

## L'organo adiposo

### The adipose organ

#### Summary

In mammals can be distinguished two different types of adipose tissue: the white adipose (WAT) responsible for the storage of excess energy as triglycerides, and brown adipose tissue (BAT) specialized in the dissipation of energy through the production of heat. Obesity is characterized by the expansion of the WAT mass. This expansion is strongly associated with the development of insulin resistance in some peripheral tissues and secretion of inflammatory cytokines. In this review we describe the role of white and brown adipose tissue in the pathogenesis and complications of obesity.

Iannella P. *The adipose organ. Trends Med* 2012; 12(3):113-120.

©2012 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

#### Key words:

**white adipose tissue**  
**brown adipose tissue**  
**obesity**

**E'** osservazione comune che l'eccesso adiposo si accompagna a frequenti alterazioni metaboliche ed ormonali che, se persistenti nel tempo, favoriscono l'insorgenza di condizioni patologiche<sup>1,2</sup>. Benché gli effetti deleteri del deragliamentorormonale si realizzino lentamente negli anni, e sia quindi necessaria un'obesità di lunga durata perché il rischio di andare incontro a patologie adiposità-correlate diventi rilevante, nondimeno quando l'insulto anatomico e tissutale si è realizzato (esaurimento delle  $\beta$ -cellule, disfunzione endoteliale, formazione della placca aterosclerotica, etc), esso assume caratteristiche di irreversibilità ed il soggetto diventa "obeso complicato".

Per decenni alcune delle alterazioni metaboliche osservate nell'obeso sono rimaste prive di un'etiologia chiara a causa dell'assenza di un qualsivoglia ruolo funzionale riconosciuto al tessuto adiposo bianco (White Adipose Tissue -WAT-), un tes-

suto tradizionalmente orfano di attenzione scientifica. In effetti, fino alla fine degli anni '60 il tessuto adiposo veniva descritto come sede di immagazzinamento delle scorte energetiche, utile nei periodi di scarsa disponibilità alimentare. Il concetto di *riserva energetica, ovvero di un tessuto metabolicamente inerte*, congiuntamente ad un aspetto microscopico poco attraente e ad una topologia anatomica dispersiva e variabile con l'età, hanno reso il tessuto adiposo una struttura negletta ad istologi, anatomopatologi ed embriologi. La risultante di questo scarso interesse appare evidente quando si consideri che fino al 2007 il tessuto adiposo bruno (Brown Adipose Tissue -BAT-) era considerato nella specie umana irrilevante sia anatomicamente che funzionalmente. Conseguentemente, l'embriogenesi dei due tessuti rimane ancora oggi incerta e non è chiaro in quale fase della differenziazione le due linee cel-



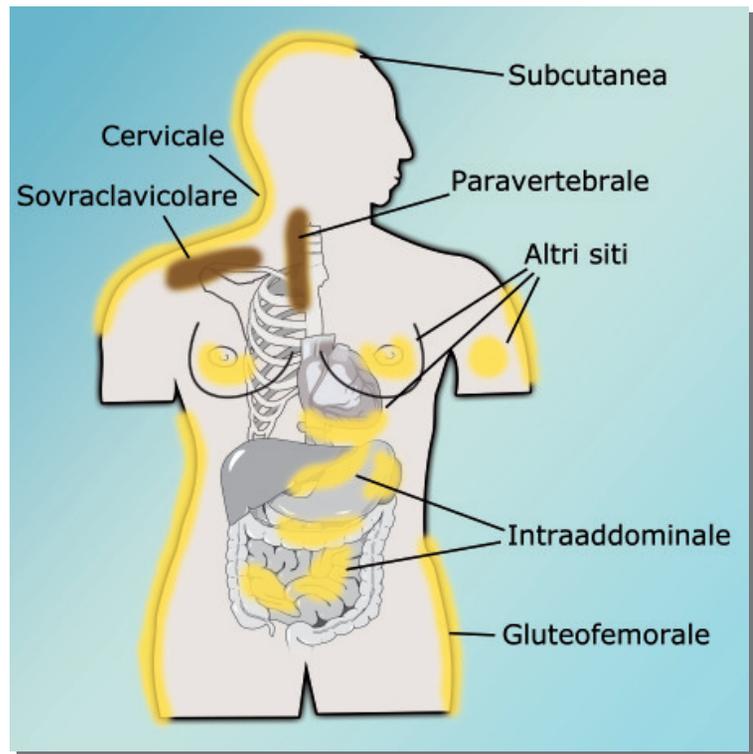
**Paride Iannella**

Pharma Project Group srl  
Research & Development dept.  
Viale Rimembranze 43/A  
21047 Saronno -VA-  
tel: 02 96702708 - fax: 02 96702677

lulari si distinguono nettamente fra loro<sup>3</sup>.

