



## Revisión

# Avances en terapia farmacológica y fitoquímica de la adipogénesis

Claudia Fabiola Alcalá-Hernández, Laura Alejandra de la Rosa, Abraham Wall-Medrano,  
José Alberto López-Díaz y Emilio Álvarez-Parrilla

*Instituto de Ciencias Biomédicas-Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Chihuahua (México).*

### Resumen

La principal función de los adipocitos es el almacenamiento de lípidos cuando hay exceso de energía y la movilización de la misma cuando hay deficiencia. Una de las características de la obesidad es el aumento de la cantidad y el tamaño de los adipocitos, lo que implica la diferenciación de preadipocitos (PAD). El tejido adiposo (TA) tiene su origen en la etapa prenatal y puede seguir expandiéndose durante la vida adulta a partir de células precursoras, ya que los adipocitos maduros no pueden multiplicarse por división celular. El presente estudio proveerá información reciente de los eventos que se producen durante el origen y diferenciación de los PAD, así como los factores implicados en la regulación de la adipogénesis y los mecanismos que regulan las funciones fisiológicas del TA.

(*Nutr Hosp.* 2015;32:545-555)

DOI:10.3305/nh.2015.32.2.9150

Palabras clave: *Preadipocito. Adipocito. Diferenciación. Origen. Adipogénesis.*

### Abreviaturas

3T3-L1: preadipocitos parecidos a fibroblastos de ratón.

ADSC: células madre derivadas del tejido adiposo.

AdipoQ : adipoquina.

AMPK: proteína quinasa activada por AMP.

APJ: receptor acoplado a proteína G.

ASP: proteína estimuladora de acilación.

C/ECBPs: proteínas de unión al potenciador CCA-AT.

CPAH: cultivo primario de preadipocitos humanos.

CPAR: cultivo primario de adipocitos de ratón.

DM2: diabetes mellitus tipo 2.

### ADVANCES IN PHARMACOLOGICAL AND PHYTOCHEMICAL ADIPOGENESIS THERAPY

#### Abstract

The main function of the adipocyte is lipid storage when there is a positive energy balance and lipid release when there is and energy deficiency. One characteristic of obesity is an increase in the number and size of adipocytes, which implies pre adipocyte (PAD) differentiation. The adipose tissue (AT) has its origins in the prenatal stage and may continue to expand during adulthood from precursor cells since mature adipocytes cannot multiply by cell division. This study provide updates on the events that occur during the origin and differentiation of PAD, the factors involved in the regulation of adipogenesis and mechanisms that regulate physiological functions of AT.

(*Nutr Hosp.* 2015;32:545-555)

DOI:10.3305/nh.2015.32.2.9150

Key words: *Preadipocyte. Adipocyte differentiation. Origin. Adipogenesis.*

ECV: enfermedad cardiovascular.

FT: factor tisular.

GH: hormona de crecimiento .

LCN-2: lipocalina-2.

LPL: lipoproteína lipasa.

MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1 .

NF- $\kappa$ B: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.

PAD: preadipocitos.

PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1.

PBEF: factor estimulante de células pre-B (visfatina).

PCR: proteína C reactiva.

PPAR $\gamma$ : receptor-activado de proliferación de peroxisomas  $\gamma$  .

RBP-4: proteína de unión al retinol tipo 4.

SSA: suero Amiloide A.

SI: sistema inmune.

TA: tejido adiposo.

TAB: tejido adiposo blanco.

TAM: tejido adiposo marrón (pardo).

TSP-1: trombospondina 1.

**Correspondencia:** Emilio Álvarez Parrilla.  
Anillo Envolverte del Pronaf y Estocolmo, Ciudad Juárez.  
32300 Chihuahua (México).  
E-mail: ealvarez@uacj.mx

Recibido: 8-V-2015.

Aceptado: 19-VI-2015.

## Introducción

El tejido adiposo (TA) es uno de los órganos más complejos del cuerpo humano y participa en muchas y muy diversas funciones endocrinas y metabólicas. Las *células adiposas*, *adipocitos* o *lipocitos* son la unidad básica del TA aunque este también está compuesto de tejido conectivo, tejido nervioso, células estroma-vasculares, macrófagos y otras células del sistema inmune<sup>1</sup>. Estas células funcionan como una sola unidad respondiendo no solo a las señales aferentes de los sistemas endócrino y nervioso para la movilización de sus lípidos, sino además secretan un sinnúmero de mediadores metabólicos (e.g. como citocinas y hormonas) con funciones metabólicas primordiales en la regulación del peso corporal, en la función vascular y en la sensibilidad insulínica<sup>2</sup>. La leptina, resistina, adiponectina, ASP, TNF $\alpha$ , IL-6 y el PAI-1 son solo algunos de estos mediadores<sup>3</sup>. Recientemente, el TA adulto ha cobrado un mayor valor como fuente de células troncales pluripotenciales (ADSC, por sus siglas en inglés)<sup>4</sup> las cuales son capaces de diferenciarse en adipocitos, osteoblastos, mioblastos y tejido conectivo. Cabe señalar que el gran pleiotropismo puede estar relacionado con la gran heterogeneidad proteómica dependiente de su localización anatómica<sup>5</sup>.

La importante función endocrino-metabólica del TA resulta más evidente ante las consecuencias fisiológicas relacionadas con su exceso en el cuerpo. La pandemia del sobrepeso y obesidad (Sp/Ob) y en particular la adiposidad visceral (VAT, por sus siglas en inglés), ha provocado un gran interés en el estudio del TA<sup>2</sup>. En consecuencia, varios tratamientos farmacológicos del Sp/Ob y VAT tienen como objetivo evitar la sobreacumulación lipídica y diferenciación de *preadipocitos* (PAD) en *adipocitos* maduros<sup>6</sup>. Tal es el caso de la metformina<sup>7</sup> y pioglitazona<sup>8</sup>. Además de la terapia farmacológica, varios fitoquímicos se han propuesto para el control de la adipogénesis como el alcaloide berberina aislado de *Orengedokuto*<sup>9</sup>, los curcuminoides<sup>10</sup> y los capsaicinoides<sup>11</sup>.

El objetivo de la presente investigación fue el de revisar los avances recientes en el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares y mediadores fisiológicos de la adipogénesis (revisión narrativa) así como los avances en el tratamiento farmacológico y uso de fitoquímicos para inhibir este proceso crónico (revisión sistemática).

### El TA: Un órgano de alta actividad metabólica

Diversos estudios en modelos de inducción de Sp/Ob indican que, en respuesta a exceso de energía, el adipocito, aumenta inicialmente su tamaño (hipertrofia) y de forma lenta se incrementa en número (hiperplasia) con el tiempo. Valga decir que la proliferación del TA se da a partir de ADSC o la transformación de PAD en adipocitos y no se conocen fenómenos de replicación de adipocitos maduros<sup>12</sup>.

