
Revisions

REGULACIÓN DEL METABOLISMO DEL TEJIDO ADIPOSO *

EMILIO HERRERA

INTRODUCCIÓN.— Las grasas constituyen la principal forma de reserva energética del organismo. Así, los tejidos que almacenan glucógeno han de retener una elevada proporción de agua (preferentemente en forma de líquido intracelular), por lo que no logran acumular más de 1 o 1,5 Cal/g de tejido fresco. Sin embargo, los tejidos que almacenan grasas (en su mayor parte, triglicéridos), necesitan muy poco líquido intracelular. Esto, unido al mayor valor calorífico de las grasas, les permite acumular hasta 8 Cal/g.¹

El acúmulo de grasas de un tejido constituye, sin embargo, un problema, yá que a diferencia de los carbohidratos y aminoácidos, la síntesis de ácidos grasos es irreversible. De hecho, los mamíferos somos incapaces de convertir grasas en carbohidratos o aminoácidos, y la grasa que se ha sintetizado y almacenado, únicamente puede ser utilizada para su oxidación y eliminación en forma de CO₂ y H₂O.

El tejido adiposo es el que más se ha especializado en el acúmulo de lípidos: su contenido en agua nunca llega a ser superior al 25 %, mientras que el contenido en grasas es superior al 90 % de su peso seco. La mayor parte de estas grasas (de un 90 al 98 % de ellas) son triglicéridos. Esto, unido a la gran masa del tejido adiposo, que llega a ser un 18 % del peso corporal en el hombre, hacen que este tejido represente la principal reserva energética del organismo.

Existen dos tipos de tejido adiposo bien definidos: el marrón y el blanco. Aunque el primero es más activo que el segundo desde el punto de vista metabólico, vamos a dedicar aquí nuestra atención en el blanco, ya que es mucho más abundante que el marrón en el adulto, y juega un papel más importante en el metabolismo general del individuo.

El tejido adiposo blanco está constituido por células esféricas formadas por una gran vacuola de grasas, rodeada de un citoplasma con elevada densidad de mitocondrias, y un núcleo bien diferenciado. Durante el primer cuarto de siglo, el tejido adiposo se consideraba como un tejido conectivo, en el que las «gotas» de grasa eran depositadas pasivamente. En el segundo

* () sió del día 23 d'octubre de 1980.

cuarto de siglo se demostró que el tejido adiposo se derivaba de células adiposas primitivas (los pre-adipocitos), que estaban inervadas por un gran número de fibras nerviosas y eran ampliamente irrigadas por capilares sanguíneos. Posteriormente se le reconoció una elevada actividad metabólica.

Desde el punto de vista cuantitativo, las principales vías metabólicas son las siguientes (fig. 1): lipogénesis y glicerogénesis, esterificación (para la síntesis de triglicéridos), lipólisis, y captación de los lípidos circulantes. Así pues, las grasas depositadas en el tejido adiposo proceden bien de su captación a partir de los triglicéridos de la sangre, que circulan en forma de lipoproteínas, o bien de su síntesis endógena, la cual comporta la lipogénesis propiamente dicha (transformación de sustratos en acil-CoA, pasando por acetil-CoA), la glicerogénesis (formación de la α -glicerol-P), y la esterificación. Vamos a revisar cada uno de estos procesos, haciendo especial énfasis en su regulación.

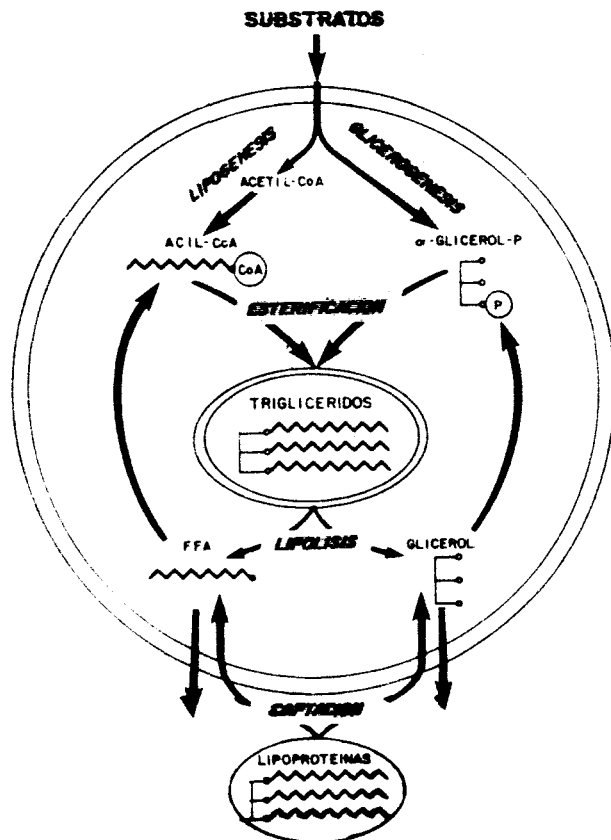


FIG. 1. — Esquema de las principales vías metabólicas en el tejido adiposo.

