

# Adipogenesis, osasunaren etsai ala lagun?

(Adipogenesis and health, friend or foe?)

Jenifer Trepiana, Saioa Gómez-Zorita\*, Iñaki Milton-Laskibar,  
María Puy Portillo

Farmazia eta Elikagaien Zientziak Saila. Farmazia Fakultatea,  
Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Vitoria-Gasteiz  
Bioaraba Osasunaren ikerketa zentroa, Vitoria-Gasteiz  
CIBERObn, Carlos III Osasun Institutua. Madril

**LABURPENA:** Gantz-ehun zuria (GEZ) gorputzeko energia-biltegia da eta adipozito izena duten zelulez osaturik dago. Giza gorputzean duen kokalekuaren arabera, larruazalpeko GEZ (LGEZ) eta erraietako GEZ (EGEZ) bereizten dira. Adipozitoi dagokienez, EGEZko adipozitoak LGEZkoak baino aktiboagoak dira metabolikoki; azken horiek, berriz, tamaina handiagoa eta lipidoak hartzeko gaitasun handiagoa dute. Obesitateak GEZren hazkunde edo hedapena eragiten du, bi modutan: adipozitoen kopurua edo tamaina handituz (hiperplasia eta hipertrofia, hurrenez hurren). GEZn gertatzen diren aldaketa horiek, ehun honen funtzionamendu egokian eragin dezakete. Horrela, hipertrofia bidez gertatzen den GEZren hedapena obesitatearekin eta hari lotutako gaixotasun metabolikoekin erlazionatzen da. Adipozitoen hipertrofiak eta hiperplasiak obesitatearekin lotutako komorbiditateetan duten garrantziaz jabetzeko, «metabolikoki osasuntsuak diren obesuak» eta «argal faltsuak» terminoak aipatu behar dira. Lehenengoen kasuan, obesitateaz gain ez da gainerako asaldura metabolikorik izango. Bigarrenengoen kasuan, berriz, pisu egokia izan arren zitokina hantura-eragileen maila handiagoak izaten dituzte odolean. Etorikizunari begira, argi geratzen da pertsona obesoen gantz-gordailuen hedapena ezaugarritu eta «metabolikoki osasuntsuak diren obesuak» zein «argal faltsuak» identifikatzea ahalbidetuko duten ikerketa gehiagoren beharra.

**HITZ GAKOAK:** hipertrofia, hiperplasia, adipogenesis, gantz-ehuna, obesitatea.

**ABSTRACT:** *The white adipose tissue (WAT), which is made up of adipocytes, is the main energy storage in the body. Depending on its distribution within the body, subcutaneous WAT (SWAT) and visceral WAT (VWAT) can be differentiated. With regard to adipocytes, those in the VWAT are metabolically more active than those from the SWAT, which tend to be bigger and have greater capacity to bind lipids. Obesity induces WAT expansion in two ways: increasing the amount of adipocytes, or increasing their size (hyperplasia and hypertrophy, respectively). These changes can affect the adequate functioning of this tissue. In this context, the WAT expansion driven by hypertrophy tend to be associated with obesity and related metabolic alterations. In order to highlight the importance of adipocyte hyperplasia and hypertrophy in the development of obesity related comorbidities, the terms «metabolically healthy obese» and «false slim» have been proposed. The first one refers to those subjects who don't present metabolic alterations other than obesity itself. By contrast, the latter tend to have higher pro-inflammatory cytokine blood levels even though their body weight is normal. Altogether, it is clear the necessity of more research devoted to characterizing both, the expansion of adipose tissue in obese subjects and methods to identify «metabolically healthy obese» and «false slim» subjects.*

**KEYWORDS:** *hypertrophy, hyperplasia, adipogenesis, adipose tissue, obesity.*

\* **Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** Saioa Gómez-Zorita. Farmazia eta Elikagaien Zientziak Saila. Farmazia Fakultatea. Unibertsitate Pasealekua, 7 (01006 Vitoria-Gasteiz). – [saioa.gomez@ehu.eus](mailto:saioa.gomez@ehu.eus) – <https://orcid.org/0000-0002-6110-6605>.

**Nola aipatu / How to cite:** Trepiana, Jenifer; Gómez-Zorita, Saioa; Milton-Laskibar, Iñaki; Puy Portillo, María (2021). «Adipogenesis, osasunaren etsai ala lagun?»; *Ekaia*, 39, 2021, 11-21. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.21682>).