- TA como órgano secretor. Desde hace décadas, se ha demostrado que el TA puede actuar como órgano secretor debido a que no solamente es un sitio de almacenamiento de energía, con funciones mecánicas como amortiguamiento y protección de órganos internos; sino que además tiene funciones endocrinas importantes, puesto que secreta una gran cantidad de citocinas que pueden alterar la función de órganos distantes y que tienen diversos efectos en el metabolismo intermediario<sup>13</sup>. Con base en lo anterior, la obesidad se ha asociado a estados de inflamación crónica de bajo grado, debido a que el aumento de TA puede alterar los niveles de marcadores de inflamación activando vías de señalización que inducen la producción de citoquinas pro-inflamatorias por los adipocitos, como TNF $\alpha$ , interleucina 6 (IL-6), resistina, leptina, proteína sérica amiloide (SAA), proteína C reactiva (PCR), proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1), entre otros<sup>14</sup>. Las citocinas secretadas por el TA fueron denominadas bajo el término genérico de adipocitocinas o adipocinas<sup>15</sup>. Son varias las adipocinas que se conocen hasta el momento, algunas de las cuales pueden tener efectos proinflamatorios, como la TNF $\alpha$ , IL-6, leptina, resistina, y adrenomedulina; mientras que otras tienen efecto antiinflamatorio, como la adiponectina y la quemerina. La función primordial de estas proteínas es mediar reacciones inflamatorias e inmunológicas en el organismo<sup>13,15</sup>.
- TA e inflamación. Los adipocitos pueden expresar los Receptores Tipo Toll (TLR). Los adipocitos expresan el tipo TLR4, el cual es dependiente de la proteína MyD88, la cual a su vez activa la vía NF $\kappa$ B, que regula y activa citocinas inflamatorias (Tabla I). TLR4 puede ser activado o funcionar como receptores de lipopolisacáridos<sup>16</sup>. Distintos modelos experimentales de Sp/Ob, tanto genética como inducida, han sugerido que la respuesta inflamatoria es un fenómeno asociado, independientemente de la disponibilidad de leptina, específico del TA y no se ha observado en ningún otro órgano. Evidencias más recientes señalan que los PAD tienen el potencial de transdiferenciarse en macrófagos, lo que da la posibilidad de que los PAD puedan expresar marcadores de inflamación y genes propios de los macrófagos en un ambiente proinflamatorio<sup>17</sup>. Además, los PAD bajo ciertas circunstancias pueden presentar propiedades fagocíticas y antimicrobianas, y pueden tener la capacidad de diferenciarse en macrófagos en un medio ambiente propicio, lo que sugiere un papel inmunológico potencial de estos PAD<sup>18,19</sup>. En un estudio realizado por Xu *et al.*<sup>17</sup> se utilizaron citocinas TNF $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$  y MCP-1 para estimular el estado inflamatorio en PAD de la línea 3T3-L1. Esto sugiere que la inflamación asociada a obesi-

**Tabla I**  
*Principales citoquinas involucradas en la inflamación asociada a obesidad*

Agente	Inflamación	Acción	Ref(s)
AdipoQ	(-)	↑ Acción insulínica, su nivel sérico es inversamente proporcional al IMC y edad, protege frente ECV y DM2	21,22
Quemerina	(-)	Proteína quimiotáctica implicada en inmunidad innata y adquirida, su nivel sérico es inversamente proporcional al IMC	23,24
LCN-2	(-)	Se le relaciona con obesidad y resistencia a la insulina. Tiene efecto auto crino/para crino sobre adipocitos al ↓ moléculas pro inflamatorias y liberadoras de citosinas de macrófagos	25
Vaspina	(-)	↑ Acción insulínica, es inversamente proporcional proteína a PCR (pro inflamatoria)	26
Apelina	(-)	Ligando de APJ, regula presión arterial y contractilidad cardíaca. Aumenta con obesidad para compensar inflamación.	27
Resistina	(+)	Regula metabolismo lipídico, implicación en resistencia insulínica (dudosa), nivel sérico directamente proporcional a IMC	28
PCR	(+)	Se ↑ en adiposidad	29
PBEF	(+)	Efecto insulino-mimético aparente, ↓ apoptosis de neutrófilos, ↑ moléculas de adhesión (dependiente del estrés oxidativo y de NF-κB), ↑ diferenciación de linfocitos B	22
Leptina	(+)	De gran pleiotropismo, participa en homeostasis energética, la ingesta alimentaria y permisivo/estimulador del SI (regula proliferación de linfocitos T). Su nivel sérico es directamente proporcional al IMC y adiposidad.	22,30
Osteopontina	(+)	Proteína multifuncional implicada en metabolismo óseo, metástasis e inflamación. Implicada en el estado proinflamatorio asociado con la obesidad y con el desarrollo de resistencia a la insulina	31
FT	(+)	Principal iniciador de la cascada de la coagulación	14
TSP-1	(+)	Factor angiogénico regulador de TGF-β, posiblemente implicado en elevación del PAI-1	32
Hepcidina	(+)	Implicado posible en ↓ hierro sérico observable en pacientes obesos	33
Omentina	(+)	↑ Acción insulínica, respuesta inflamatoria en infecciones (posible)	34
TNFα	(+)	Implicado en resistencia a la insulina asociada a obesidad. ↑ síntesis y secreción de IL-6 y reactantes de fase aguda en células endoteliales	15
IL-6	(+)	Efectos en metabolismo de carbohidratos y lípidos y resistencia insulínica	14,35
PAI-1	(+)	↓ Fibrinólisis, ↑ coagulación y mediador de resistencia insulínica	16
SSA	(+)	Reactante de fase aguda muy expresado en tejido adiposo, podría reclutar macrófagos, ↑ expresión de IL-6, IL-8 y TNF-α endoteliales, ↑ lipólisis, ↑ resistencia insulínica mediada por ácidos grasos libres	36
MCP-1	(+)	Molécula quimioatrayente clave en la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo en la obesidad	37
RBP-4	(+)	Posible regulador de la acción insulínica. Correlación positiva con marcadores de inflamación	14,22

Adipoquina (AdipoQ), receptor acoplado a proteína G (APJ), Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), Enfermedad cardiovascular (ECV), factor tisular (FT), lipocalina-2 (LCN-2), Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), Suero Amiloide A (SSA), factor estimulante de colonias de células pre-B (PBEF o visfatina, proteína C reactiva (PCR), Proteína transportadora de retinol tipo 4 (RBP-4), sistema inmune (SI), trombospondina 1 (TSP-1); Induce (+), disminuye (-), eleva (↑), baja (↓).

dad puede estimular que en los PAD se incremente la expresión de algunos genes inflamatorios bajo ciertas condiciones<sup>17</sup>.

En un estudio llevado a cabo por Constant *et al.*<sup>20</sup> se ha demostrado que productos secretados por macrófagos pueden inhibir la diferenciación de PAD 3T3-L1 así como de PAD humanos<sup>20</sup>.

### **La adipogénesis: de las células madre (ADSC) al adipocito funcional**

Se considera que el TA es de origen mesodérmico. Sin embargo la línea adiposa se empieza a formar antes del nacimiento, y en la etapa postnatal se empieza a expandir por incremento del número de adipocitos

(hiperplasia) y por el aumento en el tamaño de los mismos (hipertrofia).

Además de los adipocitos, el TA contiene fibroblastos, PAD, macrófagos que residen en este tejido, y constituyentes vasculares. Se sabe que los macrófagos son contribuyentes cruciales en el proceso inflamatorio sistémico general.<sup>19</sup> El TA blanco (TAB) se caracteriza por la presencia de leptina, mientras que el TA marrón (TAM) contiene proteínas desacoplantes del tipo 1 (UCP-1).

Las células troncales mesenquimales (CTM) son capaces de diferenciarse en adipocitos, osteoblastos, mioblastos y tejido conectivo. Todavía no está claro cuántos estados intermedios hay desde las células mesenquimales hasta los adipocitos maduros, se cree que las CTM son un precursor común que posteriormente se diferencia hacia PAD blancos o marrón bajo condiciones estimuladoras apropiadas para diferenciar los adipocitos maduros de diferentes tipos (Figura 1).

Sin embargo, los PAD blancos o marrones son indistinguibles de otros tipos celulares con morfología similar a fibroblastos, por lo que se dificulta su identificación y estudio durante esta etapa.