LIPOGÉNESIS Y GLICEROGÉNESIS. — Cuando se administra intravenosamente distintos sustratos radioactivos (piruvato, glicerol o glucosa- C^{14}), a ratas alimentadas, se puede determinar la cantidad de radioactividad que aparece, a los 30 minutos, en los dos tejidos más importantes desde el punto de vista de la lipogénesis, hígado y tejido adiposo. Como se observa en la figura 2, a partir de piruvato, el tejido adiposo forma más lípidos que el hígado, mientras que a partir de glicerol es al contrario, y a partir de glucosa, prácticamente la misma cantidad de radioactividad aparece en uno y en otro tejido. La proporción de lo que va a ácidos grasos y a glicerol de glicéridos también varía: a partir de piruvato, los lípidos en hígado son prácticamente todos glicerol de glicéridos, mientras que en tejido adiposo son ácidos grasos; a partir de glicerol, en hígado se forma la mitad ácidos y la otra mitad glicerol de glicéridos, pero en tejido adiposo la mayor parte corresponde a ácidos grasos; y a partir de glucosa, en ambos tejidos se forman preferentemente glicerol de glicéridos.

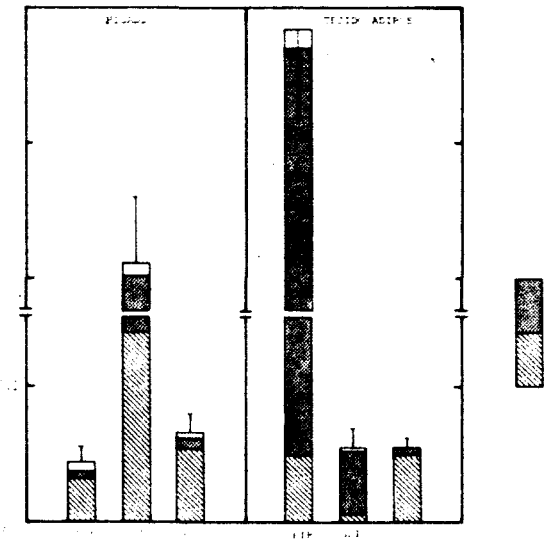


FIG. 2. — Aparición de radioactividad en lípidos del hígado y tejido adiposo blanco (epidídimo graso), a los 30 min de la administración intravenosa de distintos sustratos marcados con C^{14} , en la rata. FA = ácidos grasos (fatty acids); GG = glicerol de glicéridos; Pyr = piruvato-3- C^{14} ; Glyc = glicerol-U- C^{14} ; Glu = glucosa-U- C^{14} .

Así pues, es evidente que hay una especificidad de utilización de sustratos lipogénicos entre ambos tejidos. También, entre ambos, hay diferencias notables en cuanto a actividad de lipogénesis y control de la misma.

Esto se observa, por ejemplo, en la respuesta comparativa al ayuno en la rata entre la formación de ácidos grasos y glicerol de glicéridos en el hígado y el tejido adiposo.² En el hígado prácticamente no hay síntesis de ácidos grasos a partir de piruvato, y esto no cambia con el ayuno. Por el contrario, en tejido adiposo la síntesis de ácidos grasos es muy notable, y se inhibe intensamente con periodos cortos de ayuno. Sin embargo, la formación de glicerol de glicéridos aumenta en el hígado progresivamente con el ayuno, mientras que permanece inalterada en tejido adiposo.

No vamos a entrar a analizar exhaustivamente estos datos, ni siquiera intentar interpretarlos, pues se sale del propósito de la presente aportación. Sin embargo, de ellos queda patente la importancia del tejido adiposo como tejido lipogénico, en comparación con el propio hígado.

Lógicamente cabe pensar que la activa lipogénesis del tejido adiposo es consecuencia de la presencia en él de factores específicos que la estimulan. Independientemente de la disponibilidad de sustratos, uno de los factores que limitan el proceso es la asequibilidad de potencial reductor, en forma de NADPH, en el espacio extramitocondrial. De hecho, el NADPH es el coenzima reducido que utiliza el ácido graso sintetasa para su acción.³ Las fuentes principales de NADPH en dicho espacio en la célula son dos: la vía de las hexosas-monofosfato (a nivel de las reacciones catalizadas por la glucosa-6-P-deshidrogenasa y la 6-P-gluconato-deshidrogenasa), y el enzima málico (fig. 3). Precisamente, en nuestro laboratorio se ha demostrado⁴ que la actividad de la glucosa-6-P-deshidrogenasa es igual en tejido adiposo que en hígado, pero las actividades de las otras dos enzimas es muy superior en el primer tejido, lo cual indica una mayor capacidad del tejido adiposo para satisfacer las necesidades de NADPH en la síntesis de ácidos grasos.