Jasoa: 2020, apirilak 27; Onartua: 2020, abuztuak 29.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2021 UPV/EHU



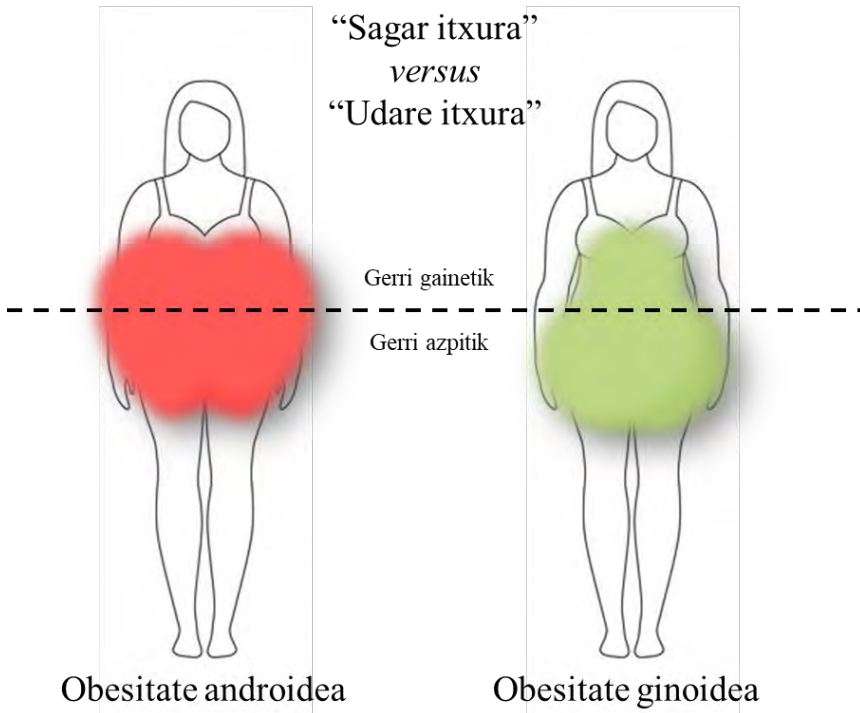
Obra hau Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentziapean dago

## 1. SARRERA

Osasunaren Mundu Erakundearen (OME) arabera, obesitatea osasunerako kaltegarria izan daitekeen gehiegizko edo ezohiko gantz-metaketa bezala definitzen da [1]. Pertsona batek obesitatea duen jakiteko, gorputz-masaren indizea (GMI) da gehien erabiltzen den erreminta. Bestalde, gorputz-gantza ere erabil daiteke obesitatea diagnostikatzeko irizpide gisa, zeina pisua eta altuera erabiltzea baino irizpide egokiagoa baita. Oro har, % 30 eta % 25etik beherako gorputz-gantzen ehunekoak egokitzen jotzen dira emakume eta gizonetan, hurrenez hurren [2]. Balio horietatik gora, berriz, obesitatea dagoela jotzen da. Nahiz eta obesitatearekin lotura duten osasun-asaldurak ondo ezagutzen diren, gorputz-pisu egokia izatea ez da beti osasuntsu egotearen sinonimo izango. Izan ere, gorputz-pisua eta osasun metabolikoaren arteko erlazioa ez da banako guztietan aplikagarria izango.

Gantz-ehun zuriaren (GEZ) funtzio nagusia organismoaren energia-biltegia (triglicerido eran) izatea da. Ehun hau osatzen duten zelula nagusiak adipozitoak dira, zeinak gantz-metaketa espezializaturik baitaude. Nahiz eta adipozitoak izan gantz-ehunaren osagai nagusiak, han aurkituko ditugu zelula amak, aurre-adipozitoak, zelula endotelialak eta sistema immunologikoko zelulak (makrofagoak adibidez) ere. Giza gorputzean duen kokalekuaren arabera, berriz, GEZri izen ezberdinak ematen zaizkio. Honela, larruazalpean dagoen GEZri larruazalpeko GEZ (LGEZ) deitzen zaio, eta epiploi (sabeleko organoak lotzen dituen peritoneoaren tolesa); heste edo giltzurrunen inguruan dagoenak, berriz, erraietako GEZ (EGEZ) izena hartzen du.

Pertsona bakoitzaren kasuan gorputz-gantzaren banaketa ezberdina izango da: hainbat faktorek baldintzatuko dute hori. Oro har, adinarekin, larruazalpeko gantzaren ehunekoa murriztu egiten da errai inguruko gantzaren ehunekoarekin alderatuta, zeinak handiagotzeko joera baitu [3]. Beraz, adinarekin batera gorputz-gantzaren banaketa aldatu egiten da. Gainera, dimorfismo sexuala ere gertatzen da: emakumeen aldean, gizonezkoek errai inguruan gantz gehiago metatzeko joera dute, itxura androide bat hartuz (sagar itxura). Emakumeek, berriz, gantza larruazalpean metatzen dute nagusiki, forma ginoide bat hartuz (udare itxura) (1. irudia). Obesitate motaren sailkapena egiteko, gerri-aldaka indizea da nagusiki erabiltzen den erreminta. Indize hori, pertsona baten gerriaren eta aldakaren zirkunferentzien arteko zatiketa eginez kalkulatzen da. Oro har, obesitate androidea dagoela onartuko da gerri-aldaka indizearen balioak 1 eta 0.85 baino handiagoak direnean gizon eta emakumeetan, hurrenez hurren. Bestalde, faktore genetikoen ere eragina dute gorputz-gantzaren banaketan [4, 5]. Hori horrela, asiarrak kaukasiarrak baino EGEZ gehiago dute, eta kaukasiarrak, berriz, afroamerikarrek baino gehiago [6].