Todavía no se conoce bien el origen embrionario de las células adiposas ni los mecanismos moleculares que conducen a la transformación de este tipo de células en adipoblastos y adipocitos. Varios estudios sugieren un precursor embrionario multipotente común capaz de generar adipocitos, condrocitos, osteoblastos y miocitos, existiendo importantes diferencias bioquímicas y moleculares.<sup>38</sup>

Cuando se llega a la etapa adulta persiste la capacidad de seguir generando nuevo TA.<sup>39</sup> En ratones

ancianos se ha demostrado que se siguen expresando marcadores de diferenciación en PAD.

Aunque ya se conoce que existen diferencias metabólicas y morfológicas entre el TA blanco y el marrón, existen pocos estudios acerca de los mecanismos que dan origen a cada uno de ellos. Reportes recientes han encontrado que aunque los dos tipos de TA provienen de células mesenquimales multipotenciales, las diferencias genéticas y funcionales son marcadas<sup>40</sup>.

Estudios recientes de genómica y rastreo de linaje han proporcionado nuevos conocimientos fundamentales en el origen del desarrollo de adipocitos, donde se han destacado distintos orígenes embriogénicos para el TA blanco y marrón, demostrando que el TA marrón (TAM), pero no el TA blanco (TAB), comparte un origen común con el tejido músculo esquelético en el mesodermo paraxial. Se necesitan más estudios para conocer con detalle la biología de estas células<sup>40</sup>.

### Proceso de diferenciación de los adipocitos

El proceso de diferenciación mediante el cual las células mesenquimales precursoras multipotenciales dan origen a células adiposas maduras se conoce con el nombre de adipogénesis y ocurre por la activación de factores de transcripción que conducen a cambios en la actividad, en la cantidad, o ambos, de proteínas claves en la fisiología del adipocito, como aquellas implicadas en el metabolismo de lípidos y glucosa<sup>41</sup>.

La adipogénesis comienza con el crecimiento y proliferación de PAD, células similares a los fibroblastos, bajo el estímulo de sustancias de origen diverso, prin-

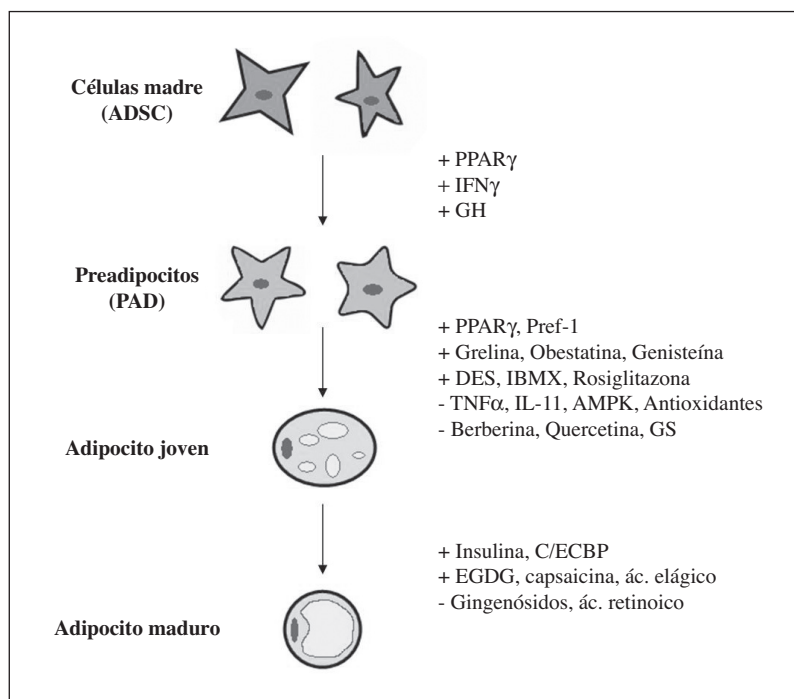


Fig. 1.—Señales moleculares y factores implicados en el origen y diferenciación de los adipocitos.

principalmente insulina y glucocorticoides, capaces de inducir la transformación. Una vez iniciado el proceso, se pone en marcha la expresión de numerosos genes característicos de los adipocitos, y al mismo tiempo se reprimen genes inhibitorios de la adipogénesis o que son innecesarios en el adipocito maduro<sup>12</sup>.

El estudio *in vivo* de la diferenciación de los adipocitos es complicado, ya que llevar a cabo un cultivo primario de adipocitos conlleva algunas dificultades; una de ellas es la similitud morfológica de los PAD con los fibroblastos lo cual dificulta diferenciarlos, asimismo es necesario obtener grandes cantidades de TA, ya que los PAD constituyen solo una pequeña parte del total de células. Además el cultivo primario tiene un lapso de vida más corto que el cultivo de línea celular<sup>42</sup>.

El proceso de diferenciación de adipocitos ha sido principalmente estudiado usando modelos *in vitro* de adipogénesis, siendo las líneas celulares de ratón 3T3-L1 y 3T3-F442A las más ampliamente utilizadas<sup>43</sup>. Estas células fueron aisladas de embriones de ratones de la línea Swiss 3T3. Mucho de lo que se conoce sobre diferenciación ha sido validado en estos modelos de cultivo. Una de las ventajas de usar este modelo de estudio es que todas las células están en el mismo estado de diferenciación, lo que les permite responder de forma similar a diferentes tratamientos, además las células pueden ser subcultivadas varias veces, lo cual provee una fuente continua de PAD para estudio<sup>39,42,43</sup>. Las células 3T3-L1 cuando no están diferenciadas, presentan una morfología típica de fibroblastos por lo que también se les conoce como fibroblastos 3T3-L1<sup>41</sup>.

Aunque los mecanismos moleculares implicados en el proceso no son bien conocidos, se ha sugerido un modelo que incluye básicamente cuatro etapas interrelacionadas entre sí, sobre las que influyen toda una serie de factores, como la edad, el tipo de TA, las hormonas sexuales, la cantidad de carbohidratos o grasas de la dieta, el tipo de grasas y la presencia de insulina y glucocorticoides<sup>12,42</sup>.

Durante la diferenciación, la adquisición del fenotipo de adipocito es progresiva y se caracteriza tanto por cambios cronológicos en la expresión de genes propios del TA, como en la acumulación de triacilglicérols. Durante la fase de crecimiento, los PAD presentan similitudes morfológicas con los fibroblastos, pero durante la confluencia adquieren un cambio drástico de forma. Los PAD adquieren una forma esférica, empiezan a acumular lípidos y a adoptar características bioquímicas y morfológicas propias de adipocitos blancos maduros. Se han desarrollado diferentes protocolos para la diferenciación de adipocitos, tanto para líneas celulares como para cultivos primarios<sup>12</sup>.

La diferenciación máxima se alcanza tras un tratamiento que se conoce como coctel adipogénico, el cual consiste en una combinación de insulina, un glucocorticoide, un agente que eleva los niveles de AMPc intracelular y suero fetal bovino. Dexametasona, un agonista glucocorticoide sintético es usado para esti-

mular los receptores de glucocorticoides. Metilisobutilxantina, un inhibidor de fosfodiesterasa de AMPc es usado para estimular la vía dependiente de AMPc. Este coctel adipogénico es comúnmente abreviado como MDI<sup>42</sup>. Aproximadamente 24 horas después de la inducción con MDI, la diferenciación de los adipocitos experimenta una mitosis postconfluencia y una subsecuente detención del crecimiento.

