycogen synthase synthesis*. *J. Mol. Cell Biochem.* 37: 117, 1981.
96. Oka, Y.; Anakuma, Y.; Kasuga, M.Y. y Kosaka, K.: *Effect of a high glucose diet on insulin binding and insulin action in rat adipocytes. A longitudinal study*. *Diabetologia* 19: 468, 1980.
97. Mukherjee, S.P.; Mukherjee, C.; Yeager, M.D. y Lynn, W.S.: *Stimulation of glucose transport and oxidation in adipocytes by fatty acids. Evidence for a regulatory role in the cellular response to insulin*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 94: 682, 1980.
98. Marshall, S. y Olefsky, J.M.: *Effects of insulin incubation on insulin binding, glucose transport and insulin degradation by isolated rat adipocytes. Evidence for hormone-induced desensitization at the receptor and postreceptor level*. *J. Clin. Invest.* 66: 763, 1980.
99. Pagano, G.; Cassader, M.; Dian, A.; Pisu, E.; Bozzo, C.; Ferrero, F. y Lenti, G.: *Insulin resistance in the aged. The role of the peripheral insulin receptors*. *Metab. Clin. Exp.* 30: 46, 1981.
100. Pagano, G.; Cassader, M.; Massobrio, M.; Bozzo, G. y Lenti, G.: *Insulin binding to human adipocytes during late pregnancy in healthy, obese and diabetic states*. *Horm. Metab. Res.* 12: 177, 1980.
101. Picon, L. y Levaucher, C.: *Thyroid hormones and adipose tissue development*. *J. Physiol. (Paris)* 75: 539, 1979.
102. García-Sainz, J.A. y Fain, J.N.: *Effect of adrenergic amines on phosphatidylinositol labeling and glycogen synthase activity in fat cells from euthyroid and hypothyroid rats*. *Mol. Pharmacol.* 18: 72, 1980.
103. Wennlund, A.; Arner, P. y Ostman, J.: *Changes in the effects of insulin on human adipose tissue metabolism in hyperthyroidism*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 53: 631, 1981.
104. Czech, M.P.; Malbon, C.C.; Kerman, K.; Gitomer, W. y Pilch, P.F.: *Effect of thyroid status on insulin action in rat adipocytes and skeletal muscle*. *J. Clin. Invest.* 66: 574, 1980.

105. Honeyman, T.W. y Goodman, H.M.: *Effects of growth hormone on glycogen metabolism in adipose tissue of hypophysectomized rats*. Am. J. Physiol. 238: E389, 1980.
106. Goodman, M.H. y Coiro, V.: *Induction of sensitivity to the insulin-like action of growth hormone in normal rat adipose tissue*. Endocrinology 108: 113, 1981.
107. Nyberg, G.; Sostrom, S.; Johanson, R., y Smith, V.: *Reduced glucose incorporation to triglycerides following chronic exposure of human fat cells to growth hormone*. Acta Endocrinol. 95: 129, 1980.
108. Murase, R.; Yamada, N. y Matsuzaki, F.: *The in vitro effect of growth hormone on adipose tissue lipoprotein lipase in rats*. Life Sci. 28: 199, 1981.
109. Fagin, K.D.; Lackey, S.L.; Reagan, C.R. y Di Girolamo, M.: *Specific binding of growth hormone by rat adipocytes*. Endocrinology 107: 608, 1980.
110. De Pirro, R.; Green, A.; Kao, M.Y.U. y Olefsky, J.M.: *Effects of prednisolone and dexamethasone in vivo and in vitro. Studies of insulin binding, deoxyglucose uptake and glucose oxidation in rat adipocytes*. Diabetologia 21: 149, 1981.
111. Grünfeld, C.; Baird, K.; Van Obberghen, E. y Kahn, C.R.: *Glucocorticoid-induced insulin resistance in vitro. Evidence for both receptor and post receptor defects*. Endocrinology 109: 1723, 1981.