L'interesse nei confronti di questo tessuto è cambiato radicalmente quando il gruppo di Friedman dimostrò che il fattore umorale individuato 20 anni prima da Coleman nei topi geneticamente obesi (ob<sup>o</sup>/ob<sup>o</sup>) altro non era che una proteina secreta dal tessuto adiposo: la leptina<sup>4,6</sup>. Lo stesso gruppo, e in rapida sequenza altri, dimostrarono che la leptina rilasciata dagli adipociti aveva per target vari organi, inclusi i centri ipotalamici preposti al controllo dell'appetito, ai quali forniva informazioni sulla situazione energetica globale e da cui "riceveva" una risposta ormonale, con un meccanismo di cross-talking assai raffinato<sup>7</sup>. In questo circuito a feed-back il tessuto adiposo era contemporaneamente effettore e bersaglio di una complessa rete di segnali, i cui contenuti sappiamo oggi debordare da quelli attinenti al semplice metabolismo energetico, per sfociare nella modulazione dell'infiammazione, del tono vascolare, della fertilità, etc<sup>8,9</sup>. A partire dalla scoperta della leptina, il tessuto adiposo è divenuto oggetto di numerosi studi che si sono concretizzati nella pubblicazione di migliaia di articoli. Parallelamente, quello che era stato considerato per decenni un tessuto metabolicamente inerte ha guadagnato una nuova connotazione anatomica fino ad assurgere alla dignità di organo, l'*organo adiposo*<sup>10</sup>. In effetti il tessuto adiposo, inteso come insieme del tessuto adiposo chiaro e del tessuto adiposo bruno, risponde ai requisiti di organo anatomicamente inteso, ovvero di "una struttura differenziata, costituita da più tessuti e tipi cellulari, in grado di svolgere una specifica funzione all'interno dell'organismo"<sup>11</sup>. Tuttavia, diversamente

**Figura 1.** L'organo adiposo umano: un organo dinamico a distribuzione multilocale; in giallo il tessuto adiposo chiaro, in marrone quello bruno.



dagli altri organi, esso possiede una peculiarità che ha contribuito a renderlo poco interessante agli occhi dei ricercatori: non ha una sede anatomica propria, fatto salvo il pannicolo sottocutaneo.

Paradossalmente, il pannicolo sottocutaneo è la porzione meno interessante dal punto di vista funzionale. Per il resto esso si accumula in vari siti, la cui ampiezza dipende dalla specie animale e, nella specie umana, dalla razza, dallo stato di nutrizione, dal sesso, dall'età e da altre variabili direttamente o indirettamente associate al metabolismo energetico (figura 1).

L'organo adiposo è costituito da due differenti tessuti, il WAT ed il BAT, ciascuno avente una propria unità cellulare, rispettivamente l'adipocita chiaro e l'adipocita bruno, con differenti ca-

ratteristiche citologiche, tintoriali e funzionali. Il WAT si presenta all'osservazione ad occhio nudo di colore variabile da lattescente a mielato, in relazione al contenuto di carotenoidi ed altre sostanze pigmentate liposolubili presenti nella dieta, lobulare, grazie alla presenza di setti connettivali che circondano più adipociti. Questa lobulazione è maggiormente presente nelle zone soggette a pressione meccanica.

Nell'uomo i maggiori depositi sono quelli mediastinici, mesenterici, perirenale, periviscerale e retroperitoneale. In presenza di obesità, l'accumulo maggiore si realizza intorno all'omento (grasso omentale), accumulo segnalato esteriormente dal contemporaneo aumento del pannicolo sottocutaneo addominale, che diviene un marker sensi-

bile di adiposità viscerale. L'organo adiposo è quindi un organo a localizzazione multipla e la sede di accumulo influenza la funzione cellulare. Per esempio gli adipociti chiari del tessuto sottocutaneo non solo presentano caratteristiche morfologiche diverse ma esprimono anche un diverso profilo ormonale rispetto agli adipociti del tessuto adiposo viscerale<sup>12</sup>.

Per quanto riguarda il grasso bruno, la sua quantità è nella specie umana modesta, ma non così trascurabile come ritenuto sino ad alcuni anni fa. Inoltre, sotto la spinta di specifici stimoli, la quantità di grasso bruno può aumentare, a svantaggio della frazione chiara: mentre ciò è poco visibile nell'uomo, appare in tutta la sua evidenza nei mammiferi ibernanti, ma anche nel ratto e nel topo se sottopo-

sti a stress termico sufficiente ad imporre modifiche dell'omeostasi termica.