**1. irudia.** Gantzaren banaketa obesitate androidean eta ginoidean.

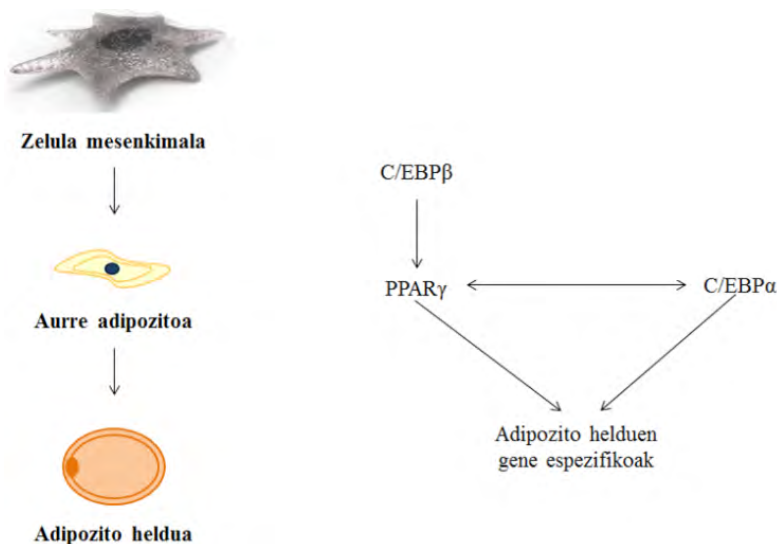
Bestetik, gorputzean duen kokalekuaren arabera GEZk ezaugarri ezberdinak ditu. Esaterako, LGEZrekin alderatuta, EGEZk irrigazio eta inerbazio handiagoak ditu, baita zelula immune eta hantura-eragileen eduki handiagoak ere. Adipozitoei dagokienez, EGEZko adipozitoak metabolikoki aktiboagoak dira eta ahalmen lipolitiko altuagoa ere badute. Gainera, EGEZko adipozitoek intsulinarekiko sentikortasun baxuagoa izateaz gain, LGEZko adipozitoek baino lipoproteina lipasa jarduera txikiagoa ere erakusten dute [7]. Aitzitik, LGEZko adipozitoak EGEZkoak baino handiagoak dira, eta lipidoak hartzeko gaitasun handiagoa dute [8].

Gantz-azido askeen (GAA) mobilizazioari erreparatuz gero, hau handiagoa da EGEZn, lehen aipatu bezala, jarduera lipolitiko altuagoa duelako. Gantz-ehunetik eratorritako GAAk porta benatik heltzen dira gibelerara, non metatu egiten baitira, eta gibel gantzatsua eragin dezakete. Gainera, gantz-ehunetik gibelerako GAAen fluxuaren handitzeak intsulinaren garbiketa murrizten du, glukosaren ekoizpena handitzen den bitartean. Hori horrela, zirkulazioko GAAen gorakadak pankreak intsulina gutxiago ekoiztea eragiten du, eta horrek, berriz, giharreko glukosa xurgapena murrizten du. Bes-

talde, EGEZk zitokina hantura eragileak jariatuko ditu odolera, zeinak, gibel gantzatsuren garapenarekin batera, maila baxuko hantura-egoera kronikoa sortuko baitu. Gertaera horien ondorioz, intsulinarekiko erresistentzia eta 2 motako diabetesa garatzeko arriskua handiagotuko da [9]. Testuinguru honetan, obesoak diren eta gantza nagusiki errai inguruan metatzen duten banakoek gaixotasun kardiobaskularrak pairatzeko arrisku handiagoa izango dute aurrez aipatutako asaldura ezberdinen eraginagatik.

## 2. GANTZ-EHUN ZURIAREN HEDAPENA

Obesitateak GEZren hazkundera edo hedapena eragiten du. Hazkunde hori bi modutan gerta daiteke: adipozitoen kopurua edo bolumena handituz (hiperplasia eta hipertrofia, hurrenez hurren). GEZn gertatzen diren aldaketa horiek ehun honen funtzionamendu egokian eragin dezakete.