Como se observa en la figura 3, el acoplamiento de las reacciones de la glucólisis y la síntesis de ácidos grasos, junto con la participación del enzima málico en la transhidrogenación del NADH derivado de la glucólisis en NADPH, requiere la entrada de piruvato al interior de la mitocondria. Esto obliga a reacciones alternativas, como la formación del citrato, que permitan la salida al exterior de la mitocondria de los productos inmediatos del metabolismo intramitocondrial del piruvato, el oxalacetato y el acetil-CoA. Se ha demostrado⁵ que, a diferencia de otros tejidos, el adiposo posee una piruvato carboxilasa extramitocondrial. Esta enzima cataliza la carboxilación del piruvato, transformándolo en oxalacetato. La presencia de esta enzima fuera de la mitocondria reduce el requerimiento del paso de piruvato por el interior de la mitocondria, de tal forma que el esquema de la figura 3, para el caso del tejido adiposo, puede ser modificado (figura 4) de una forma que justifica el que este tejido disfrute de esa activa lipogénesis. Así, mediante el acoplamiento de las reacciones de la piruvato carboxilasa, la malato deshidrogenasa y el enzima málico, el tejido adiposo cuenta con un ciclo directo de transhidrogenación de piridín-nucleótidos. De esta forma, el NADH derivado de la glucólisis transfiere su potencial reductor al NADP+

sin necesidad de la entrada del piruvato al interior de la mitocondria. Lógicamente esta vía es alternativa y, de hecho, en el tejido adiposo funcionan simultáneamente los dos mecanismos, garantizándose así un aporte suficiente de NADPH.

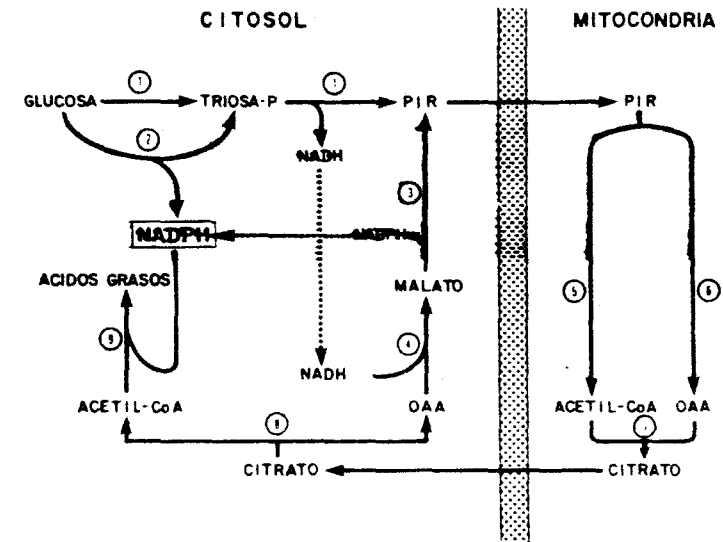


FIG. 3 — Esquema de la asequibilidad de NADPH para la síntesis de ácidos grasos en el citosol. (1) = Glucólisis; (2) = Vía de las hexosas monofosfato; (3) = Enzima málico; (4) = Malato deshidrogenasa; (5) = Piruvato deshidrogenasa; (6) = Piruvato carboxilasa; (7) = Citrato sintetasa; (8) = Enzima liberante de citrato (citrato liasa); (9) = Lipogénesis.

El indicado esquema metabólico concuerda con el papel de la glucosa en la lipogénesis del tejido adiposo. Realmente, hemos visto que la glucosa es un mal sustrato lipogénico en este tejido (fig. 2) ya que, al igual de lo que sucede en hígado, la mayor parte de la glucosa es utilizada para la formación de glicerol de glicéridos y no para la síntesis de ácidos grasos. De todas las maneras, es bien conocido que la glucosa favorece la lipogénesis. De hecho, en la figura 5 vemos cómo la síntesis de ácidos grasos a partir de muy distintos sustratos (piruvato, alanina, glutamato y glicerol) en adipocitos de rata aislados con colagenasa, e incubados *in vitro*,^{6,7} es estimulada muy activamente por la presencia de glucosa en el medio de incubación. Las incubaciones se realizan siempre durante 120 minutos, en presencia o en ausencia de concentraciones fisiológicas de glucosa (5 mM). La incorporación de todos los sustratos radioactivos utilizados a ácidos grasos fue estimulada significativamente por la presencia de glucosa en el medio (fig. 5).