112. Simpson, E.R.; Ackerman, G.E.; Smith, E.M. y Mendelson, C.R.: *Estrogen formation in stromal cells of adipose tissue of women. Induction by glucocorticosteroids*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78: 5690, 1981.
113. Chang, W.C.H. y Roth, G.S.: *In vitro biosynthesis of adipocyte proteins having the characteristics of glucocorticoid receptors*. Biochim. Biophys. Acta 632: 58, 1980.
114. Gray, J.M.; Dudley, S.D. y Wase, G.N.: *In vivo cell nuclear binding of tritium labeled 17 beta estradiol in rat adipose tissues*. Am. J. Physiol. 240: E43, 1981.
115. Gray, J.M. y Wade, G.N.: *Cytoplasmic estrogen, but no progesterin binding sites in male rat adipose tissues*. Am. J. Physiol. 239: E237, 1980.
116. Hasegawa, S.; Sato, K.; Hikami, Y. y Mizuno, T.: *Effects of estrogen to changes in triglyceride synthesis and fatty acid oxidation*. J. J. Zootech. Sci. 51: 673, 1980.
117. Hasegawa, S.; Sato, K.; Hikami, Y. y Mizuno, T.: *Effect of estrogen on the activities of lipogenic enzymes in chick adipose tissue*. J. J. Zootech. Sci. 52: 546, 1981.
118. Bobbioni, E.; Coscelli, C.; Capretti, L. y Butturini, U.: *Influence of hypothalamus on glucose utilization by adipose tissue of normal rats*. Horm. Metab. Res. 12: 194, 1980.
119. Takahashi, A. y Shimazu, T.: *Hypothalamic regulation of lipid metabolism in the rat. Effect of hypothalamic stimulation on lipolysis*. J. Auton. Nerv. Syst. 4: 206, 1981.
120. Lowell, B.B.; Wade, G.N.; Gray, J.M.; Gold, R.M. y Petruvalage, J.: *Adipose tissue lipoprotein lipase (EC 3, 1, 1, 3) activity in rats with obesity-inducing hypothalamic cuts*. Physiol. Behav. 25: 113, 1980.
121. Nuñez, A.A.; Gray, J.M. y Wade, G.N.: *Food intake and adipose tissue lipoprotein lipase activity after hypothalamic estradiol benzoate implantation in rats*. Physiol. Behav. 25: 595, 1980.
122. Himms-Hagen, J.; Dittmar, E. y Zaror-Behrens, G.: *Polypeptide turnover in brown adipose tissue mitochondria during acclimation of rats to cold*. Canad. J. Biochem. 58: 836, 1980.
123. Trayburn, P.: *Fatty acid synthesis in brown adipose tissue in relation to whole body synthesis in the cold acclimated, golden hamster*. Biochim. Biophys. Acta 620: 10, 1980.
124. Desautels, M. y Himms-Hagen, J.: *Parallel regression of cold-induced changes in ultrastructure, composition and properties of brown adipose tissue mitochondria during recovery of rats from acclimation to cold*. Canad. J. Biochem. 58: 1057, 1980.
125. Glick, Z.; Teague, R.J. y Bray, G.A.: *Brown adipose tissue. Thermogenic response increased by a single low protein, high carbohydrate meal*. Science 213: 1125, 1981.
126. Van Den Brandt, P.A. y Trayburn, P.: *Suppression of fatty acid synthesis in brown adipose tissue of mice fed diet rich in long-chain fatty acids*. Biochim. Biophys. Acta 665: 602, 1981.
127. Bukowiecki, L.; Follea, N.; Paradis, A. y Collet, A.: *Stereospecific stimulation of brown adipocyte respiration by catecholamines via beta 1 adrenergic receptors*. Am. J. Physiol. 238: E552, 1980.
128. Jessen, K.: *An assessment of human regulatory nonshivering thermogenesis*. Acta Anaesthesiol. Scand. 24: 138, 1980.
129. Perkins, M.N.; Rothwell, N.J.; Stock, M.J. y Stone, T.W.: *Activation of brown adipose tissue thermogenesis by the ventromedial hypothalamus*. Nature (London) 289: 401, 1981.