**2. irudia.** Adipojenesi-prozesua. C/EBP $\beta$ : CCAATra lotzen den  $\beta$  proteina indartzailea, C/EBP $\alpha$ : CCAATra lotzen den  $\alpha$  proteina indartzailea, PPAR $\gamma$ : peroxisomen ugalketak aktibatutako  $\gamma$  hartzailea.

Adipojenesia prozesu bat da zeinetan aurre-adipozitoak adipozito heldu bihurtzen baitira. Behin helduak direnean, adipozitoek lipidoak metatzeko gaitasuna garatzen dute (2. irudia). Prozesu hori, ez da pertsona obesoetan bakarrik gertatuko, baita pisu egokia dutenetan ere. Eskuarki, banako helduen adipozitoen % 10 urtero berritzen da prozesu honen bidez [10].

Adipogenesi-prozesua, denboran zehar ordena zehatz batean gertatzen den transkripzio-faktore, aktibatzaile/ko-aktibatzaile eta inhibitzaile/ko-inhibitzaile ezberdinen espresioak erregulatuta dago, eta fase ezberdinetan gertatzen da. Horrela, lehenengo fasean zelula ama mesenkimalak aurre-adipozito bihurtzen dira estimulu egokien bidez. Aurre-adipozito horiek, berriz, adipozitotan ezberdinduko dira adipogenesiaren azken fasean. Ezberdintze-prozesua hedapen mitotiko klonalarekin hasiko da, zeinak transkripzio-faktore ezberdinen segida bat barnean hartzen baitu. Prozesu konplexu honetan parte hartzen duten transkripzio-faktoreak asko izan arren, garrantzitsuenak dira CCAATra lotzen den  $\beta$  proteina indartzaillea (C/EBP $\beta$ ), peroxisomen ugalketak aktibatutako  $\gamma$  hartzailea (PPAR $\gamma$ ) eta CCAATra lotzen den  $\alpha$  proteina indartzaillea (C/EBP $\alpha$ ). Horrela, C/EBP $\beta$ ren espresioaren handitzea gertatzen da, PPAR $\gamma$  eta C/EBP $\alpha$  aktibatuko dituen. Elkarrekintza horien ondorioz, adipozito helduen gene espezifikoak aktibatu egingo dira (2. irudia) [11].

Adipogenesirako gaitasuna, hainbat faktoreren menpe dago. Adinaren kasuan, esaterako, haurtzaroan eta nerabezaroan GEZren hedapena adipozitoen hiperplasia bidez gertatzen da nagusiki. Helduaroan, berriz, GEZren hedapena adipozitoen hipertrofia bidez gertatuko da gehienbat [12]. Bestalde, alde esanguratsuak deskribatu dira gantz-ehunaren kokaleku anatomikoaren arabera. Horrela, Tchkoniak eta haren kolaboratzaileek, zein Baglionik eta haren kolaboratzaileek ikusi zuten LGEZko adipozitoei gantz-ehun mesenteriko eta omentalekoek (zeinak hestea inguratzen baitute eta urdailaren ondoan baitaude, hurrenez hurren) baino proliferaziorako gaitasun handiagoa dutela [13, 14]. Horren harira, Tchoukalovak eta haren kolaboratzaileek erakutsi zuten gainelikadura-egoeran zonalde abdominal eta femoraleko adipozitoak alderatzen badira lehenengoak hipertrofikoagoak direla eta bigarrenak, berriz, hiperplasikoagoak [15]. Hala ere, badirudi behaketa hau neurri handi batean generoaren menpekoa dela. Izan ere, Tchoukalovak eta haren kolaboratzaileek erakutsi zuten obesitaterik gabeko emakumeen zonalde femoraleko larruazalpeko aurre-adipozitoei, zonalde abdominalekoek baino ezberdintzapenerako gaitasun handiagoa zutela [16]. Aitzitik, gizezkoetan ez zen ezberdintasunik aurkitu bi zonaldeetako LGEZko adipozitoen artean. Gainera, pisua irabazi baino lehen eta ondoren egindako adipozitoen tamainaren eta kopuruaren azterketak erakutsi zuenez, emakumeetan, nagusiki, gorputzaren behe aldeko larruazalpeko gordailuak hedatzen dira, eta hedapen hori hiperplasia bidez gertatzen da. Gizezkoetan, berriz, gordailu horiek berak handitzen dira, baina kasu horretan hipertrofia bidez [16]. Bestalde, badirudi LGEZko adipozitoen ezberdintzea txikiagoa dela obesitate androidea (gantz-metaketa zonalde abdominalean) duten emakumeetan obesitate ginoidea (gantz-metaketa aldaka inguruan) duten edo obesitaterik ez duten emakumeekin alderatuta [17].