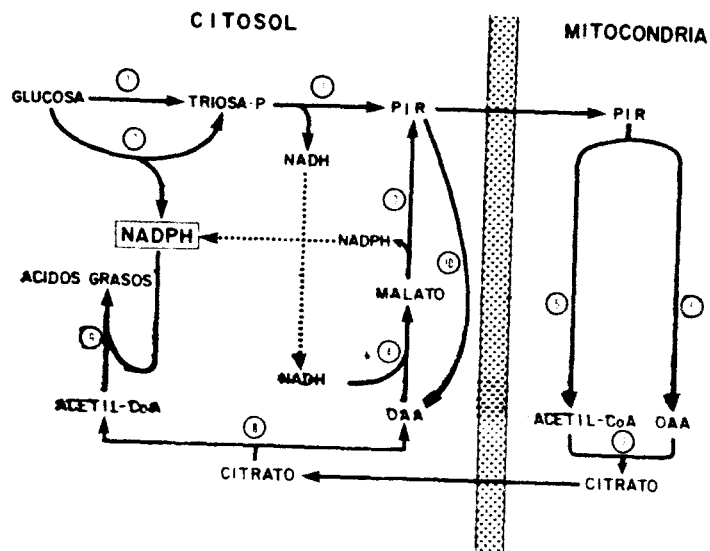


Fig. 4. — Dentro del esquema de la asequibilidad de NADPH para la síntesis de ácidos grasos en el citosol, se ha descrito (Ref. 5) la presencia específica en el adipocito de la piruvato carboxilasa extramitocondrial (reacción 10). Esto permite establecer un ciclo completo de transhidrogenación de piridinucleótidos en el citosol, sin necesidad de entrada del piruvato al interior de la mitocondria. Otros números de las reacciones o vías metabólicas, como en la figura 3.

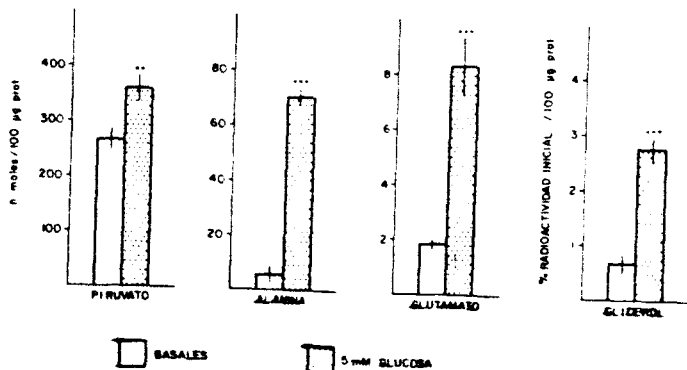


Fig. 5. — Efecto de la presencia de glucosa en el medio de incubación sobre la formación de ácidos grasos radioactivos por adipocitos de rata, aislados con colagenasa, e incubados *in vitro* durante 120 min. en presencia de piruvato ($U-C^{14}$), L-alanina ($U-C^{14}$), L-glutamato ($U-C^{14}$) o glicerol ($1-C^{14}$). Los detalles del protocolo experimental utilizado han sido descritos previamente (Ref. 6, 7).

Realmente, no sorprende el efecto estimulador de la glucosa sobre la lipogénesis, ya que, como se resume en la figura 6, la glucosa no solamente aporta sustratos y co-sustratos para ella (acetil-CoA y NADPH), sino también efectores de estimulación (F1, 6-dP y citrato). Además, el formarse una considerable proporción de glicerol de glicéridos a partir de glucosa, supone que la glucosa potencia la esterificación de los ácidos grasos para la síntesis de los glicéridos, con lo que disminuye la concentración intracelular de aquellos, evitando así el efecto inhibitorio de los mismos sobre la acetil-CoA carboxilasa y la ácido graso sintetasa.

