



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**Mecanismos moleculares asociados a las alteraciones
en la funcionalidad del tejido adiposo marrón en
relación con la resistencia a la insulina durante la
obesidad**

Autor: Ana García Frades

Fecha: 20/01/2020

Tutor: Ángela M^a Martínez Valverde

1. RESUMEN.....	- 3 -
2. INTRODUCCIÓN	- 4 -
2.1. OBESIDAD	- 4 -
2.2. INSULINA: PAPEL CLAVE EN EL CONTROL METABÓLICO	- 4 -
2.3. TEJIDO ADIPOSO.....	- 7 -
3. OBJETIVOS.....	- 9 -
4. METODOLOGÍA	- 9 -
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	- 9 -
5.1. FUNCIONALIDAD DEL TEJIDO ADIPOSO MARRÓN: TERMOGÉNESIS SIN TIRITEO ..	- 9 -
5.2. LA MITOCONDRIA EN EL TEJIDO ADIPOSO MARRÓN: FUNCIONALIDAD, DINÁMICA Y DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL	- 11 -
5.3. LA INFLAMACIÓN COMO DESENCADENANTE DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN LOS DIFERENTES DEPÓSITOS DEL TEJIDO ADIPOSO: CAUSA O CONSECUENCIA	- 14 -
5.4. EL TEJIDO ADIPOSO MARRÓN COMO DIANA TERAPÉUTICA	- 16 -
6. CONCLUSIONES.....	- 18 -
7. BIBLIOGRAFÍA.....	- 19 -

1. RESUMEN

En los últimos años se ha evidenciado el claro impacto negativo que supone la obesidad y las complicaciones metabólicas a las que se asocia, convirtiéndose en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Mantener una adecuada respuesta a la insulina es clave para conseguir un correcto funcionamiento del metabolismo, así como para la regulación de la expresión génica y de la proliferación celular, procesos en los que participa esta hormona. El tejido adiposo es el principal órgano de almacenamiento de energía y en función de su origen podemos diferenciar tres tipos: blanco, marrón y beige. El tejido adiposo marrón (TAM) es considerado como el único órgano capaz de realizar la termogénesis sin tiriteo en respuesta a la exposición al frío, contribuyendo a mantener la temperatura corporal y mejorar el perfil metabólico del individuo. Por ello, se han descrito multitud de factores endocrinos y paracrinos que juegan un papel fundamental en el desarrollo del TAM, entre los que destacan la insulina y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1). Entender los mecanismos desencadenantes de las alteraciones de la función del TAM en estados de resistencia a la insulina y obesidad es primordial para poder describir los principales factores de riesgo que presentan los sujetos obesos, así como para encontrar nuevas estrategias farmacológicas y combatir esta patología.

Palabras clave: Obesidad, tejido adiposo marrón, resistencia a la insulina

ABSTRACT

Over the last few years there have been increasing evidences of the negative impact of obesity and its associated metabolic complications that point this disease as one of the most important problems of the public health systems of the 21st century. Maintaining a correct insulin response is key for multiple processes where this hormone plays a role, including regulation of metabolism, gene expression and cellular proliferation. The adipose tissue is the main organ responsible of energy storage and it can be classified into 3 different subtypes: white, brown and beige. The brown adipose tissue has the unique capacity of thermogenesis under cold exposure or in response to the diet, which contributes to the maintenance of body temperature and the improvement of the individual's metabolic profile. For this reason, multiple endocrine and paracrine factors have been reported to play a key role in the development of BAT, in particular insulin and the insulin growth factor 1 (IGF-1). It is therefore of extreme relevance to understand the mechanisms that are altered in insulin resistance and obesity in this tissue to determine the main risk factors in obese patients. This will also allow the discovery of new strategies to fight and treat obesity.

Key words: Obesity, Brown adipose tissue, insulin resistance

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Obesidad

La obesidad está considerada como el principal problema de salud del siglo XXI. Se trata de una enfermedad crónica, caracterizada por la acumulación excesiva de grasa en el organismo. En los últimos años se ha elucidado el claro impacto negativo de la obesidad y del consecuente desarrollo de complicaciones cardiometabólicas entre las que se incluyen la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular.