Alla luce di questi dati e semplificando notevolmente, l'*organo adiposo* può essere definito come un organo dinamico, in grado cioè di adeguarsi per quantità, distribuzione e attivazione funzionale alle variazioni energetiche (ipo- e iper-nutrizione) ed ambientali (escursione termica), con lo scopo di mantenere in pareggio il bilancio energetico, *modulando sia le entrate (WAT) che le uscite (BAT)* (figura 2).

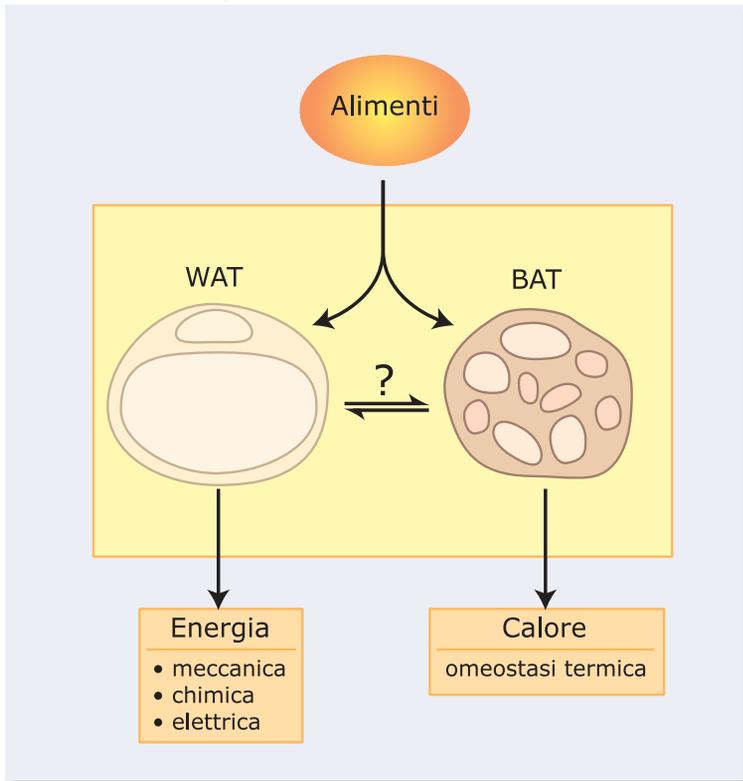
## I tessuti adiposi

I due tessuti assolvono a ruoli diversi: quello bruno ha funzione primariamente di accumulo e modulazione dell'energia, co-regolando con i centri sia superiori che periferici il bilancio

energetico; quello chiaro ha funzione primariamente termogenica, nel contesto più generale della regolazione della temperatura corporea (raffreddamento/riscaldamento)<sup>13-15</sup>. Negli individui adulti della specie umana, nei quali la termogenesi sembra meno legata al brivido muscolare, il ruolo del tessuto adiposo bruno regredisce progressivamente dopo il primo anno di vita, ma non si estingue e può essere riattivato in presenza di stimoli appropriati.

Benché i depositi di BAT negli individui adulti della specie umana siano effettivamente esigui rispetto alla controparte chiara, l'ipotesi che esso fosse insignificante sotto il profilo funzionale è stata smentita da indagini eseguite recentemente con la tomografia ad emissione di positroni (-PET-). Questa tecnica permette di evidenziare la presenza anche nell'uomo di piccoli depositi ipercapanti il 18-fluoro-desossiglucosio, successivamente identificati come tessuto adiposo bruno, di difficile individuazione alla dissezione anatomica<sup>16</sup>. In studi recenti si è osservato che l'esposizione al freddo (16 °C) induce un rapido incremento della massa adiposa bruna nell'uomo normopeso, incremento che tende ad accumularsi prevalentemente in quelle sedi (sovracilavicolare, laterocervicale e mediastinica) dove è maggiormente presente alla nascita e tipiche delle specie ibernanti<sup>17</sup>. Questo stesso effetto è meno evidente nei soggetti obesi, e ciò potrebbe essere dovuto o allo stimolo termico non sufficientemente forte in soggetti con un pannicolo adiposo più spesso o, in alternativa, a qualche fattore ormonale di differenziazione che tende ad inibire la formazione di BAT nei soggetti con

**Figura 2.** I due tessuti adiposi come organo preposto al controllo dell'omeostasi energetica e termica.



una maggior quantità di tessuto adiposo chiaro<sup>17</sup>.