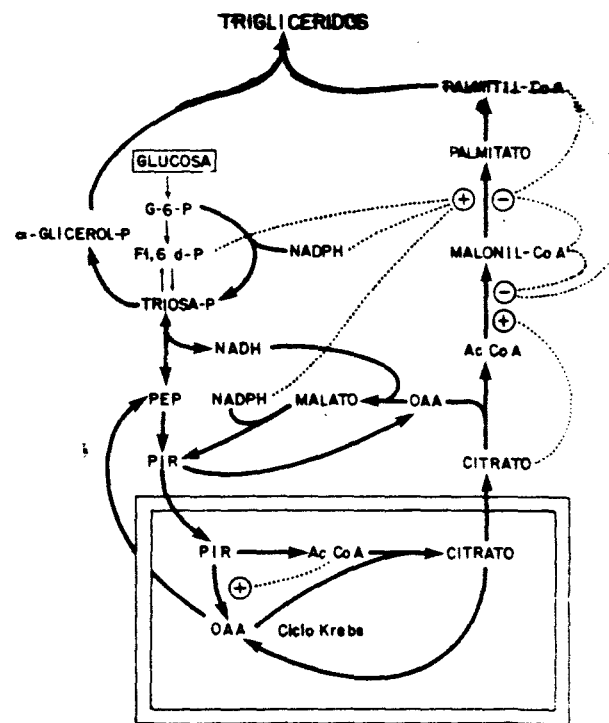


Fig. 6. — Papel de la glucosa en la lipogénesis. La glucosa aporta sustratos para la síntesis de ácidos grasos, pero, al mismo tiempo, actúa como un potente activador de esta vía metabólica. De hecho, por la metabolización de la glucosa se forman citrato y NADPH, que son activadores de la acetil-CoA carboxilasa y la ácido graso sintetasa, respectivamente. Al mismo tiempo, el alfa-glicerol-P formado a partir de glucosa, sirve como sustrato para la esterificación de los ácidos grasos en su forma activa (acil-CoA). De esta manera, facilitando la síntesis de triglicéridos, la glucosa produce una disminución de la concentración de los acil-CoA, evitando así la inhibición que éstos producen sobre los enzimas lipogénicos. Las líneas continuas corresponden a pasos o vías metabólicas y las de trazo a procesos de activación (+) o inhibición (-).

La lipogénesis está también modulada por las hormonas. La insulina es la hormona que más efectivamente activa la lipogénesis, pero como hemos descrito previamente,^{8,9} los efectos de la insulina sobre la síntesis de ácidos grasos por tejido adiposo incubado «in vitro» son mucho menores en ausencia que en presencia de glucosa. Así pues, parece ser que la insulina activa la lipogénesis de forma secundaria a su efecto estimulador sobre la metabolización de glucosa por el adipocito.

ESTERIFICACIÓN. — La esterificación es la formación de glicéridos (preferentemente, triglicéridos), a partir de las formas activas de los ácidos grasos libres y el glicerol), es decir, de acil-CoA y alfa-glicerol-P.

La esterificación tiene lugar en el retículo endoplásmico de la célula.¹⁰ Está catalizada por unas transacilasas (o acil-transferasas), cuya especificidad parece depender no sólo el sustrato principal del proceso (alfa-glicerol-P, lisofosfatidato o diglicérido), sino también la naturaleza del ácido graso.^{11,12} De hecho, se ha propuesto¹² que la especificidad de estas enzimas juega un papel fundamental en el control de la distribución asimétrica que existe entre los ácidos grasos de los triglicéridos en el tejido adiposo.¹³ Esta especificidad, por ejemplo, explica la tendencia a la incorporación preferentemente de residuos insaturados al carbono beta del alfa-glicerol-P.

Cuando se estudia el proceso de la biosíntesis de los triglicéridos a partir de sustratos marcados, en homogenados de tejido adiposo libres de células, el grupo de Venon¹² ha demostrado que además de los productos finales (triglicéridos), se llega a acumular una cierta cantidad de alfa-beta-diglicérido. La enzima que lo forma es una fosfatidato fosfatasa (o fosfatidato-fosfohidrolasa), y la reacción que cataliza es limitante del proceso de biosíntesis de triglicéridos en tejido adiposo. De hecho, se ha demostrado que la enzima es inhibida por los ácidos grasos saturados (palmitato y estearato), lo que garantiza el que en las moléculas de triglicéridos aparezcan preferentemente radicales acilados no-saturados.

La asequibilidad de los sustratos para la esterificación puede también controlar el proceso. Los acil-CoA proceden, bien de la lipogénesis dentro del propio tejido, bien de los ácidos grasos que son liberados en la lipólisis «reutilizados», o bien de los ácidos grasos libres liberados en la hidrólisis de las lipoproteínas circulantes. Lógicamente, la participación relativa de cada uno de estos procesos depende de la situación del individuo. En cualquier caso, esos FFA son activados por una tioquinasa, que utiliza CoA como co-sustrato e hidroliza una molécula de ATP, formando AMP y PPi (Fig. 7). Este acil-CoA formado, es utilizado preferentemente en tejido adiposo para la esterificación, pero recientemente se ha demostrado que en este tejido también tiene lugar una activa oxidación de ácidos grasos,¹⁴ habiéndose sugerido que ambas vías (esterificación y beta-oxidación) compiten por un precursor intracelular común, que es posiblemente el acil-CoA extramitochondrial. En la figura 7 se pone de manifiesto esta competitividad, de tal

forma que si la transformación de acil-CoA en acil-carnitina y posteriormente entrada a la mitocondria para la β -oxidación está activada, la utilización del mismo sustrato (acil-CoA) para la síntesis de los glicéridos estará inhibida, y viceversa.