Para definir la obesidad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene en cuenta el índice de masa corporal ($IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)}$). Con esta ecuación, los criterios para realizar esta definición son los siguientes: Normopeso: 18,5-24,9, Sobrepeso (Obesidad grado I): 25-29,9 kg/m², Obesidad grado II: 30-34,9 kg/m², Obesidad grado III: 35-39,9 kg/m², Obesidad grado IV: ≥ 40 kg/m² (1).

Sin embargo, recientes estudios han demostrado que existen ciertas limitaciones, ya que los riesgos asociados a la obesidad no sólo dependen del peso corporal (IMC), sino también de la distribución del exceso de grasa y de los tipos de grasa (2,3)

Tipos de obesidad en función de la distribución de grasa (4)

- **Obesidad androide, central o abdominal (en forma de manzana):** el exceso de grasa se localiza preferentemente en la cara, el tórax y el abdomen.
- **Obesidad ginoide o periférica (en forma de pera):** la grasa se acumula básicamente en la cadera y en los muslos.
- **Obesidad de distribución homogénea:** aquella en la que el exceso de grasa no predomina en ninguna zona del cuerpo.

2.2. Insulina: papel clave en el control metabólico

La insulina es una hormona endocrina cuyo papel principal es inducir una respuesta anabólica y así permitir la disponibilidad de sustratos glucídicos y lipídicos. La insulina ejerce sus efectos fisiológicos al unirse al **receptor de la insulina (RI)** de la membrana plasmática en las distintas células diana. El RI es un receptor con actividad tirosina-quinasa intrínseca, formado por dos subunidades α extracelulares, encargadas de la unión a la insulina, y dos subunidades β con localización extracelular, transmembrana e intracelular, donde se encuentra el dominio responsable de la actividad enzimática tirosina-quinasa. Además, el RI presenta dos isoformas: la isoforma A (carece del exón 11), que se expresa fundamentalmente durante el desarrollo fetal, y la isoforma B, que se expresa en órganos diferenciados como el hígado, músculo o tejido adiposo marrón (5).

Es importante mencionar el papel del **factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1)** como promotor del crecimiento y de la diferenciación celular en mamíferos que, a pesar de las diferencias funcionales con la insulina, sus receptores y cascadas de señalización intracelular presentan gran homología. El **receptor de IGF-1** tiene una estructura similar al RI y una homología del 50%, lo que supone que al encontrarse el IGF-1 en mayores concentraciones que la insulina, éste podrá unirse y activar el IR aunque con menor afinidad que la de la insulina (6). Además, dichos receptores pueden formar híbridos para modular la selectividad y afinidad por la insulina y/o IGF-1 (7).

Mecanismo de señalización de la insulina

La unión de la insulina o del IGF-1 al RI o a su forma híbrida activa una cascada de señalización que comienza con la autofosforilación de los residuos tirosina localizados en los dominios tirosina quinasa de las subunidades β. En consecuencia, activan diferentes quinasas que van a reclutar a diversas proteínas, entre las que destacan los sustratos del receptor de la insulina (IRS1-4), proteínas Shc (proteína con dominios de homología Src 2), y Gab1 (proteína de unión asociada a Grb2) (8). Entre los principales representantes de la familia IRS destacan las isoformas IRS1 e IRS2, las cuales al activarse mediante fosforilación en residuos tirosina, van a inducir la activación de diferentes vías que están conectadas entre sí y que llevan a cabo proteínas con dominios SH2 (7).

Vía PI3K (Fosfatidil-Inositol 3 quinasa)

La PI3K es una de las proteínas con dominios SH2 más importantes activadas por la unión de IRS1 e IRS2 al RI y su posterior fosforilación en residuos tirosina. Su activación conlleva la fosforilación del fosfolípido de membrana PIP₂ (fosfatidilinositol-4,5-bifosfato) para producir PIP₃ (fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato) (9). De esta manera se generan sitios de reconocimiento para activar por unión de PIP₃ a otras quinasas celulares como la PDK1/2 (proteína quinasa dependiente de fosfoinosítidos) que a su vez activa por fosforilación a la PKB/Akt (proteína quinasa B). Por otro lado, la PKB/Akt fosforila otras proteínas que, entre otros efectos, van a favorecer la síntesis de glucógeno, proteínas y lípidos, el transporte de glucosa, la supervivencia celular, así como la inhibición de la transcripción de ciertos genes como los que codifican para las enzimas gluconeogénicas (Figura 1).