### Differenziazione embrionale

Durante l'organogenesi il tessuto adiposo compare nella specie umana a partire dal 4°-5° mese di gestazione sotto forma di modesti ammassi cellulari, circondati da abbondante stroma in specifiche zone fetali, a cominciare dal collo e dall'area perirenale e, con l'avanzare dell'embriogenesi, in tutte le altre sedi nelle quali si ritroverà WAT nell'adulto<sup>18</sup>. È interessante notare che benché gli ammassi cellulari continuino ad aumentare di volume con il progredire dell'età gestazionale, la loro distribuzione anatomica non cambia. L'esame istologico di questi foci di tessuto embrionale rivela che essi sono costituiti sia da adipociti maturi che da preadipociti, in proporzione più o meno definita, e dipendente dall'incremento ponderale raggiunto durante la gravidanza nonché dalla presenza di iperinsulinismo e/o diabete gestazionale: in un neonato normopeso di 3 kg nato da mamma normopeso, il tessuto adiposo totale ammonta a circa 450 g (13.5%), ma in un neonato di 3.5-4.0 kg la massa adiposa totale ammonta già ad oltre 700 g (25%), con un raddoppio del volume di ciascun adipocita<sup>19</sup>. L'incremento può essere ancora maggiore se la mamma era obesa prima della gravidanza o era andata incontro a diabete gestazionale<sup>20</sup>.

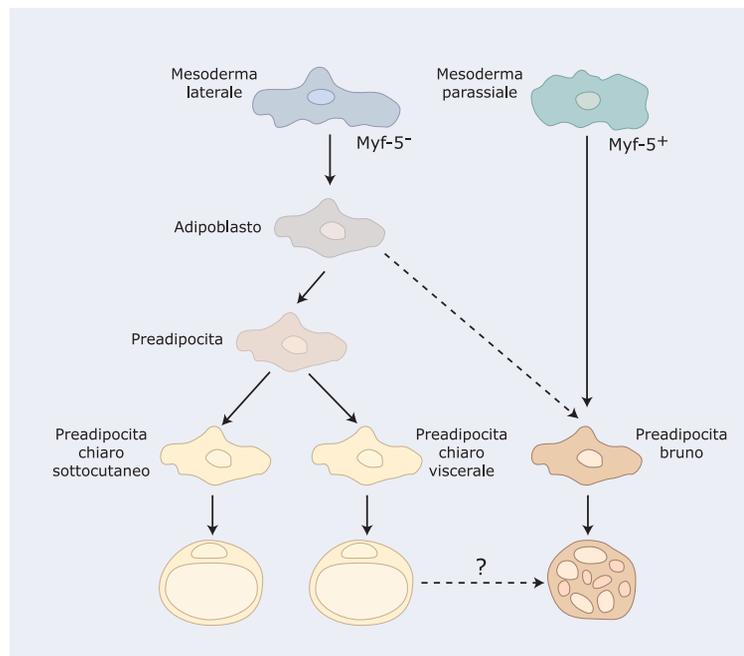
La differenziazione dei due tessuti durante l'adipogenesi rimane ancora oggi non completamente chiarita, benché numerosi studi suggeriscano che, ferma restando l'origine comune da una cellula mesenchimale capace di orientarsi anche verso condroblasti, osteoblasti e mioblasti, la differenziazione verso i

due tipi cellulari avvenga in una fase molto precoce, già a livello di cellula mesenchimale secondo alcuni studi, a livello di adipoblasto secondo altri<sup>21,22</sup>. Questa teoria non spiega però alcune osservazioni sperimentali. In modelli murini esposti per alcuni giorni a stress termico con temperatura ambientale intorno a 5°C, l'esame istologico del tessuto adiposo rileva un aspetto macroscopico diverso da quello osservato negli animali in condizioni termiche ordinarie, con aumento della componente bruna e contemporanea riduzione di quella bianca. Ciò potrebbe essere spiegato o supponendo che il pool di adipoblasti bruni sia andato incontro a mitosi con incremento del numero di elementi cellulari, o che gli adipociti bianchi siano in grado di transdifferenziarsi in adipociti bruni se sottoposti a stimoli adeguati<sup>23</sup>. L'incertezza nei processi differenziativi era ancora evidente nella raffi-

nata rassegna di Gesta apparsa nel 2007 su *Cell*<sup>4</sup>.