El proceso de diferenciación inicia con la proliferación de células embrionarias (fibroblastos) en PAD. Posteriormente inicia la etapa de inhibición del crecimiento; una vez que los PAD alcanzan un tamaño determinado, las células sufren inhibición por contacto (confluencia) y cesa su crecimiento. Los glucocorticoides juegan un papel fundamental en esta etapa. La siguiente etapa es la de expansión clonal. Tras frenarse el crecimiento se producen varias rondas de replicación del DNA y duplicación celular. En este proceso juega un papel primordial el E2-F, un factor de transcripción modulado por la proteína supresora de retinoblastoma. La última etapa es la diferenciación o fase en la que al cesar la expansión clonal se inicia la activación transcripcional coordinada de genes específicos del adipocito, que conducen a la expresión de lipoproteína lipasa (LPL), así como de enzimas lipogénicas y lipolíticas y a la adquisición del fenotipo del adipocito maduro. En esta etapa final los adipocitos empiezan a acumular gotas de lípido y finalmente convertirse en adipocitos maduros diferenciados<sup>42</sup>.

Para los adipocitos blancos o marrones existe un preadipocito común o adipoblasto capaz de diferenciarse en cualquiera de ellos, aunque todavía se desconocen las señales moleculares que lo regulan<sup>38</sup>.

### Aspectos moleculares de la diferenciación de PAD

Los adipocitos maduros, tanto blancos como marrón, son identificados con la presencia de marcadores de diferenciación terminal como receptores activados por proliferadores de peroxisomas gama tipo 2 (PPAR $\gamma$ 2), transportadores de glucosa (GLUT4) y ácido graso sintasa, además son capaces de captar glucosa regulada por insulina.

Un marcador ampliamente aceptado para identificar los PAD es el factor de preadipocito 1 (Pref-1, también conocido como DLK-1). Este marcador es expresado en altas concentraciones en ambos tipos de PAD, pero su expresión disminuye durante la diferenciación. Sin embargo, PREF-1 no se encuentra únicamente en PAD, sino también en placenta, corteza adrenal, hígado fetal y células pancreáticas<sup>38</sup>.

### Factores que regulan la diferenciación (activadores e inhibidores) de PAD

En gran medida muchos aspectos de la adipogénesis pueden considerarse como una cascada de expresión



génica, regulada por diversos factores que llevan a una célula embrionaria hasta una célula madura altamente especializada (Tablas II y III).

- **Citocinas.** Se ha reportado que algunas citocinas pueden intervenir en la diferenciación de los adipocitos. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) actúa como inhibidor de la diferenciación, además puede disminuir la síntesis de lipoproteína lipasa. Interleucina 11 (IL-11) puede inhibir la adipogénesis, así como impedir la diferenciación

hacia adipocitos marrones. Interferón  $\gamma$  e interleucina 1 (IL-1) actúan como inhibidores de la diferenciación en líneas celulares 3T3-L1 y en PAD de cultivo primario de ratón. Se ha sugerido que la cinasa activada por adenosín monofosfato (AMPK) es un objetivo primario para el control de la adipogénesis, ya que se ha observado en la línea celular 3T3-L1, la activación de AMPK es necesaria para la inhibición de la adipogénesis<sup>44</sup>.

- **Fitoquímicos.** Algunos compuestos activos provenientes de la dieta tienen la capacidad de afec-

**Tabla II**  
*Modulación de la diferenciación de adipocitos por citoquinas, hormonas y factores de transcripción*

Agente	Modelo	Efecto	Mecanismo	Ref (s)
TNF- $\alpha$	3T3-L1 y CPAR	(-)	Disminuye la síntesis de LPL	39, 44, 51
IFN- $\gamma$	3T3-L1 y CPAR	(-)	Inhibición de la proteína Hedgehog que controla la división celular de células madre.	52, 53
IL-11	3T3-L1	(-)	Regula la síntesis de lipoproteína lipasa.	39
AMPK	3T3-L1	(-)	Es altamente sensible al estrés oxidativo y regula las concentraciones intracelulares de AMP.	44
Grelina	3T3-L2	(+)	Incrementa la captación de ácidos grasos y el almacenamiento de triacilglicéridos.	54
Obestatina	3T3-L1 y CPAR	(+)	Regula la translocación de GLUT4 y la captación de glucosa	55
Insulina	3T3-L1 y CPAR	(+)	Regula diferenciación terminal	56
GH	3T3-L1	(+)	Vía activación de PPAR $\gamma$	50
C/ECBPs	3T3-L1	(+)	Aumenta sensibilidad y respuesta a la insulina.	6
PPAR $\gamma$	3T3-L1	(+)	Vía transformación de fibroblastos a adipocitos y transdiferenciación de adipocitos blancos a pardos.	6, 49

Preadipocitos parecidos a fibroblastos de ratón (3T3-L1), Cultivo primario de adipocitos de ratón (CPAR), lipoproteína lipasa (LPL) hormona de crecimiento (GH); Estimula (+), inhibe (-).

**Tabla III**  
*Modulación de la diferenciación de adipocitos por fármacos y fitoquímicos*

Agente	Modelo	Efecto	Mecanismo	Ref(s)
Dexametasona	3T3-L1	(+)	Activa los receptores $\beta$ adrenérgicos tipo 2 aumentando la sensibilidad a epinefrina	43
IBMX	3T3-L1	(+)	Es un inhibidor de nucleótido cíclico fosfodiesterasas aumentando la concentración intracelular de cAMP y cGMP.	57
Rosiglitazona	3T3-L1	(+)	Es un antagonista de PPAR $\gamma$	43
Genisteína	3T3-L1	(+)	Activación de AMPK y apoptosis de adipocitos maduros	44
EGDG	3T3-L1	(+)	Activación de AMPK y apoptosis de adipocitos maduros	44
Capsaicina	3T3-L1	(+)	Activación de AMPK y apoptosis de adipocitos maduros	44
Ácido elálgico	CPAH	(-)	Modifica cromatina de células precursoras de adipocitos	46
Gingenósidos	3T3-L1	(-)	Vía de AMPK y en la inhibición de PPAR $\gamma$	47
Ácido retinoico	3T3-L1	(-)	Activa los receptores RARs y PPAR $\beta$ y $\gamma$	48

Preadipocitos parecidos a fibroblastos de ratón (3T3-L1), Metilisobutilxantina (IBMX), proteína quinasa activada por AMP (AMPK), cultivo primario de preadipocitos humanos (CPAH), Receptores nucleares de ácido retinoico (RAR). Estimula (+), inhibe (-).

tar los adipocitos en diferentes etapas del desarrollo, ya sea estimulando la lipólisis, inhibiendo la adipogénesis o induciendo la apoptosis<sup>45</sup>. Recientemente se ha encontrado que el ácido eláico puede reducir la adiposidad, ya que es capaz de inhibir la adipogénesis por medio de la modificación de la cromatina de las células precursoras de PAD<sup>46</sup>. Los efectos de genisteína, galato epigallocatequina (EGCG) y capsaicina se han relacionado con la activación de AMPK en la línea celular 3T3-L1, encontrando que a través de la estimulación de la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS) se activa la vía AMPK rápidamente, lo que puede conducir a la inhibición del proceso de adipogénesis y permitir la apoptosis de adipocitos maduros<sup>44</sup>. Se les han atribuido efectos antiobesidad a los ginsenósidos, componentes activos del ginseng, ya que se ha comprobado que tienen la capacidad de inhibir la diferenciación de adipocitos de la línea 3T3-L1 ya que están implicados en la activación de la vía de AMPK y en la inhibición de PPAR $\gamma$ <sup>47</sup>.

Berry *et al.*<sup>48</sup> demostraron que el ácido retinoico es capaz de inhibir la diferenciación de adipocitos por activación de la vía CRABP-II/RAR $\gamma$  en PAD de cultivo primario de TA de humanos y de ratón<sup>48</sup>.

- **Factores de transcripción.** Se conocen una serie de factores de transcripción que actúan como reguladores de este proceso: las C/EBPs ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) (CCAAT/enhancer binding proteins), los PPAR $\gamma$  y el factor SREBP1 (sterol regulatory element binding protein I). Los dos primeros son cruciales, actuando de forma sinérgica para conseguir un adipocito maduro con sensibilidad y respuesta adecuada a la insulina<sup>16</sup>.