Izan ere, garrantzitsua izango da pertsona batek gorputz-pisua murrizten duenean haren gorputzeko gantzaren banaketan gertatzen diren aldaketetan sakontzea. Esaterako, Singh-ek eta haren kolaboratzaileek eginiko ikerlan batean ikusi zuten pertsona batek gorputz-pisua murrizten duenean haren EGEZ, eta oro har, gorputzaren goiko aldeko gantza, gizendu aurreko balioetara itzultzen dela [16]. Aldiz, gorputzaren behe aldeko gantza bere horretan mantentzen da. Badirudi horren arrazoa dela gorputzaren goiko aldeko gantzaren murrizketa adipozitoen tamaina murrizketagatik gertatzen dela, zelula kopurua bere horretan mantentzen den bitartean. Horrela, gorputzaren goiko aldea behekoa baino plastikoagoa izango litzateke pisua irabazteko/galtzeko orduan. Ikerlan honen egileen aburuz, denboran zehar gertatutako pisu-fluktuazioen ondorioz, adipozito kopuruaren handitzea gertatzen da heldu osasuntsuetan, epe luzera gorputz-pisua mantentzea zailduz [18]. Hala ere, nabarmendu behar da gorputzaren beheko aldean gantza metatzeko ahalmen handiagoa izateak horrenbeste EGEZ ez metatzea eragingo duela. Ondorioz, gertaera horrek nolabaiteko babesba ekarriko luke gaixotasun kardiobaskularren aurrean [15].

Gauzak horrela, hainbat autore ari dira adipogenesia inhibi dezaketen konposatu ezberdinen bila. Aurkitzen badira, konposatu horiek obesitatearen tratamendurako erabili ahalko lirатеke [19-23].

### **3. GANTZ-EHUN ZURIAREN HEDAPENAREKIN ERLAZIOA DUTEN GAIXOTASUNAK: HIPERPLASIA *VERSUS* HIPERTROFIA**

Aurrez aipatu bezala, obesitatea hainbat patologia garatzeko arriskuarekin erlazionatzen da, hala nola intsulinarekiko erresistentzia, diabetesa eta gaixotasun kardiobaskularrak. Gainera, gantzaren metaketa nagusiki erraien inguruan gertatzen bada, gaixotasun horiek pairatzeko arriskua oraindik ere handiagoa izango da [24].

Gantz-ehunaren hedapena gertatzen den moduak ere eragin ezberdinak ditu. Hiperplasia bidezko GEZren hedapenarekin alderatuta, hipertrofia bidez gertatzen dena GAA eta zitokina hantura-eragileen askapen handiagorekin erlazionatzen da, baita adiponektina-mailen murrizketarekin, zelula immuneen (makrofago eta linfozitoak, esaterako) infiltrazio handiagorekin eta ehun fibrotikoaren garapenarekin ere [25, 26]. Horrela, sindrome metabolikoa (gerri inguruko gehiegizko gantz-metaketa, intsulinarekiko erresistentzia, presio arterial altua, odoleko triglizerido-maila altuak eta HDL kolesterol-maila baxuak barnean hartzen dituen sindromea) duten paziente obesoen adipozitoak hipertrofikoak dira, eta haien gantz-gordailuak, berriz, hantura, hipoxia eta fibrosia aurkeztu ohi dituzte, baita lipolisi altuagoa ere [27, 28]. Aitzitik, metabolikoki osasuntsuak diren eta pisu normala

duten pertsonetan tamaina txikiagoko adipozitoak eta hobeto irriगततुतako gantz-gordailuak dira ohikoak [29, 30].

Horiek horrela, emakumeetan EGEZko adipozitoen hipertrofia odoleko lipido-maila asaldatuekin lotzen da, gorputz-konposizio zein gantz-banaketarekiko modu independentean, gainera. Behaketa hori obesitateari lotutako beste komorbilitateekin erlaziona daiteke, hala nola gaixotasun kardiobaskularrak izateko arriskua edo intsulinarekiko erresistentzia. LGEZri dagokionez, efektu hauek ez dira deskribatu [24, 31].