Ancora più recentemente è stato ipotizzato che vi siano due distinte vie embriogenetiche<sup>25</sup>: una che origina dal mesoderma parassiale, da cui si differenzia un precursore comune sia agli adipociti bruni che ai miociti, capace di esprimere il Fattore Miogenico-5 (*Myf-5*<sup>+</sup>), ed una che origina dal mesoderma laterale, da cui si differenzia il precursore degli adipociti chiari, incapace di esprimere *Myf-5* (*Myf-5*<sup>-</sup>). Tuttavia, anche in questo modello è previsto che il precursore (adipoblasto/preadipocita) dell'adipocita chiaro sia in grado di differenziarsi sia in adipocita chiaro che in "adipocita bruno silente", in grado cioè di essere reclutato in caso di necessità (figura 3). Ciò spiegherebbe anche la ragione per cui l'analisi microscopica non rileva nell'uomo la presenza di grasso bruno in aree dove esso può però comparire dopo adeguata stimolazione<sup>25</sup>.

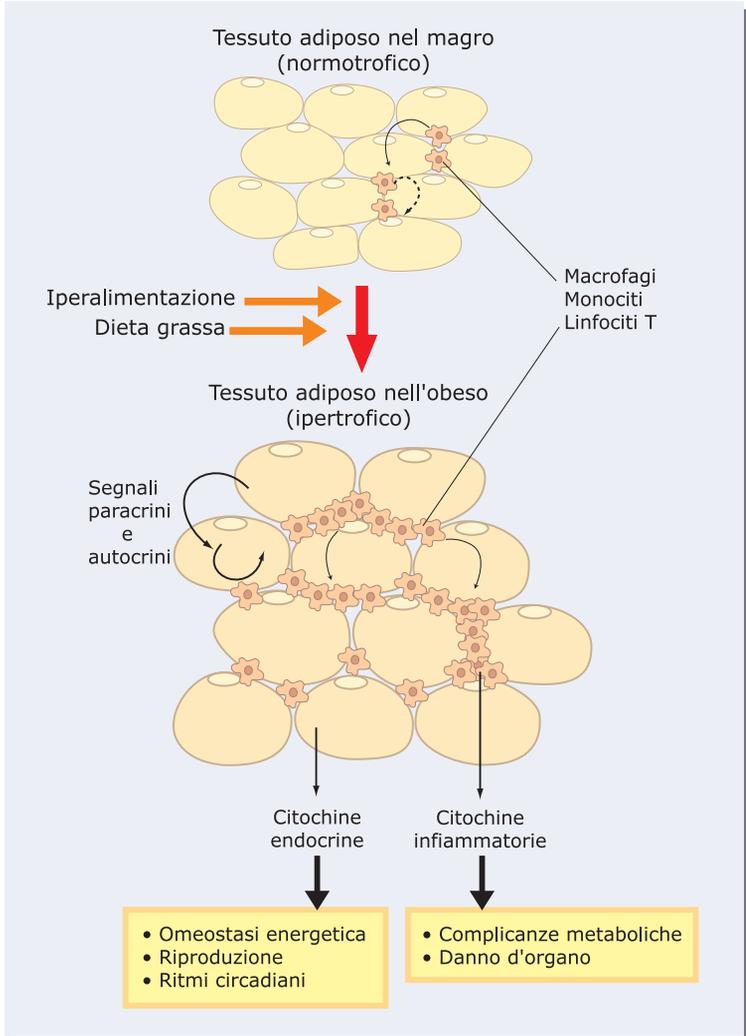
**Figura 3.** Ipotesi sull'embriogenesi e la differenziazione del tessuto adiposo.



### Caratteristiche istologiche e composizione chimica

Il tessuto adiposo chiaro proveniente da biopsie del pannicolo sottocutaneo o da liposuzione dei depositi viscerali appare alla microscopia ottica come uno strato di cellule di grandi dimensioni (da 50 a 120  $\mu$  ed oltre) in relazione alla sede (sottocutaneo, omentale) ed al grado di obesità dell'individuo. L'adipocita chiaro presenta una caratteristica morfologica unica: la maggior parte del contenuto cellulare è occupato da una singola goccia lipidica contenente triacilglicerolo. Le dimensioni di questa unica goccia aumentano all'aumentare del grado di obesità dell'individuo, fino ad occupare totalmente il citoplasma ed a comprimere il nucleo contro la membrana cellulare, che perde la forma sferica per divenire semilunare. È interessante notare che anche quando il materiale proviene da soggetti non obesi e l'adipocita non è ancora ipertrofico, il contenuto lipidico è racchiuso sempre in una sola goccia, più piccola ma unica (*cellule uniloculari*), diversamente dagli adipociti bruni nei quali sono presenti più addensati lipidici (*cellule multiloculari*). L'esame dell'adipocita chiaro al microscopio elettronico (ME) evidenzia anche la presenza di goccioline lipidiche più piccole che si pensa possono coalescere. La dinamica di questo processo non è chiara e le goccioline più piccole potrebbero essere piuttosto il risultato del frazionamento di quella uniloculare durante la lipolisi, in viaggio verso la membrana citoplasmatica, dove per pinocitosi rilascierebbero "quantità discrete" di trigliceridi. La goccia lipidica non è circondata da una membrana vacuolare ma l'osservazione a forte ingrandimento evidenzia la

**Figura 4.** Il tessuto adiposo chiaro nel soggetto magro e nell'obeso: diversa morfologia per una diversa attività secretoria.



presenza di un addensato più colorato, a mo' di "palizzata limitante"<sup>26</sup>.