Las etapas de la adipogénesis son reguladas por una cascada transcripcional que incluye al receptor nuclear PPAR $\gamma$  y a miembros de la familia C/EBPs. La expresión de los factores PPAR $\gamma$  es crucial para la transformación de los fibroblastos en adipocitos. PPAR $\gamma$  juega un papel importante en la adipogénesis y se ha demostrado que es necesaria para mantener el estado de diferenciación final de los adipocitos<sup>12,38</sup>.

Cousin *et al.* (1999) sugieren que la relación entre adipocitos y macrófagos es inversa, ya que se ha demostrado que PPAR $\gamma$  además de activar la diferenciación de los adipocitos, es un regulador negativo de la actividad de los macrófagos. La acción adipogénica de los agonistas de PPAR $\gamma$ , son antagonistas de algunas citocinas como TNF $\alpha$ . Cuando se activa la diferenciación de los adipocitos, se inhibe la activación de los macrófagos<sup>18</sup>. En un estudio realizado por Petrovic *et al.* (2010) se observó que aplicando un tratamiento crónico con PPAR $\gamma$  se puede inducir que adipocitos blancos expresen la proteína UCP-1 y desarrollen mitocondriogénesis, características propias de los

adipocitos marrones y por lo tanto se provoque la transdiferenciación de adipocitos puramente blancos a adipocitos pardos<sup>49</sup>.

- **Hormonas.** En la fase de diferenciación terminal, los adipocitos adquieren sensibilidad a la insulina, detectándose un aumento en el número de receptores de insulina, así como de transportadores de glucosa GLUT4. También adquieren la capacidad de lipólisis, mostrándose un incremento de la expresión y actividad de las enzimas implicadas en este proceso, como la lipasa sensible a hormona (LHS), así como de receptores adrenérgicos  $\beta$ 2 y  $\beta$ 3. La hormona del crecimiento (GH) participa en la diferenciación de PAD, maduración de adipocitos e induce el incremento en la capacidad de almacenamiento de triacilglicéridos y en la capacidad lipolítica. En estudios realizados en PAD 3T3-L1 se ha observado que puede inducir la adipogénesis vía activación de STAT5 y su subsecuente asociación con PPAR $\gamma$ <sup>60</sup>.
- **Fármacos.** Los PAD de la línea 3T3-L1 espontáneamente se diferencian después de varias semanas cuando se mantienen en un medio de cultivo adicionado con suero fetal bovino, este proceso puede ser acelerado con la adición de dexametasona y metilisobutilxantina, en combinación con altas concentraciones de insulina. Sin embargo, en estudios realizados por Zebisch *et al.*,<sup>43</sup> utilizando distintos equipos y protocolos publicados no lograron obtener una diferenciación completa de la línea 3T3-L1. Posteriormente adicionaron rosiglitazona, un fármaco sensibilizador de insulina, como agente inductor de la diferenciación y lograron una diferenciación aparentemente completa persistente después de 10 a 12 días con al menos 10 subcultivos<sup>43</sup>.

### Características del adipocito maduro

- **Ciclo de vida del adipocito.** El ciclo de vida de los adipocitos incluye cambios en su morfología, detención del crecimiento, expansión clonal y una compleja secuencia de cambios en la expresión de genes y finalmente la muerte celular. Durante la fase de crecimiento los PAD se asemejan a fibroblastos. Pref-1, (factor 1 de preadipocito), puede servir como indicador del estado de preadipocito y se va extinguiendo durante la diferenciación. En el estado de confluencia los adipocitos entran en un estado de reposo llamado fase de detención del crecimiento que antecede el proceso de diferenciación. Dos factores de transcripción C/EBP $\alpha$  (proteína de unión y activación de CCAAT) y PPAR $\gamma$  están involucrados en la detención del crecimiento, fase necesaria para la diferenciación de los adipocitos. Posteriormente los PAD reciben una combinación de señales mitogénicas

y adipogénicas para continuar con el proceso de diferenciación. La inducción de la diferenciación produce cambios drásticos en la forma de las células, desde una forma de estrellada similar a los fibroblastos hasta una forma esférica propia de los adipocitos. Cuando se da la inducción se produce un descenso dramático de la expresión de Pref-1, acompañado de un rápido incremento de C/EBP $\beta$ , seguido de la expresión de C/EBP $\alpha$  y PPAR $\gamma$ . Durante la fase terminal de diferenciación, los niveles de mRNA de las enzimas involucradas en el metabolismo lipídico como glicerol 3 fosfato deshidrogenasa (G3PDH) se incrementan. Finalmente, aunque se ha sugerido que la cantidad de adipocitos no cambia a lo largo de la vida, ahora se sabe que los adipocitos pueden formarse y pueden ser removidos por un proceso de apoptosis<sup>45</sup> (Figura 2).

- **Mecanismos de regulación del metabolismo del adipocito maduro.** La acumulación de lípidos puede ocurrir en muchos tipos celulares, como macrófagos, hepatocitos y miocitos, pero en los adipocitos ocurre de una manera diferente debido a que los lípidos son almacenados en gotas de lípidos rodeadas por una proteína específica llamada perilipina<sup>39,40</sup>. En el TA blanco las gotas son uniloculares, mientras que en el marrón son multiloculares. Los adipocitos maduros se caracterizan por presentar algunos marcadores moleculares como PPAR $\gamma$ , el receptor GLUT4, la enzima ácido graso sintasa y por la capacidad de captación de glucosa dependiente de insulina.<sup>12,38</sup> Depósitos específicos de TA blanco pueden desarrollarse como TA pardo claro (oscurecimiento) o incrementar la acumulación de lípidos en células semejantes a adipocitos blancos (blanqueamiento). Este proceso es dependiente de cambios ambientales, como temperaturas frías para el oscurecimiento o dieta alta en grasa para el blanqueamiento. La adaptación al frío también puede ser farmacológicamente imitada por tratamiento con agonistas de receptores adrenérgicos, mientras que la termoneutralidad reduce la termogénesis y permite el depósito del exceso de calorías en forma de lípidos. Se ha sugerido la presencia de

un precursor bipotencial que reside en el TA, el cual puede diferenciarse en adipocitos pardo claro (beige) o blanco, dependiendo de la demanda ambiental. Sin embargo, una vez diferenciadas estas células son morfológicamente flexibles y pueden adquirir un fenotipo pardo claro o blanco cuando cambiaron con estímulos de blanqueamiento o de oscurecimiento, lo que se ha denominado transdiferenciación<sup>58</sup>.

### Control farmacológico de la adipogénesis

Existen algunos medicamentos que pueden afectar el proceso de adipogénesis, ya sea inhibiéndolo o acelerándolo, como los fármacos metformina y pioglitazona, respectivamente, los cuales además son usados como parte de la terapia en pacientes diabéticos<sup>7,8</sup>.

Los PAD y los adipocitos maduros responden de manera diferente a tratamiento con metformina<sup>7</sup>. En pruebas realizadas en PAD y en adipocitos maduros se encontró que en los primeros la captación de glucosa fue mayor; por el contrario, el consumo de oxígeno aumentó en adipocitos maduros mientras que en PAD disminuyó<sup>7</sup>.

Debido a que el fármaco pioglitazona es un agonista de PPAR $\gamma$ , el cual está directamente implicado en la diferenciación de los PAD, se propone como un activador de la adipogénesis y es posible que en los pacientes en los que se administra pueda incrementar el TA subcutáneo<sup>8,9</sup>.