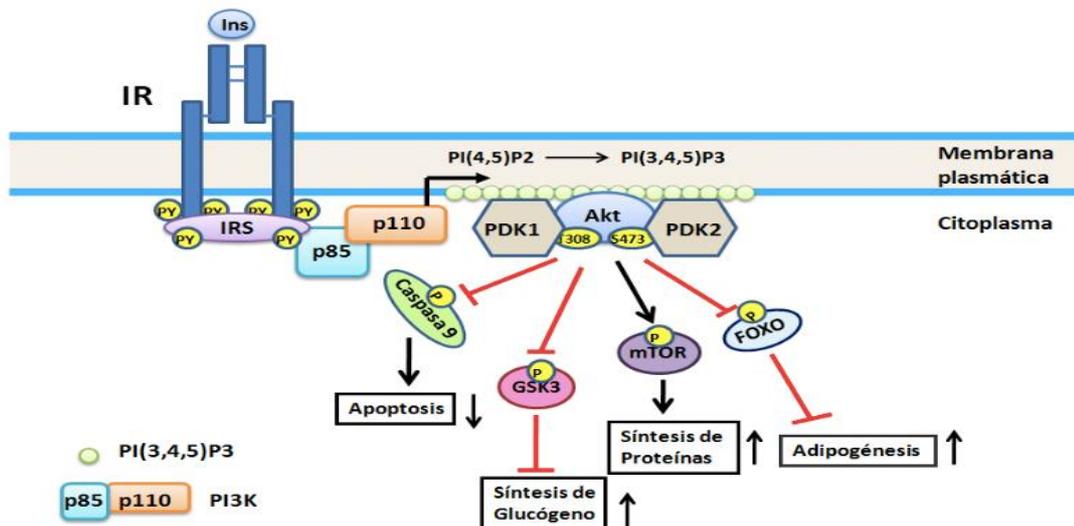


Figura 1. Activación de la vía PI3K/Akt por la insulina. Figura tomada de (Olivares Reyes JA et al., 2008).

Vía MAP quinasa (quinasa activada por mitógenos)

Mediante esta vía, las proteínas IRS se van a unir a través de los residuos tirosina fosforilados a otra proteína con dominios SH2, la proteína adaptadora GRB2 y, como consecuencia, el factor de intercambio de nucleótidos SOS (del inglés son of sevenless) produce el recambio de GDP por GTP en la proteína RAS, resultando en su activación. RAS al mismo tiempo activa a la quinasa RAF, que a su vez fosforila y activa a MEK, una MAP quinasa responsable de la activación y fosforilación de otras dos MAP

quinasas, ERK1 y 2 (quinasas reguladoras de las señales extracelulares), las cuáles modulan la expresión génica y la proliferación celular (6) (Figura 2).