L'interesse nei confronti di questa "struttura limitante" si è accentuato con la scoperta di una proteina, la perilipina A, in grado di inibire l'accesso del contenuto lipidico della goccia alla batteria di enzimi lipolitici quando il soggetto è in surplus energetico e consentirne l'accesso in caso di deficit. Questo meccanismo di controllo è stato identificato anche per le goccioline di grasso presenti nelle cellule di altri tessuti, per esempio quelle del testicolo, ricche di coleste-

rolo ed altri precursori della steroidogenesi<sup>27,28</sup>.

L'aumento del volume dei singoli adipociti determina incremento della massa grassa per ipertrofia cellulare (*adiposità ipertrofica*). Quando tutti gli adipociti disponibili hanno raggiunto un volume critico ed il bilancio energetico rimane ancora positivo (entrate maggiori delle uscite), viene rilasciato un qualche segnale differenziativo ancora non ben identificato che induce la differenziazione dei pre-adipociti in adipociti maturi (*adiposità iperplastica*). Questa seconda condizione si realizza prevalen-

temente nel bambino e nell'adolescente. Sfortunatamente, il raggiungimento di un esagerato volume cellulare prima di indurre lo stimolo pro-mitogeno sui preadipociti, gioca un ruolo chiave nell'espressione di alcuni geni che rilasciano non solo adipochine coinvolte nel controllo del bilancio energetico ma anche di mediatori della chemiotassi e dell'infiammazione, con conseguente reclutamento di macrofagi e linfociti che, attraversati i capillari arteriosi che corrono lungo i setti interlobulari, vanno ad infarcire progressivamente il tessuto adiposo stesso (figura 4).

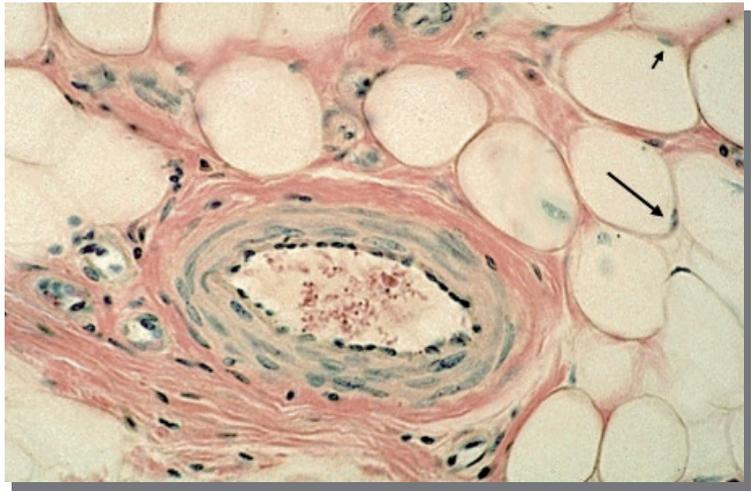
L'esame istologico di un campione di tessuto adiposo è quindi in grado di stabilire se il campione proviene da un soggetto magro o da un obeso, ed il rapporto adipociti/macrofagi fornisce indicazioni sullo stato infiammatorio del soggetto. Oltre agli adipociti maturi, ai loro precursori e alle cellule immunitarie summenzionate, il tessuto adiposo contiene cellule endoteliali, cellule nervose e loro terminazioni assoniche. La vascolarizzazione, relativamente modesta, e le terminazioni nervose, giacciono nei setti reticolari e nel collagene che circondano e suddividono i gruppi di adipociti in lobuli (figura 5).

L'uso della microscopia elettronica ha consentito di individuare anche nelle cellule più ipetrofiche tutti gli organuli di una cellula metabolicamente attiva (apparto di Golgi, reticolo endoplasmatico, etc), benché meno numerosi e poco sviluppati rispetto a cellule di altri tessuti.