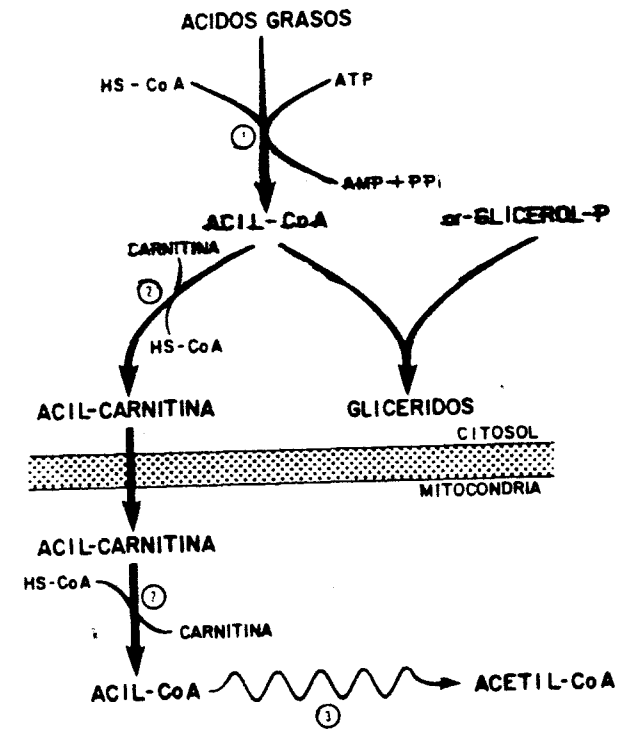


Fig. 7. — Formación de los acil-CoA a partir de los ácidos grasos, por la reacción catalizada por la tioquinasa (reacción 1). Existe una competencia entre la utilización de los acil-CoA para su esterificación con el alfa-glicerol-P, en la síntesis de los glicéridos, y la entrada de aquéllos al interior de la mitocondria a través del sistema catalizado por la acil-carnitina transferasa (reacciones 2). Por este último procedimiento, los ácidos grasos llegan a ser oxidados en la mitocondria a través de la betaoxidación (3).

El otro sustrato de la esterificación, el alfa-glicerol-P, procede del metabolismo de la glucosa, de la glicérogenénesis (lactato o piruvato) o de la fosforilación directa del glicerol. Durante muchos años se ha venido considerando que el tejido adiposo carecía de gliceroquinasa, y por tanto, de la capacidad para fosforilar directamente el glicerol. Sin embargo, mediante experimentos «in vitro», e «in vivo» (con ratas hepatectomizadas e intactas), nosotros hemos demostrado en numerosas situaciones experimentales, que

el tejido adiposo metaboliza el glicerol directamente a CO_2 , glicerol de glicéridos, e incluso a ácidos grasos.^{8, 9, 15, 19} Para realizar estas transformaciones, el glicerol ha de fosforilarse por acción de la glicerocinasa, por lo que se puede concluir que la actividad de la enzima, aunque baja, está presente en el tejido.

LIPOLISIS. — Denominamos lipólisis a la hidrólisis de triglicéridos en ácidos grasos libres y glicerol. Esta vía es enormemente activa en tejido adiposo, y se ha demostrado, mediante diferencias arterio-venosas, que este tejido es la principal fuente de ácidos grasos libres en la circulación.

La lipólisis es activada con el ayuno y las denominadas «hormonas lipolíticas» (tales como las catecolaminas, el ACTH y el glucagón). Tanto una como la otra estimulación se realiza por acción sobre la «lipasa sensible a las hormonas».²⁰ Esta enzima se ha demostrado, a su vez, estar constituida por tres:²¹ la lipasa de triglicéridos, la de diglicéridos y la de monoglicéridos. De ellas, la primera es la limitante del proceso, por tener la V_{max} más baja y por tener una constante de equilibrio totalmente desplazada a la derecha. El mecanismo por el que las hormonas activan a esta lipasa está mediado por el sistema adenilciclasa-proteínaquinasa, que a su vez cataliza la fosforilación de la enzima, pasando a su forma activa.

La insulina inhibe la lipólisis, pero especialmente inhibe la lipólisis activada por las hormonas lipolíticas (sobre todo, por la epinefrina).^{8, 9} Aunque el mecanismo por el que se ha propuesto este efecto es por descenso en los niveles de AMPc, hay datos contradictorios en la bibliografía, y no está bien establecido. Puesto que la lipólisis se determina en función de la producción «in vitro» de FFA y/o glicerol, podría ser que, al menos en parte, la insulina no actuara inhibiendo la lipólisis, sino evitando la liberación de FFA y/o glicerol del adipocito por un aumento de la actividad de «reciclaje» (reesterificación) de estos compuestos dentro de la célula.

CAPTACIÓN DE GRASAS EN TEJIDO ADIPOSEO. — Además de la síntesis endógena, la otra fuente de las grasas acumuladas en tejido adiposo son los triglicéridos de la sangre. La captación es específica para los triglicéridos que llegan al tejido adiposo en forma de lipoproteínas, ya que cuando se incuban preparaciones de tejido adiposo «in vitro» en presencia de emulsiones artificiales de triglicéridos, no se captan, a diferencia de lo que ocurre cuando las incubaciones se realizan con triglicéridos incorporados a lipoproteínas.²²

La enzima que cataliza la hidrólisis de esos triglicéridos para ser captados por el adipocito es la lipoproteína-lipasa.^{23, 24} La actividad de esta enzima varía en los tejidos en función de su capacidad para captar los triglicéridos circulantes. Así, por ejemplo, disminuye progresivamente en tejido adiposo durante la gestación,^{25, 26} lo cual coincide con la disminuida utilización de triglicéridos por el tejido adiposo de la madre;²⁷ sin embargo, aumenta intensamente en la glándula mamaria al final de la preñez,²⁸ cuando dicha

glándula está captando los triglicéridos circulantes para la fabricación de leche.