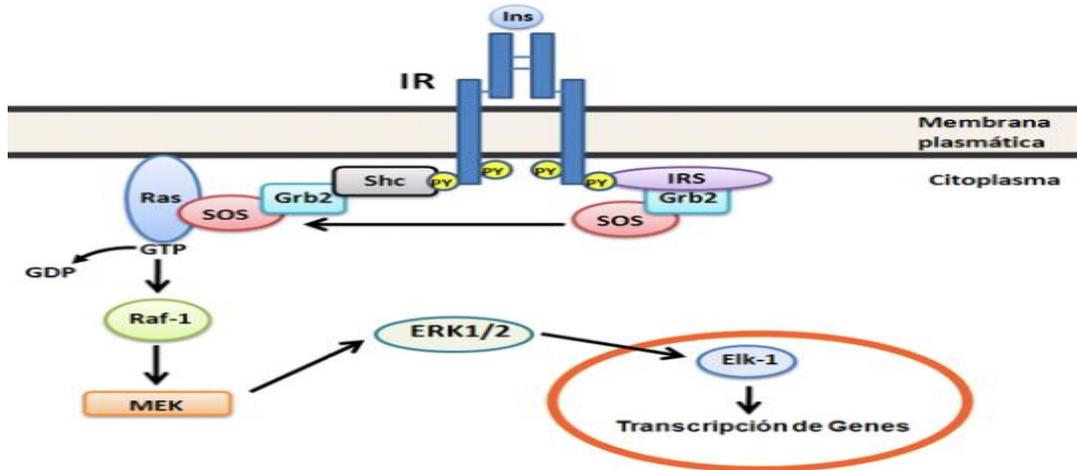


Figura 2. Activación de la vía MAPK por acción de la insulina. Figura tomada de (Olivares Reyes JA et al., 2008).

Sensibilidad y resistencia a la insulina

La insulina es un regulador crucial del metabolismo glucídico, capaz de controlar la captación, utilización y almacenamiento de nutrientes celulares. Sus principales acciones las ejerce en el hígado donde inhibe la gluconeogénesis, la glucogenolisis y la cetogénesis y, además promueve la síntesis de lípidos, glucógeno y proteínas. También actúa en el músculo esquelético y en el tejido adiposo, donde promueve la conversión de glucosa en glucógeno y glicerol para la síntesis de triglicéridos, respectivamente; inhibiendo a su vez su degradación.

La resistencia a la insulina se puede definir como una disminución de su acción en el metabolismo y, por lo tanto, se produce una alteración de sus efectos sobre los tejidos diana. Esta resistencia provoca un aumento en la secreción de insulina por parte de las células β pancreáticas, en un proceso conocido como hiperinsulinemia compensatoria. Si la resistencia a la insulina se mantiene por periodos largos, el proceso de hiperinsulinemia compensatoria se puede agotar, debido a que las células β se vuelven incapaces de secretar más insulina, generando así un estado de hiperglucemia sostenida (3, 10) (Figura 3).

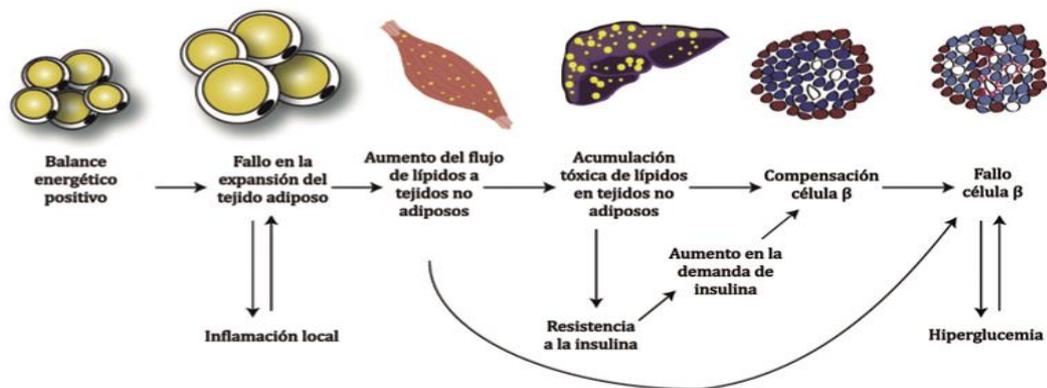


Figura 3. Esquema donde se reflejan los acontecimientos que dan lugar a la resistencia a la insulina. Adaptación de (Virtue S et al., 2010).

2.3. Tejido adiposo

El tejido adiposo es el principal órgano de almacenamiento de energía bajo condiciones de exceso calórico. Durante periodos de ayuno prolongado se encarga de proporcionar la reserva de lípidos para responder a las necesidades del organismo. Además, el tejido adiposo contribuye al aislamiento, termorregulación y protección del mismo.