### Composizione chimica

L'analisi chimica di campioni di tessuto adiposo rivela che il contenuto in lipidi varia dal 65 al 90%. Mediamente 100g di tes-

**Figura 5.** Tessuto adiposo sottocutaneo: si comparino le dimensioni degli adipociti con la sezione trasversale del lume vascolare e delle cellule della parete vasale; si noti inoltre la scarsa visibilità dei nuclei adipocitari schiacciati contro la membrana citoplasmatica (freccia).



suto adiposo viscerale proveniente da un soggetto moderatamente obeso contengono 85g di lipidi, 13g di acqua e circa 2g di proteine, per un contenuto calorico pari a circa 7 kcal/g di tessuto. La demolizione dei trigliceridi fornisce informazioni sul contenuto degli acidi grassi maggiormente immagazzinati, prevalentemente costituiti da acido oleico (45-50%), acido palmitico (20-25%), acido palmitoleico (9-11%) ed acido linoleico (6-7%), senza variazioni significative fra i due sessi e senza che tale composizione subisca significative alterazioni nel breve periodo, anche variando significativamente il contenuto lipidico della dieta<sup>29</sup>.

### Tessuto adiposo: sottocutaneo e viscerale

Numerose evidenze sperimentali e cliniche supportano l'ipotesi che l'accumulo adiposo in sede viscerale conferisca un rischio metabolico (insulinorestenza e diabete) e cardiovascolare (vasculopatia aterosclerotica, ipertensione, ipertrofia ventricolare) maggiore rispetto al-

l'accumulo sottocutaneo specifico o in sede gluteofemorale. Conseguentemente, le basi del maggior rischio cardiovascolare conferito dall'obesità viscerale vanno oltre la cosiddetta "ipotesi portale", che identifica nel maggior flusso portale di acidi grassi liberi (FFA) la causa prima dell'insulino-resistenza. In realtà, il tessuto adiposo sottocutaneo e quello viscerale esprimono citochine diverse, con *prevalenza di quelle pro-aggreganti, pro-infiammatorie e pro-aterogene da parte di quello viscerale*<sup>30,31</sup>. Questo differente pattern ormonale è ben visibile anche in colture provenienti da espianti dei due tessuti: le colture di tessuto viscerale producono più segnali proinfiammatori (TNF- $\alpha$ , IL-6, Proteina C-reattiva, etc), e sostanze aterogene (angiotensinogeno, fattori di crescita delle VSMC, etc)<sup>32</sup>. Molti di questi fattori sono prodotti dalla frazione stromo-vascolare e da quei macrofagi reclutati nella fase di espansione del volume adipocitario che infiltrano il tessuto adiposo degli obesi in misura più cospicua rispetto ai magri<sup>33,34</sup>.

Nell'ultima decade questo aspetto è stato ulteriormente approfondito ed oggi sappiamo che i profili secretori delle formazioni adipose localizzate in siti inusuali (depositi ectopici), come i depositi perivascolari ed epicardici, esprimono anche molecole infiammatorie o pertinenti alla regolazione dell'organo vicino, sicché il grasso perivascolare esprime mediatori di regolazione del tono vascolare, quello intramuscolare prevalentemente ormoni preposti al flusso di glucosio, ed a seguire con le altre localizzazioni<sup>35,36</sup>.

## Key Points

I due tessuti adiposi, anatomicamente, embriologicamente e funzionalmente distinti, cooperano per il raggiungimento di una funzione primaria nella sopravvivenza dell'organismo: modulare in entrata ed in uscita

il flusso di energia e ripartirne la disponibilità o verso le attività meccaniche ed elettriche (WAT) o verso il mantenimento della temperatura corporea (BAT). L'organo adiposo si caratterizza per un'elevata capacità secretoria ed entra profondamente nei meccanismi di controllo dell'appetito, dialogando con il SNC e gli organi periferici. Nell'obesità, l'adipocita chiaro invia segnali ai macrofagi residenti che, a loro volta rilasciano sostanze chemiotattiche e pro-infiammatorie con reclutamento di monociti e linfociti T dal circolo periferico che, raggiunto il tessuto adiposo, sono attivati e concorrono ad amplificare lo stimolo infiammatorio primario. Questo meccanismo è alla base dell'infiammazione subclinica presente nell'obeso ed è corrispondente di quelle alterazioni dei profili secretori che si con-

cretizzano nelle complicanze metaboliche, ormonali e vascolari dell'obesità.