Hipertrofiak eta hiperplasiak obesitatearekin lotutako komorbilitateetan duten garrantziaz jabetzeko, «metabolikoki osasuntsuak diren obesoen» terminoa aipatu behar da. Pertsona horiek, obeso egon arren, ez dute gaixotasun honekin erlazioatutako komorbilitaterik aurkezten. Izatez, obeso bat metabolikoki osasuntsutzat jotzeko, obesitatea ( $GMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) izateaz gain, odoleko glukosa, triglizerido eta HDL kolesterol-maila fisiologikoak izan behar ditu barauan, baita tentsio arterial egokia ere. Bestalde, aurrez aipatutako parametroak balio fisiologikoen barruan izateaz gain, ez du horretarako botikarik hartu behar [32]. Obesitatea eta hari lotutako konplikazioak dituzten pertsonen aldean, metabolikoki osasuntsuak diren obesoen tasa adipogeniko handiagoa dutela ikusi da [33-35]. Beraz, litekeena da adipogenesi handiago hori izatea arrazoa banako hauek obesitateaz gain beste patologiarik ez garatzeko. Bestalde, tasa adipogeniko desegoki bat intsulinarekiko erresistentziaren garapenarekin eta obesitatearekin erlazioatutako hanturarekin erlazioatzen da, biak pertsona obesoetan garrantzizko faktoreak. Hori dela eta, gaitasun adipogeniko egoki batek gantz-ehunaren jarduera egokia bermatuko du metabolikoki osasuntsuak diren banakoak babestuz [33, 36].

Bestalde, «argal faltsuak» ere badira, zeinak pisu normala eduki arren asaldura metabolikoak izategatik bereizten baitira. Pertsona horiek gantza nagusiki erraien inguruan metatzen dute, eta hori, berriz, tamaina handiagoko adipozitoekin lotzen da [37-40]. Halaber, paziente hauek zitokina hantura-eragileen kontzentrazio altuagoak izan ohi dituzte odolean. Bestalde, banako hauek itzulgarriak diren arrisku faktoreak ere izaten dituzte, zeinak asaldura metabolikoak garatzera bideratzen baitituzte, bai eta dieta eta jarduera fisikoari erantzun terapeutiko hobeak ematera ere [41].

#### **4. ONDORIOAK**

Adipogenesiaren inhibizioak gantz-ehunaren hedapena murrizten lagundu dezake. Hala ere, garrantzitsua izango da hiperplasiaren murrizketa hipertrofiarenarekin batera gertatzea. Izan ere, hipertrofia nagusiki zonalde abdominalean eta EGEZn gertatuko da, eta, ondorioz, gaixotasun kardiobaskularrak eta metabolikoak eragin ahalko ditu. Gainera, aurrez aipatutakoak kontuan izanda, argi geratzen da pertsona obesoen gantz-gordailuen

hedapena karakterizatzen bideratutako ikerketa gehiagoren beharra dagoela oraindik. Horretaz gain, «metabolikoki osasuntsuak diren obesoa» zein «argal faltsuak» identifikatzea ere beharrezkoa izango da horiek diagnostikatu eta modu egokian tratatu ahal izateko.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. «Obesidad y sobrepeso». 2020.
- [2] BRAY, G., BOUCHARD, C., eta JAMES, W. 1998. *Handbook of obesity*. Marcel Dekker, New York.
- [3] TCHKONIA, T., MORBECK, D.E., VON ZGLINICKI, T., VAN DEURSEN, J., LUSTGARTEN, J., SCRABLE, H., KHOSLA, S., JENSEN, M.D., eta KIRKLAND, J.L. 2010. «Fat tissue, aging, and cellular senescence». *Aging Cell.*, 9, 667-684.
- [4] MCAULEY, P.A., ARTERO, E.G., SUI, X., LEE, D.C., CHURCH, T.S., LAVIE, C.J., MYERS, J.N., ESPANA-ROMERO, V., eta BLAIR, S.N. 2012. «The obesity paradox, cardiorespiratory fitness, and coronary heart disease». *Mayo Clin.Proc.*, 87, 443-451.
- [5] SUNG, Y.J., PERUSSE, L., SARZYNSKI, M.A., FORNAGE, M., SIDNEY, S., STERNFELD, B., RICE, T., TERRY, J.G., JACOBS, D.R. Jr, KATZMARZYK, P. *et al.* 2016. «Genome-wide association studies suggest sex-specific loci associated with abdominal and visceral fat». *Int.J.Obes. (Lond)*, 40, 662-674.
- [6] WU, C.H., HESHKA, S., WANG, J., PIERSON, R.N., JR, HEYMSFIELD, S.B., LAFERRERE, B., WANG, Z., ALBU, J.B., PI-SUNYER, X., eta GALLAGHER, D. 2007. «Truncal fat in relation to total body fat: influences of age, sex, ethnicity and fatness». *Int.J.Obes. (Lond)*, 31, 1384-1391.
- [7] IBRAHIM, M.M. 2010. «Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences». *Obes.Rev.*, 11, 11-18.
- [8] LAFONTAN, M. 2013. *Physiology and Physiopathology of Adipose Tissue*. Springer, Paris.
- [9] WAJCHENBERG, B.L. 2000. «Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome». *Endocr.Rev.*, 21, 697-738.
- [10] SPALDING, K.L., ARNER, E., WESTERMARK, P.O., BERNARD, S., BUCHHOLZ, B.A., BERGMANN, O., BLOMQVIST, L., HOFFSTEDT, J., NASLUND, E., BRITTON, T. *et al.* 2008. «Dynamics of fat cell turnover in humans». *Nature*, 453, 783-787.
- [11] TANG, Q.Q., eta LANE, M.D. 2012. «Adipogenesis: from stem cell to adipocyte». *Annu.Rev.Biochem.*, 81, 715-736.
- [12] CHOE, S.S., HUH, J.Y., HWANG, I.J., KIM, J.I., eta KIM, J.B. 2016. «Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders». *Front.Endocrinol. (Lausanne)*, 7, 30.