Tanto el tejido adiposo como el músculo, el cartílago y el hueso comparten un mismo origen mesodérmico. Las células madre mesenquimales multipotentes (MSC) en un estadio inicial, pueden diferenciarse según la expresión de un factor miogénico denominado Myf5. En función del linaje celular y de la expresión de distintos marcadores se van a desarrollar los distintos tipos de tejido adiposo tal como se detallará a continuación.

Una propiedad que define sustancialmente a este órgano es su alta plasticidad, pues es capaz de expandirse o de contraerse en función del balance energético o del estado patológico del individuo. Dicha expansión viene motivada por la hipertrofia (aumento del volumen) y/o la hiperplasia (aumento del número) de los adipocitos, los cuáles se pueden renovar con frecuencia para compensar la muerte celular. Se ha demostrado que la hiperplasia es un evento más frecuente y determinante en niños, mientras que el aumento del tamaño de los adipocitos representa el principal mecanismo de plasticidad en los adultos. Por ello, la respuesta de los adipocitos al exceso de energía en individuos obesos depende de la edad del individuo y, en consecuencia, de su capacidad para perder peso (11, 12).

Tejido adiposo blanco (TAB)

Este tejido está formado en su mayoría por adipocitos blancos y por una fracción vascular estromal (SVF). Los adipocitos se caracterizan por ser uniloculares, al presentar una gran y única vacuola lipídica en posición central, un núcleo en posición periférica y un bajo contenido en mitocondrias. Además, expresan bajos niveles de la proteína desacoplante tipo 1 (UCP1), también llamada termogenina, a la que se hará referencia más adelante. La SVF está formada por las células precursoras de los adipocitos con linaje celular Myf5-, por una gran variedad de células inmunes, fibroblastos y células endoteliales (13, 14).

Se ha demostrado que el receptor nuclear PPAR γ (del inglés peroxisome proliferator activated receptor) y varios miembros de la familia de proteínas nucleares C/EBPs (del inglés enhancer binding proteins) son esenciales en la diferenciación del preadipocito en adipocito maduro mediante la puesta en marcha de un complejo programa de regulación transcripcional (15).

El TAB se considera un órgano multifuncional al presentar una función energética que regula la homeostasis del organismo mediante la secreción de adipocinas controlada por el sistema endocrino y nervioso. Además, presenta una función de reservorio de células madre mesenquimales.

En los humanos, el TAB se encuentra distribuido por todo el organismo. En la zona visceral o intraabdominal, como mecanismo de protección de posibles traumatismos, los mayores depósitos se encuentran en la región omental, mesentérica y retroperitoneal, mientras que, en la zona subcutánea, como sistema de almacenamiento de energía, la grasa se localiza principalmente en las nalgas, muslos y abdomen. Además, el TAB se encuentra localizado en menor cantidad en la región pericardial, perivascular o periarterial, periarticular, retrorbital, intramuscular, médula ósea y depósitos faciales.

Se ha comprobado que la distribución de la grasa visceral o subcutánea presenta diferencias a nivel de la expresión de las adipoquinas, funciones metabólicas, densidad vascular e inervación, lo que determina el tipo de obesidad que presente el individuo: la obesidad periférica se caracteriza por presentar una distribución subcutánea, con pocas complicaciones metabólicas, mientras que la obesidad central supone un aumento de la grasa visceral y se asocia con un mayor potencial angiogénico e inflamatorio, dando lugar a las complicaciones metabólicas típicas de la obesidad (16).

Tejido adiposo marrón (TAM)

Este depósito graso está formado por adipocitos con un gran número de pequeñas vacuolas en disposición multilocular, un núcleo en posición central y gran cantidad de mitocondrias, responsables del color pardo que caracteriza al tejido y que contienen la UCP1, proteína clave en el proceso de la termogénesis sin tiriteo.

Los depósitos del TAM también presentan una alta vascularización pues son capaces de liberar el factor de crecimiento del endotelio vascular tipo A (VEGF-A) y óxido nítrico (NO) que favorecen la angiogénesis y vascularización. Algunos estudios atribuyen una función vasoprotectora al TAM al secretar peróxido de hidrógeno (H₂O₂). Asimismo, el TAM muestra una gran inervación simpática, indispensable para el proceso de termogénesis al expresarse los receptores β_3 y β_1 adrenérgicos en los adipocitos maduros y en las células precursoras, respectivamente.