Esta enzima es de síntesis intracelular pero, en tejido adiposo, es transferida a la luz del endotelio de los capilares, donde se sitúa para realizar su acción. En el proceso de transferencia el enzima pasa a una forma «funcional» o activa.²⁹ Se han propuesto posibles interconversiones de la enzima,²⁹ de manera que la forma *a* sería un polímero activo de la forma *b*, la cual se intercambia, a su vez, con la forma *b'*, que es fosforilada. Estas interconversiones parecen estar moduladas por hormonas, de manera que la insulina facilita la formación de la forma *b*, mientras que la epinefrina permite su fosforilación (dependiente de AMPc), pasando a *b'*.

Una vez la enzima llega a la membrana de la célula endotelial, queda enclavada en ella, unida a la misma por una glicoproteína del tipo del heparan-sulfato, o la propia heparina. De esta forma, el sustrato llega a ser «secuestrado» por la enzima, que realiza así su función catalítica.³⁰

Como hemos indicado, la acción de la enzima se realiza sobre los triglicéridos de las lipoproteínas. Estos triglicéridos no están en la parte exterior de la partícula, sino en su parte central. Mediante experimentos «in vitro» nosotros hemos observado que cuando las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) se incuban en presencia de trozos de tejido adiposo y heparina (situación en que la actividad de la enzima es máxima), dichas VLDL aparecen al microscopio electrónico con «agujeros».³¹ Realmente presentan una forma aplanada y membranosa, que podría deberse al desplazamiento y ordenación de los FFA liberados, hacia la superficie.

Como resultado de la acción de esta enzima, los productos de la reacción (ácidos grasos libres y glicerol), son captados y metabolizados por la célula adiposa, realizándose de esta forma el depósito de grasas.²²

Las propiedades de la lipoproteína lipasa son distintas a las de la lipasa dependiente de hormonas, y su control fisiológico es opuesto entre ambas.²¹ Así, mientras que la actividad de la lipoproteína lipasa es alta cuando el individuo está alimentado y con el tratamiento con insulina, la lipasa dependiente de hormonas aumenta en ayunas y con las hormonas lipolíticas. Por tanto, mientras que la primera (LPL) es anabólica, la segunda es netamente catabólica. Lógicamente, el balance entre ambas va a determinar el que se acumulen las grasas circulantes en el tejido adiposo, o el que se movilicen.

CONSIDERACIONES FINALES. — Una vez revisado el control de las principales vías metabólicas del tejido adiposo, conviene terminar dedicando brevemente atención a un aspecto fundamental en la actividad metabólica global del tejido, como es su *compartimentación*. A pesar de la simple estructura del adipocito, se ha demostrado que los ácidos grasos captados del exterior son esterificados sin mezclarse con el «pool» intracelular de ácidos grasos.³² Los glicéridos también están en, al menos, dos «pools» distintos: uno, pequeño y reactivo, que se equilibra rápidamente con los lípidos del

plasma, y otro mayor, que cambia muy lentamente con variaciones en la composición de los lípidos circulantes. Los lípidos recién sintetizados, se incorporan rápidamente al primer «pool», y después son transferidos lentamente al segundo. A su vez, los lípidos de este primer «pool» son liberados preferentemente y así los triglicéridos recién sintetizados son los que más fácilmente se movilizan.³³ De todas formas, la localización intracelular de estos «pools» no está aún establecida.

Los aspectos que hemos discutido aquí constituyen solamente una parte del conocimiento sobre la regulación del metabolismo del tejido adiposo. Quedan sin tocar temas como: a) Diferencias de actividad metabólica en los tejidos adiposo de distintas procedencias, dentro del mismo individuo; b) Cambios metabólicos en el tejido adiposo en situaciones patológicas (obesidad, hiperlipoproteinemias, diabetes, etc.); c) Relaciones del metabolismo del tejido adiposo con el de otros tejidos; d) Variaciones de sensibilidad del metabolismo del adipocito con el tamaño celular y la edad; e) Metabolismo del tejido adiposo marrón y su regulación.

Cada uno de estos temas constituye un nuevo capítulo en el conocimiento del metabolismo del tejido adiposo, y su desarrollo se sale del propósito del presente trabajo. De todas las maneras, queda patente el que, a pesar de que la célula adiposa es casi una gota de grasa, posee una rica gama de vías metabólicas cuya regulación es considerablemente compleja y requiere un mayor estudio y aporte experimental para su completo conocimiento.