- [13] TCHKONIA, T., GIORGADZE, N., PIRTSKHALAVA, T., TCHOUKALOVA, Y., KARAGIANNIDES, I., FORSE, R.A., DEPONTE, M., STEVENSON, M., GUO, W., HAN, J. *et al.* 2002. «Fat depot origin affects adipogenesis in primary cultured and cloned human preadipocytes». *Am.J.Physiol.Regul.Integr.Comp.Physiol.*, 282, R1286-96.
- [14] BAGLIONI, S., CANTINI, G., POLI, G., FRANCALANCI, M., SQUECCO, R., DI FRANCO, A., BORGOGNI, E., FRONTERA, S., NESI, G., LIOTTA, F. *et al.* 2012. «Functional differences in visceral and subcutaneous fat pads originate from differences in the adipose stem cell». *PLoS One*, 7, e36569.
- [15] TCHOUKALOVA, Y.D., VOTRUBA, S.B., TCHKONIA, T., GIORGADZE, N., KIRKLAND, J.L., *eta* JENSEN, M.D. 2010. «Regional differences in cellular mechanisms of adipose tissue gain with overfeeding». *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, 107, 18226-18231.
- [16] TCHOUKALOVA, Y.D., KOUTSARI, C., VOTRUBA, S.B., TCHKONIA, T., GIORGADZE, N., THOMOU, T., KIRKLAND, J.L., *eta* JENSEN, M.D. 2010. «Sex- and depot-dependent differences in adipogenesis in normal-weight humans». *Obesity (Silver Spring)*, 18, 1875-1880.
- [17] TCHOUKALOVA, Y., KOUTSARI, C., *eta* JENSEN, M. 2007. «Committed subcutaneous preadipocytes are reduced in human obesity». *Diabetologia*, 50, 151-157.
- [18] SINGH, P., SOMERS, V.K., ROMERO-CORRAL, A., SERT-KUNIYOSHI, F.H., PUSALAVIDYASAGAR, S., DAVISON, D.E., *eta* JENSEN, M.D. 2012. «Effects of weight gain and weight loss on regional fat distribution». *Am.J.Clin.Nutr.*, 96, 229-233.
- [19] GOMEZ-ZORITA, S., LASA, A., ABENDANO, N., FERNANDEZ-QUINTELA, A., MOSQUEDA-SOLIS, A., GARCIA-SOBREVIOLA, M.P., ARBONES-MAINAR, J.M., *eta* PORTILLO, M.P. 2017. «Phenolic compounds apigenin, hesperidin and kaempferol reduce in vitro lipid accumulation in human adipocytes». *J.Transl.Med.*, 15, 237-017-1343-0.
- [20] MOSQUEDA-SOLIS, A., LASA, A., GOMEZ-ZORITA, S., ESEBERRI, I., PICO, C., *eta* PORTILLO, M.P. 2017. «Screening of potential anti-adipogenic effects of phenolic compounds showing different chemical structure in 3T3-L1 preadipocytes». *Food Funct.*, 8, 3576-3586.
- [21] DING, C., BI, H., WANG, D., KANG, M., TIAN, Z., ZHANG, Y., WANG, H., ZHU, T., *eta* MA, J. 2019. «Preparation of Chitosan/Alginate-ellagic Acid Sustained-release Microspheres and their Inhibition of Preadipocyte Adipogenic Differentiation». *Curr.Pharm.Biotechnol.*, 20, 1213-1222.
- [22] HUSSAIN, S., REHMAN, A.U., LUCKETT, D.J., BLANCHARD, C.L., OBIED, H.K., *eta* STRAPPE, P. 2019. «Phenolic Compounds with Antioxidant Properties from Canola Meal Extracts Inhibit Adipogenesis». *Int.J.Mol.Sci.*, 21, 10.3390/ijms21010001.
- [23] ZHANG, W., SHEN, D., LI, Y., ZHONG, H., WANG, X., CUI, X.W., SHI, C.M., JI, C.B., GUO, X.R., *eta* CHEN, L. 2019. «A novel peptide RIFV suppresses human adipocyte differentiation through the inhibition of