Existen otros fármacos, como las sulfonilureas, glibuzida y gliburida, en el tratamiento de la diabetes que pueden aumentar la captación de glucosa por GLUT4, afectando por lo tanto el metabolismo de lípidos, induciendo la lipogénesis<sup>7,60</sup>.

El inhibidor de fosfodiesterasas IBMX induce significativamente la diferenciación de PAD 3T3-L1, mientras que dexametasona e insulina no tienen efecto<sup>61</sup>. Los antibióticos usados en animales de granja para consumo, por ejemplo monensina, salinomycin y narasin pueden promover el crecimiento en estas aves. Uno de éstos fármacos, la salinomycin, ha mostrado tener efectos anticancerígenos, además es capaz de inhibir la diferenciación de PAD sin inducir apoptosis o la inhibición de

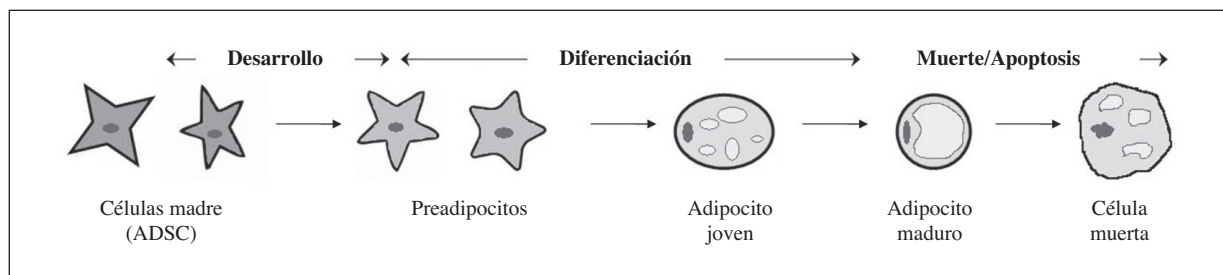


Fig. 2.—Las células madre mesenquimales son las precursoras de diversos tipos de células, incluidos los preadipocitos. Una vez que los preadipocitos empiezan a madurar, cambian de forma e inician una serie de divisiones celulares, seguida de la iniciación de la síntesis y almacenamiento de triacilglicéridos. Los adipocitos maduros también pueden padecer apoptosis bajo ciertas condiciones.



la proliferación celular en TA humano<sup>62</sup>. Latanoprost y travoprost son dos fármacos análogos de prostaglandina los cuales se ha demostrado que presentan un efecto inhibitorio en estados tardíos de la diferenciación de adipocitos<sup>63</sup>. La isoniazida es un fármaco comúnmente usado para tratar la tuberculosis que es capaz de inhibir la respuesta antioxidante en células humanas y de ratón. Al mismo tiempo puede suprimir la adipogénesis en PAD de ratón y en células madre derivadas de TA de humano reduciendo la acumulación de lípidos y atenuando la expresión de C/EBP $\alpha$  y PPAR $\gamma$ . Estudios llevados a cabo en la línea celular 3T3-L1 en curso temporal mostraron que durante el estadio terminal de diferenciación ocurría la inhibición de la adipogénesis<sup>64</sup>.

### Control fitoquímico de la adipogénesis

Existen algunos fármacos antiobesidad que pueden presentar efectos secundarios adversos. Es por eso que se están buscando alternativas naturales para tratar el Sp/Ob. Se ha observado que la medicina herbal tiene un alto potencial terapéutico para tratar la diabetes y algunas de sus complicaciones sin presentar los efectos tóxicos que pueden causar los fármacos sintéticos<sup>65</sup>. Es por ello que se han estudiado varios fitoquímicos que pueden mediar la adipogénesis.

Los alcaloides de la planta *nelumbo nucifera* o Loto pueden inhibir la adipogénesis y la proliferación de células 3T3-L1 además de inducir la apoptosis de PAD<sup>66</sup>.

En un ambiente oxidante, por ejemplo en presencia de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> producto de la respiración oxidativa, las células están en un estrés oxidativo propiciando la reducción o detención de la proliferación de PAD, así como induce modificaciones energéticas como el aumento de las enzimas catalasa, citrato sintasa; sin embargo estos efectos pueden ser reversibles con un pretratamiento antioxidante. Se ha demostrado que los polifenoles pueden reducir el estrés oxidativo, además se sugiere que también tienen un efecto protector y preventivo<sup>67</sup>.

Los animales que consumen una dieta alta en grasas, además de antioxidantes presentan una menor proporción de grasa visceral además de menor peso corporal, sugiriendo que los antioxidantes inhiben la proliferación de adipocitos<sup>68,69</sup>. Los polifenoles también pueden tener efecto antiinflamatorio sobre los PAD ya que pueden reducir la secreción de algunas citocinas proinflamatorias como IL-6<sup>69</sup>. Se ha encontrado que el alcaloide berberina es capaz de inhibir la diferenciación en células 3T3-L1, así como en PAD humanos. En un estudio hecho por Yang *et al.*<sup>70</sup> se observó que la administración de berberina en pacientes obesos mejoró la sensibilidad a insulina e inhibió el depósito de lípidos<sup>70</sup>. Estudios realizados en células 3T3-L1 y en PAD humanos en los que se evaluó la acumulación de lípidos intracelular demostraron que la curcumina presenta función antiadipogénica, la cual es más evidente en las primeras etapas de diferenciación celu-

lar, ya que se inhibe el proceso de expansión clonal mitótica<sup>71</sup>. Se ha encontrado que la quercetina puede presentar efectos antiobesidad ya que puede suprimir la diferenciación de adipocitos, así como inhibir la adipogénesis en células 3T3-L1 en ratas con una dieta alta en grasas, además de que se observó una supresión en la acumulación de lípidos y triacilgliceroles en la línea 3T3-L1<sup>72</sup>.

Se ha reportado que el polifenol 7-O-galoil-d-sedoheptulosa (GS) proveniente de la planta Corni Fructus es capaz de inhibir la diferenciación de PAD y la adipogénesis a través de la activación de la vía AMPK en la línea celular 3T3-L1<sup>65</sup>.

### Conclusión

Además de la función de protección y almacenamiento de energía, el TA y los adipocitos tiene un papel fundamental en diversos procesos fisiológicos, que en casos de obesidad pueden resultar en patologías tales como diabetes mellitus tipo II, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, hiperlipidemias, cáncer, procesos inflamatorios, etc. El discernimiento del proceso de diferenciación y regulación de los adipocitos puede ser clave para diseñar estrategias para prevenir y controlar el sobrepeso y la obesidad a través del conocimiento de los mecanismos que regulan la diferenciación de los adipocitos y el metabolismo llevado a cabo por el TA.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a CONACYT (CB-2011-01-167932) y PROMEP, México por el financiamiento económico. C.F.A.H. agradece a CONACYT por la beca para realizar sus estudios de Doctorado en Ciencias Químico Biológicas.

### Referencias

1. Kershaw EE and Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(6): p. 2548-2556.
2. García Torres D, Castellanos González MF, Cedeño Morales R, Benet Rodríguez M, and Ramírez Arteaga I. Tejido adiposo como glándula endocrina. Implicaciones fisiopatológicas. *Revista Finlay* 2011; 1(2): p. 131-151.
3. Sánchez-Muñoz F, García-Macedo R, Alarcón-Aguilar F, and Cruz M. Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gaceta médica de México* 2005; 141(6): p. 505-512.
4. Taha MF, Javeri A, Rohban S, and Mowla SJ. Upregulation of Pluripotency Markers in Adipose Tissue-Derived Stem Cells by miR-302 and Leukemia Inhibitory Factor. *BioMed research international* 2014; 2014
5. Martos-Moreno G, Sackmann-Sala L, Berryman D, Blome D, Argente J, and Kopchick JJ. El proteoma del tejido adiposo subcutáneo muestra heterogeneidad anatómica. *An Pediatr* 2013; 78(3): 140-148.