130. Assimacopoulos-Jeannet, F.; Giacobino, J.P.; Seydoux, J.; Girardier, L. y Jeanrenaud, B.: *Alterations of brown adipose tissue in genetically obese (ob/ob) mice. Studies of beta adrenergic receptors and fatty acid degradation*. Endocrinology 110: 439, 1982.
131. Seydoux, J.; Assimacopoulos-Jeannet, F.; Jeanrenaud, B. y Girardier, L.: *Alterations of brown adipose tissue in genetically obese (ob/ob) mice. 1. Demonstration of loss of metabolic response to nerve stimulation and catecholamines and its partial recovery after fasting or cold adaptation*. Endocrinology 110: 432, 1982.
132. Monti, M.P.; Nilsson-Ehle, P.; Sobris, R. y Wadso, I.: *Microcalorimetric measurements of production heat in isolated human adipocytes*. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 40: 581, 1980.
133. Llamas, R.: *Efectos de la triyodotironina (3, 3, 5 triyodo-L-tironina) sobre la captación de oxígeno y sobre la liberación de ácidos grasos en el tejido epididimal de la rata*. GAC. MED. MEX. 119: 352, 1983.
134. Mory, G.; Ricquier, D.; Pesquies, P. y Hemon, P.: *Effects of hypothyroidism on the brown adipose tissue of adult rats. Comparison with the effects of adaptation to cold*. J. Endocrinol. 91: 515, 1981.
135. Seydoux, J.; Giacobino, J.P.; Girardier, L.: *Impaired metabolic response to nerve stimulation in brown adipose tissue of hypothyroid rats*. Moll. Cell. Endocr. 25: 213, 1982.
136. Gommers, A.; Dehez-Delhay, M. y Caucheteux, D.: *Prolonged effects of training on adipose tissue glucose metabolism and insulin responsiveness in adult rats*. Diab. Metab. 7: 121, 1981.
137. Bulow, J.: *Human adipose tissue blood flow during prolonged exercise. 3. Effect of beta adrenergic blockade, nicotinic acid and glucose infusion*. Scand. J. Clin. Lab. 41: 415, 1980.
138. Sutherland, W.H.F.; Woodhouse, S.P. y Heyworth, M.R.: *Physical training and adipose tissue fatty acid composition in man*. Metab. Clin. Exp. 30: 839, 1981.
139. Sollevi, A. y Fredholm, B.B.: *Role of adenosine in adipose tissue circulation*. Acta Physiol. Scand. 112: 293, 1981.
140. Green, A. y Newsholme, E.A.: *Distribution of adenosine metabolizing enzymes between adipocyte and stromal-vascular cells of adipose tissue*. Biochim. Biophys. Acta 676: 122, 1981.
141. Cameron, W.C.; Knittle, J.L.; Roche, A.F. y Siervogel, R.M.: *Size and number of adipocytes and measures of body fat in boys and girls 10-18 years of age*. Am. J. Clin. Nutr. 34: 1791, 1981.
142. Kissebah, A.H.; Vydellingum, N.; Murray, R.; Evans, D.K.; Hartz, A.J.; Kalkhoff, R.K. y Adams, P.W.: *Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity*. J. Clin. Endocrinol. 54: 254, 1982.
143. Musbah, M.D. y Furman, B.L.: *In vitro metabolic effects of glíclazide and glíbenclamide in the rat*. J. Pharmacol. 32: 550, 1980.
144. Agarwal, N.; Sanyal, S.; Khuller, G.K.; Chakravarti, R.N. y Subrahmanyam, D.: *Acute exposure of Rhesus monkeys (Macaca mulatta) to dieldrin. Effect on lipid metabolism*. Toxicol. Appl. Pharmacol. 58: 100, 1981.
145. Unger, M. y Olsen, J.: *Organochlorine compounds in the adipose tissue of decreased people with and without cancer*. Environ. Res. 23: 257, 1980.