- C/EBP-beta expression». *Nutr.Metab. (Lond)*, 16, 88-019-0414-z. eCollection 2019.
- [24] VEILLEUX, A., CARON-JOBIN, M., NOEL, S., LABERGE, P.Y., eta TCHERNOF, A. 2011. «Visceral adipocyte hypertrophy is associated with dyslipidemia independent of body composition and fat distribution in women». *Diabetes*, 60, 1504-1511.
- [25] ASAYAMA, K., HAYASHIBE, H., DOBASHI, K., UCHIDA, N., NAKANE, T., KODERA, K., SHIRAHATA, A., eta TANIYAMA, M. 2003. «Decrease in serum adiponectin level due to obesity and visceral fat accumulation in children». *Obes.Res.*, 11, 1072-1079.
- [26] GOOSSENS, G.H. 2008. «The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance». *Physiol.Behav.*, 94, 206-218.
- [27] KLOTING, N., eta BLUHER, M. 2014. «Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome». *Rev.Endocr Metab.Disord.*, 15, 277-287.
- [28] GUSTAFSON, B., HEDJAZIFAR, S., GOGG, S., HAMMARSTEDT, A., eta SMITH, U. 2015. «Insulin resistance and impaired adipogenesis». *Trends Endocrinol.Metab.*, 26, 193-200.
- [29] KLOTING, N., FASSHAUER, M., DIETRICH, A., KOVACS, P., SCHON, M.R., KERN, M., STUMVOLL, M., eta BLUHER, M. 2010. «Insulin-sensitive obesity». *Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab.*, 299, E506-15.
- [30] CORVERA, S., eta GEALEKMAN, O. 2014. «Adipose tissue angiogenesis: impact on obesity and type-2 diabetes». *Biochim.Biophys.Acta*, 1842, 463-472.
- [31] MORENO-INDIAS, I., eta TINAHONES, F.J. 2015. «Impaired adipose tissue expandability and lipogenic capacities as ones of the main causes of metabolic disorders». *J.Diabetes Res.*, 2015, 970375.
- [32] BLUHER, M. 2020. «Metabolically Healthy Obesity». *Endocr.Rev.*, 41, 10.1210/edrv/bnaa004.
- [33] MCLAUGHLIN, T., SHERMAN, A., TSAO, P., GONZALEZ, O., YEE, G., LAMENDOLA, C., REAVEN, G.M., eta CUSHMAN, S.W. 2007. «Enhanced proportion of small adipose cells in insulin-resistant vs insulin-sensitive obese individuals implicates impaired adipogenesis». *Diabetologia*, 50, 1707-1715.
- [34] MUNOZ-GARACH, A., CORNEJO-PAREJA, I., eta TINAHONES, F.J. 2016. «Does Metabolically Healthy Obesity Exist?». *Nutrients*, 8, 10.3390/nu8060320.
- [35] IACOBINI, C., PUGLIESE, G., BLASETTI FANTAUZZI, C., FEDERICI, M., eta MENINI, S. 2019. «Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity». *Metabolism*, 92, 51-60.
- [36] MCLAUGHLIN, T., DENG, A., YEE, G., LAMENDOLA, C., REAVEN, G., TSAO, P.S., CUSHMAN, S.W., eta SHERMAN, A. 2010. «Inflammation in subcutaneous adipose tissue: relationship to adipose cell size». *Diabetologia*, 53, 369-377.

- [37] CONUS, F., RABASA-LHORET, R., eta PERONNET, F. 2007. «Characteristics of metabolically obese normal-weight (MONW) subjects». *Appl.Physiol.Nutr.Metab.*, 32, 4-12.
- [38] KELISHADI, R., COOK, S.R., MOTLAGH, M.E., GOUYA, M.M., ARDALAN, G., MOTAGHIAN, M., MAJDZADEH, R., eta RAMEZANI, M.A. 2008. «Metabolically obese normal weight and phenotypically obese metabolically normal youths: the CASPIAN Study». *J.Am.Diet.Assoc.*, 108, 82-90.
- [39] LOPEZ-MIRANDA, J., eta PEREZ-MARTINEZ, P. 2013. «It is time to define metabolically obese but normal-weight (MONW) individuals». *Clin.Endocrinol. (Oxf)*, 79, 314-315.
- [40] WANG, B., ZHUANG, R., LUO, X., YIN, L., PANG, C., FENG, T., YOU, H., ZHAI, Y., REN, Y., ZHANG, L. *et al.* 2015. «Prevalence of Metabolically Healthy Obese and Metabolically Obese but Normal Weight in Adults Worldwide: A Meta-Analysis». *Horm.Metab.Res.*, 47, 839-845.
- [41] RUDERMAN, N.B., BERCHTOLD, P., eta SCHNEIDER, S. 1982. «Obesity-associated disorders in normal-weight individuals: some speculations». *Int.J.Obes.*, 6 Suppl 1, 151-157.