6. Cristancho AG and Lazar MA. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nature reviews Molecular cell biology* 2011; 12(11): p. 722-734.
7. Grisouard J, Timper K, Radimerski TM, Frey DM, Peterli R, Kola B, Korbonits M, Herrmann P, Krähenbühl S, and Zulewski H. Mechanisms of metformin action on glucose transport and metabolism in human adipocytes. *Biochemical pharmacology* 2010; 80(11): p. 1736-1745.
8. Kodama N, Tahara N, Tahara A, Honda A, Nitta Y, Mizoguchi M, Kaida H, Ishibashi M, Abe T, and Ikeda H. Effects of pioglitazone on visceral fat metabolic activity in impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; 98(11): p. 4438-4445.
9. Ikarashi N, Tajima M, Suzuki K, Toda T, Ito K, Ochiai W, and Sugiyama K. Inhibition of Preadipocyte Differentiation and Lipid Accumulation by Orengedokuto Treatment of 3T3-L1 Cultures. *Phytotherapy Research* 2012; 26(1): p. 91-100.
10. Gokaraju GR, Gokaraju RR, Golakoti T, Chirravuri VR, Somapalli V, and Bhupathiraju K. Synergistic phytochemical composition for the treatment of obesity, 2013, Google Patents.
11. Feng Z, Hai-Ning Y, Xiao-Man C, Zun-Chen W, Sheng-Rong S, and Das UN. Effect of yellow capsicum extract on proliferation and differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. *Nutrition* 2014; 30(3): p. 319-325.
12. Moreno B, La obesidad en el tercer milenio, *Editor/Editors* 2006: España. p. 395.
13. Brandan N, Llanos I, Miño C, Picardo A, Ragazzoli M, and Ruiz D. El tejido adiposo como órgano endocrino. Universidad Nacional del Nordeste 2008.
14. Gómez Ambrosi J and Frubehbeck G. Papel del tejido adiposo en la inflamación asociada a la obesidad. *Revista Española de Obesidad Vol* 2008; 6(5): p. 264-279.
15. Sánchez J, López D, Pinzón Ó, and Sepúlveda J. Adipokines and metabolic syndrome: multiple aspects of a complex pathophysiological process. *Rev colomb cardiol* 2010; 17(4): p. 167-176.
16. Miranda Garduño LM and Reza Albarrán A. Obesidad, inflamación y diabetes. *Gac Med Mex* 2008; 144(1): p.
17. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, and Tartaglia LA. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of clinical investigation* 2003; 112(12): p. 1821-1830.
18. Cousin B, Munoz O, André M, Fontanilles A, Dani C, Cousin J, Laharrague P, Casteilla L, and Enicaud L. A role for preadipocytes as macrophage-like cells. *The FASEB Journal* 1999; 13(2): p. 305-312.
19. Bastarrachea R, López J, Bolado N, Téllez J, Laviada H, and Comuzzie A. Macrófagos, inflamación, tejido adiposo, obesidad y resistencia a la insulina. *Gac Méd Méx* 2007; 143(505-512).
20. Constant V, Gagnon A, Landry A, and Sorisky A. Macrophage-conditioned medium inhibits the differentiation of 3T3-L1 and human abdominal preadipocytes. *Diabetologia* 2006; 49(6): p. 1402-1411.
21. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, and Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation* 2006; 116(7): p. 1784-1792.
22. Tilg H and Moschen A. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. *Clinical science* 2008; 114(275-288).
23. Bozaoglu K, Bolton K, Mcmillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, Walder K, and Segal D. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 2007; 148(10): p. 4687-4694.
24. Goralski KB, Mccarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD, Muruganandan S, and Sinal CJ. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *Journal of Biological Chemistry* 2007; 282(38): p. 28175-28188.
25. Law IK, Xu A, Lam KS, Berger T, Mak TW, Vanhoutte PM, Liu JT, Sweeney G, Zhou M, and Yang B. Lipocalin-2 deficiency attenuates insulin resistance associated with aging and obesity. *Diabetes* 2010; 59(4): p. 872-882.
26. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, Hashimoto I, Okada T, Yasuhara A, and Nakatsuka A. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005; 102(30): p. 10610-10615.
27. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, and Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2007; 3(12): p. 716-724.
28. Fargnoli JL, Sun Q, Olenczuk D, Qi L, Zhu Y, Hu FB, and Mantzoros CS. Resistin is associated with biomarkers of inflammation while total and high-molecular weight adiponectin are associated with biomarkers of inflammation, insulin resistance, and endothelial function. *European Journal of Endocrinology* 2010; 162(2): p. 281-288.
29. Anty R, Bekri S, Luciani N, Saint-Paul M-C, Dahman M, Iannelli A, Amor IB, Staccini-Myx A, Huet P-M, and Gugenheim J. The inflammatory C-reactive protein is increased in both liver and adipose tissue in severely obese patients independently from metabolic syndrome, type 2 diabetes, and NASH. *The American journal of gastroenterology* 2006; 101(8): p. 1824-1833.
30. Otero M, Lago RO, Lago F, Casanueva FF, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, and Gualillo O. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS letters* 2005; 579(2): p. 295-301.
31. Kiefer FW, Zeyda M, Todoric J, Huber J, Geyeregger R, Weichhart T, Aszmann O, Ludvik B, Silberhumer GR, and Prager G. Osteopontin expression in human and murine obesity: extensive local up-regulation in adipose tissue but minimal systemic alterations. *Endocrinology* 2008; 149(3): p. 1350-1357.
32. Wang S, Moustaid-Moussa N, Chen L, Mo H, Shastri A, Su R, Bapat P, Kwun I, and Shen C-L. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *The Journal of nutritional biochemistry* 2014; 25(1): p. 1-18.
33. Andrews M, Soto N, and Arredondo-Olguín M. Association between ferritin and hepcidin levels over inflammatory status in patients with type-2 diabetes mellitus and obesity. *Nutrition* 2014.
34. Yang R-Z, Lee M-J, Hu H, Pray J, Wu H-B, Hansen BC, Shuldiner AR, Fried SK, McLenithan JC, and Gong D-W. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2006; 290(6): p. E1253-E1261.
35. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, and Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 2007; 56(4): p. 1010-1013.
36. Han CY, Subramanian S, Chan CK, Omer M, Chiba T, Wight TN, and Chait A. Adipocyte-derived serum amyloid A3 and hyaluronan play a role in monocyte recruitment and adhesion. *Diabetes* 2007; 56(9): p. 2260-2273.
37. Panee J. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine* 2012; 60(1): p. 1-12.
38. Gestá S, Tseng Y-H, and Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell* 2007; 131(2): p. 242-256.
39. Gregorie F, Smas CM, and Sul HS. *Understanding Adipocyte Differentiation* 1998; 78(3): p. 783-809.
40. Billon N and Dani C. Developmental origins of the adipocyte lineage: new insights from genetics and genomics studies. *Stem Cell Reviews and Reports* 2012; 8(1): p. 55-66.
41. Clavijo MA, Camargo DG, and Gómez Alegría C. Adipogenesis in vitro de células 3T3-L1. *Rev. MED* 2007; 15(2): p. 170-176.
42. Ntambi JM and Young-Cheul K. Adipocyte differentiation and gene expression. *The Journal of Nutrition* 2000; 130(12): p. 3122S-3126S.
43. Zebisch K, Voigt V, Wabitsch M, and Brandsch M. Protocol for effective differentiation of 3T3-L1 cells to adipocytes. *Analytical biochemistry* 2012; 425(1): p. 88-90.