Il grasso bruno, il tessuto preposto alla produzione di calore nei mammiferi, rimane nella specie umana un residuo evolutivo ma, diversamente da quanto ritenuto nel passato, le nuove metodiche di indagine (termografia, IR e PET-TC) indicano si tratta di quantità tissutali più cospicue di quanto non rilevabile alla semplice dissezione anatomica e, soprattutto, di tessuto metabolicamente attivo nel neonato fino ad un anno di vita, ed attivabile nell'adulto dopo stress termico. Preso *in toto*, l'organo adiposo è una struttura dotata di grande "plasticità" differenziativa e funzionale, avvenute come fine ultimo quello di sintetizzare, accumulare e dissipare l'energia secondo le modalità più opportune alla sopravvivenza dell'individuo. **TtM**

## Bibliografia

1. **Mittendorfer B.** Origins of metabolic complications in obesity: adipose tissue and free fatty acid trafficking. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14:535-141.
2. **Brown LM, Gent L, Davis K, et al.** Metabolic impact of sex hormones on obesity. *Brain Res* 2010; 1350:77-85.
3. **Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR.** Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316:129-139.
4. **Coleman DL.** Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973; 9:294-298.
5. **Coleman DL.** Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978; 14:141-148.
6. **Zhang YY, Proenca R, Maffei M, et al.** Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-432.
7. **Bartness TJ, Kay Song C, Shi H, et al.** Brain-adipose tissue cross talk. *Proc Nutr Soc.* 2005; 64:53-64.
8. **Kershaw EE, Flier JS.** Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56.
9. **Ferder I, Inserra F, Martinez-Maldonado M.** Inflammation and the metabolic syndrome: role of angiotensin II and oxidative stress. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8:191-198.
10. **Cinti S.** *The Adipose Organ.* Kurtis Editore; Milano, 1999.
11. **Webster's Medical Dictionary.** Merriam-Webster Inc. Springfield (USA) 1986; pag 497.
12. **Jernas M, Palming J, Sjöholm K, et al.** Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB J* 2006; 20: 1540-2.
13. **Trayhurn P, Beattie JH.** Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001; 60:329-339.
14. **Scherer PE.** Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006; 55:1537-1545.
15. **Klaus S.** Brown adipose tissue: thermogenic function and its physiological regulation. In Klaus S (Ed): *Adipose tissues.* Eureka / Landes Bioscience, Georgetown, 2001.
16. **Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B.** Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: 444-452.
17. **van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, et al.** Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009; 360:1500-1508.
18. **Poissonnet CM, Lavalle M, Burdi AR.** Growth and development of adipose tissue. *J Pediatr* 1988; 113:1-9.
19. **Enzi G, Zanardo V, Caretta MD,**

- et al.* Intrauterine growth and adipose tissue development. *Am J Clin Nutr* 1981; 34:1785-1790.
20. **Catalano PM, Farrell K, Thomas A, et al.** Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *Am J Clin Nutr* 2009; 90:1303-1313.
  21. **Gregoire FM.** Adipocyte differentiation: from fibroblast to endocrine cell. *Exp Biol Med* 2001; 226:997-1002.
  22. **Otto TC, Lane MD, Cox MM.** Adipose development: from stem cell to adipocyte. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2005; 40:229-242.
  23. **Hansen JB, Kristiansen K.** Regulatory circuits controlling white versus brown adipocyte differentiation. *Biochem J* 2006; 398:153-168.
  24. **Gesta S, Tseng YH, Kahn CR.** Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell* 2007; 131:242-256.
  25. **Enerback S.** The origins of brown adipose tissue. *N Engl J Med* 2009; 360:2012-2023.
  26. **Fawcett DW.** *A Textbook of Histology.* XII Edition. Chapman & Hall; USA NY 1994.
  27. **Heid H, R. Moll I. Schwetlick H R et al.** Adipophilin is a specific marker of lipid accumulation in diverse cell types and diseases. *Cell Tissue Res* 1998; 294: 309-321.
  28. **Brasaemle DL.** Thematic review series: adipocyte biology. The perilipin family of structural lipid droplet proteins: stabilization of lipid droplets and control of lipolysis. *J Lipid Res* 2007; 48:2547-2559.
  29. **Stafford WL, Minshull M.** Adipose tissue. In: *A Companion to medical studies, III Edition* (Forrester JM Ed). Blackwell Scientific Publications Oxford 1984.
  30. **Coppack SW.** Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2001; 60:349-356.
  31. **Berg AH, Scherer PE.** Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96:939-949.
  32. **Dolinková M, Dostálová I, Lacinová Z, et al.** The endocrine profile of subcutaneous and visceral adipose tissue of obese patients. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 291(1-2):63-70.
  33. **Calabrò P, Golia E, Maddaloni V, et al.** Adipose tissue-mediated inflammation: the missing link between obesity and cardiovascular disease? *Intern Emerg Med* 2009; 4:25-34.
  34. **Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, et al.** Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci.* 2009; 54:1847-1856.
  35. **Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA.** Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19:547-566.
  36. **Ichiki T.** Perivascular adipose tissue, a Janus-faced regulator of vascular function. *Circ J* 2010; 74:1300-1301.