AGRADECIMIENTOS. — Los datos presentados en las figuras 2 y 5 corresponden a una recopilación de resultados obtenidos con la colaboración de los doctores J. BELLIDO y M. LLOBERA, y la señorita A. MUNIESA, que ya han sido publicados (referencias 2, 6 y 7). Las figuras y gráficas han sido dibujadas por P. M. CARNERO y A. AGUILAR. A todos ellos deseo expresarles mi agradecimiento más sincero.

BIBLIOGRAFIA

1. CAHILL, Jr., G. F.: «Treatment and Management of Obesity», C. A. Bray & J. E. Bethune, eds., p. 3, Harper & Row Publ., Londres, 1974.
2. MUNIESA, A., LLOBERA, M., HERRERA, E.: *Horm. Metab. Res.* 11, 572, 1979.
3. PLATE, C. A., JOSHI, V. C., SEDGWICK, B., WAKIL, S. J.: *J. Biol. Chem.* 243, 5439, 1968.
4. MAMPEL, T., HERRERA, E.: sin publicar.
5. BALLARD, F. J., HANSON, R. W.: *J. Lipid Res.* 8, 73, 1967.
6. BELLIDO, J., HERRERA, E.: *Rev. Esp. Fisiol.* 34, 429, 1978.
7. BELLIDO, J., HERRERA, E.: *Rev. Esp. Fisiol.* 34, 437, 1978.
8. DOMÍNGUEZ, M. C., HERRERA, E.: *Horm. Metab. Res.* 8, 33, 1976.
9. DOMÍNGUEZ, M. C., HERRERA, E.: *Biochem. J.* 158, 183, 1976.
10. HÜBSCHER, G.: En «Lipid Metabolism», Wakil, J. J., ed., p. 279, Academic Press, N. Y., 1970.
11. STOKES, G. B., POTYAT, L. W., TOVE, S. B.: *Biochim. Biophys. Acta* 380, 245, 1975.
12. CHRISTIE, W. W., HUNTER, M. L., VERNON, R. G.: *Biochem. J.* 159, 571, 1976.
13. BROCKNERHOFF, H.: *J. Lipid Res.*, 6, 10, 1965.

14. HARPER, R. D., SAGGERSON, E. D.: *J. Lipid Res.*, 17, 516, 1976.
15. HERRERA, E., AYANZ, A.: *Lipid Res.*, 13, 802, 1972.
16. HERRERA, E.: *Rev. Esp. Fisiol.*, 29, 155, 1973.
17. CHAVES, J. M., HERRERA, E.: *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 85, 1299, 1978.
18. CHAVES, J. M., HERRERA, E.: *Biol. Neonate*, 38, 139, 1980.
19. CARMANU, S., HERRERA, E.: *Arch. Intl. Physiol. Biochem.*, 88, 255, 1980.
20. BELFRAGE, P., FREDRIKSON, G., NILSSON, N. O., STRALFORS, P., en «Obesity Aspects: Cellulaires et Moleculaires», Aislaud, G., ed., p. 161, Inserm, Paris, 1979.
21. SHAPIRO, B., en «Lipid Metabolism in Mammals», vol. 1, F. Snyder, ed., Plenum Press, N. Y., y Londres, p. 287, 1977.
22. LASUNCIÓN, M. A.: Tesis doctoral, Universidad de Barcelona, 1979.
23. SMITH, L. C., POWNALL, H. J., GOTTO, Jr., A. M.: *Ann. Rev. Biochem.* 47, 751, 1978.
24. NILSSON-EHLE, P., GARFINKEL, A. S., SCHOTZ, M. C.: *Ann. Rev. Biochem.*, 49, 667, 1980.
25. OTWAY, S., ROBINSON, D. S.: *Biochem. J.*, 106, 677, 1968.
26. LLOBERA, M., MONTES, A., HERRERA, E.: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 91, 272, 1979.
27. LASUNCIÓN, M. A., HERRERA, E.: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 105, 115, 1981.
28. LLOBERA, M., GASCA, C., HERRERA, E.: *I Cong. Luso-Español de Bioquímica*, 195, 1980.
29. ROBINSON, D. S., CRYER, A., DAVIES, P.: *Proc. Nutr. Soc.*, 34, 211, 1975.
30. OLIVECRONA, T., BENGTSSON, G., HÖÖK, M., LINDAHL, U., en «Lipoprotein Metabolism», H. Greten, ed., Springer-Verlag, Berlin, p. 13, 1975.
31. LASUNCIÓN, M. A., LLOBERA, M., HERRERA, E.: *Arch. Intl. Physiol. and Biochem.*, en prensa.
32. DOLE, V. P.: *J. Biol. Chem.*, 236, 3121, 1961.
33. ANGEL, A., DESAL, K. S., HALPERIN, M. L.: *J. Lipid Res.*, 12, 104, 1971.

*Càtedra de Fisiologia General, Facultat de Biologia
Universitat de Barcelona.
Departamento de Investigación,
Centro Ramón y Cajal, Madrid*