44. Hwang J-T, Park I-J, Shin J-I, Lee YK, Lee SK, Baik HW, Ha J, and Park OJ. Genistein, EGCG, and capsaicin inhibit adipocyte differentiation process via activating AMP-activated protein kinase. *Biochemical and biophysical research communications* 2005; 338(2): p. 694-699.
45. Rayalam S, Della-Fera MA, and Baile CA. Phytochemicals and regulation of the adipocyte life cycle. *The Journal of nutritional biochemistry* 2008; 19(11): p. 717-726.
46. Kang I, Okla M, and Chung S. Ellagic acid inhibits adipocyte differentiation through coactivator-associated arginine methyltransferase 1-mediated chromatin modification. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2014.
47. Hwang JT, Lee MS, Kim HJ, Sung MJ, Kim MS, and Kwon DY. Antiobesity effect of ginsenoside Rg3 involves the AMPK and PPAR- $\gamma$  signal pathways. *Phytotherapy Research* 2009; 23(2): p. 262-266.
48. Berry DC, Desantis D, Soltanian H, Croniger CM, and Noy N. Retinoic acid upregulates preadipocyte genes to block adipogenesis and suppress diet-induced obesity. *Diabetes* 2012; 61(5): p. 1112-1121.
49. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, and Nedergaard J. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *Journal of Biological Chemistry* 2010; 285(10): p. 7153-7164.
50. Vijayakumar A, Novosyadlyy R, Wu Y, Yakar S, and Leroith D. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Growth Hormone & IGF Research* 2010; 20(1): p. 1-7.
51. Sullivan CB, Porter RM, Evans CH, Ritter T, Shaw G, Barry F, and Murphy JM. TNF $\alpha$  and IL-1 $\beta$  influence the differentiation and migration of murine MSCs independently of the NF- $\kappa$ B pathway. 2014.
52. Todoric J, Strobl B, Jais A, Boucheron N, Bayer M, Amann S, Lindroos J, Teperino R, Prager G, and Bilban M. Cross-talk between interferon- $\gamma$  and hedgehog signaling regulates adipogenesis. *Diabetes* 2011; 60(6): p. 1668-1676.
53. Zhang H, Potter BJ, Cao J-M, and Zhang C. Interferon-gamma induced adipose tissue inflammation is linked to endothelial dysfunction in type 2 diabetic mice. *Basic research in cardiology* 2011; 106(6): p. 1135-1145.
54. Miegueu P, St Pierre D, Broglio F, and Cianflone K. Effect of desacyl ghrelin, obestatin and related peptides on triglyceride storage, metabolism and GHSR signaling in 3T3-L1 adipocytes. *Journal of cellular biochemistry* 2011; 112(2): p. 704-714.
55. Gurriarán-Rodríguez U, Al-Massadi O, Roca-Rivada A, Crujeiras AB, Gallego R, Pardo M, Seoane LM, Pazos Y, Casanueva FF, and Camiña JP. Obestatin as a regulator of adipocyte metabolism and adipogenesis. *Journal of cellular and molecular medicine* 2011; 15(9): p. 1927-1940.
56. Choi S-S, Cha B-Y, Iida K, Sato M, Lee Y-S, Teruya T, Yonezawa T, Nagai K, and Woo J-T. Honokiol enhances adipocyte differentiation by potentiating insulin signaling in 3T3-L1 preadipocytes. *Journal of natural medicines* 2011; 65(3-4): p. 424-430.
57. Russell TR and Ho R. Conversion of 3T3 fibroblasts into adipose cells: triggering of differentiation by prostaglandin F2 $\alpha$  and 1-methyl-3-isobutyl xanthine. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1976; 73(12): p. 4516-4520.
58. Bartelt A and Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nature Reviews Endocrinology* 2014; 10(1): p. 24-36.
59. Haliakon S, Doaré L, Foufelle F, Kergoat M, Guerre-Millo M, Berthault M-F, Dugail I, Morin J, Auwerx J, and Ferré P. Pioglitazone induces in vivo adipocyte differentiation in the obese Zucker fa/fa rat. *Diabetes* 1997; 46(9): p. 1393-1399.
60. Kotani K, Peroni OD, Minokoshi Y, Boss O, and Kahn BB. GLUT4 glucose transporter deficiency increases hepatic lipid production and peripheral lipid utilization. *Journal of Clinical Investigation* 2004; 114(11): p. 1666.
61. Wang Y, Tian Y, and Cai Q. Optimization of Induction Condition of 3T3-L1 Preadipocytes Differentiation. *Journal of Food Science and Technology* 2014; 3(009).
62. Sz kudlarek-Mikho M, Saunders RA, Yap SF, Ngeow YF, and Chin K-V. Salinomycin, a polyether ionophoric antibiotic, inhibits adipogenesis. *Biochemical and biophysical research communications* 2012; 428(4): p. 487-493.
63. Kim JW. Topical Prostaglandin Analogue Drugs Inhibit Adipocyte Differentiation. *Korean Journal of Ophthalmology* 2014; 28(3): p. 257-264.
64. Chen Y, Xue P, Hou Y, Zhang H, Zheng H, Zhou T, Qu W, Teng W, Zhang Q, and Andersen ME. Isoniazid suppresses antioxidant response element activities and impairs adipogenesis in mouse and human preadipocytes. *Toxicology and applied pharmacology* 2013; 273(3): p. 435-441.
65. Park CH, Rhyu DY, Sharma BR, and Yokozawa T. Inhibition of preadipocyte differentiation and lipid accumulation by 7-O-galloyl-d-sedoheptulose treatment in 3T3-L1 adipocytes. *Biomedicine & Preventive Nutrition* 2013; 3(4): p. 319-324.
66. Bin X, Jin W, Wenqing W, Chunyang S, Xiaolong H, and Jianguo F. Nelumbo nucifera alkaloid inhibits 3T3-L1 preadipocyte differentiation and improves high-fat diet-induced obesity and body fat accumulation in rats. *Journal of medicinal plants research* 2011; 5(10): p. 2021-2028.
67. Baret P, Septembre-Malaterre A, Rigoulet M, D'hellencourt CL, Priault M, Gonthier M-P, and Devin A. Dietary polyphenols preconditioning protects 3T3-L1 preadipocytes from mitochondrial alterations induced by oxidative stress. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2013; 45(167-174).
68. Wang T, Si Y, Shirihai OS, Si H, Schultz V, Corkey RF, Hu L, Deeney JT, Guo W, and Corkey BE. Respiration in adipocytes is inhibited by reactive oxygen species. *Obesity* 2010; 18(8): p. 1493-1502.
69. Hatia S, Septembre-Malaterre A, Le Sage F, Badiou-Bénéteau A, Baret P, Payet B, Lefebvre D'hellencourt C, and Gonthier M. Evaluation of antioxidant properties of major dietary polyphenols and their protective effect on 3T3-L1 preadipocytes and red blood cells exposed to oxidative stress. *Free radical research* 2014; 48(4): p. 387-401.
70. Yang J, Yin J, Gao H, Xu L, Wang Y, Xu L, and Li M. Berberine improves insulin sensitivity by inhibiting fat store and adjusting adipokines profile in human preadipocytes and metabolic syndrome patients. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2012; 2012.
71. Kim CY, Le TT, Chen C, Cheng J-X, and Kim K-H. Curcumin inhibits adipocyte differentiation through modulation of mitotic clonal expansion. *The Journal of nutritional biochemistry* 2011; 22(10): p. 910-920.
72. Moon J, Do H-J, Kim OY, and Shin M-J. Antiobesity effects of quercetin-rich onion peel extract on the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes and the adipogenesis in high fat-fed rats. *Food and Chemical Toxicology* 2013; 58(347-354).