Los precursores de los adipocitos marrones presentan un linaje celular Myf5+ y, como ya se ha mencionado anteriormente, son indispensables los factores PPAR γ y C/EBP para su perfecto desarrollo. Sin embargo, se han identificado nuevos factores de transcripción que contribuyen a la formación de las células marrones: el factor PRDM16, EBF2 (del inglés anti early B-cell factor 2) y Zfp516 (dedos de zinc de la proteína 516).

La función principal del TAM es la producción de calor a través de la termogénesis sin tiriteo. Dicho proceso tiene lugar en mamíferos en los cuales se activa tras la exposición al frío y está regulado principalmente por el sistema nervioso simpático. De esta manera el TAM contribuye al mantenimiento de una adecuada temperatura corporal y a mejorar el perfil metabólico, ya que la termogénesis se induce en respuesta a la ingesta calórica (del inglés diet-induced thermogenesis). Además de la función endocrina mencionada, se le atribuyen funciones paracrinas y autocrinas al liberar adipoquinas conocidas como batoquinas (12).

En humanos, el TAM se encuentra en las regiones supraclavicular, axilar y paravertebral, pero también podemos localizar pequeños depósitos en las regiones perivascular, epicardio, bronquios, íleo del riñón, páncreas, hígado y bazo suprarrenal. Es importante mencionar la existencia de un tercer tipo de tejido adiposo conocido como **tejido adiposo beige**. Este tejido presenta características intermedias entre TAM y TAB pues tiene un gran número de gotas de grasa, una densidad media de mitocondrias, y expresa la proteína UCP1 lo que le confiere la función termogénica (13). (Figura 4). Con respecto a su origen, diversos estudios proponen un proceso de transdiferenciación que ocurre en los adipocitos blancos tras la exposición al frío. La segunda teoría es la diferenciación desde células progenitoras ya existentes que expresan marcadores específicos como el CD137, o la proteína transmembrana 26 (TMEM26), que van a inducir la expresión de la UCP1 y los factores Sca-1, CD34 y PDGFR α (12).

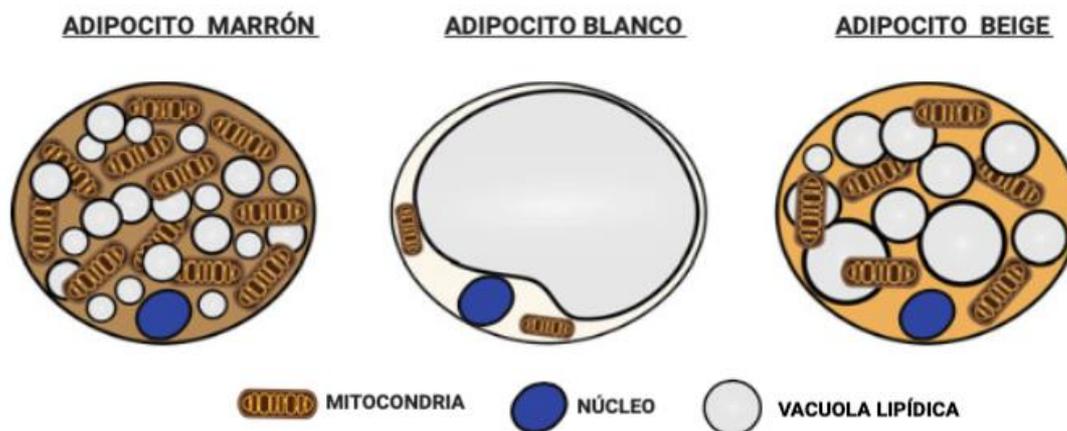


Figura 4. Diferencias entre los tres tipos de adipocitos. Adaptación de (Jung SM et al., 2019).

3. OBJETIVOS

- 1) Estudiar el papel del tejido adiposo marrón en estados de obesidad
- 2) Estudiar los procesos de dinámica mitocondrial y mitofagia
- 3) Estudiar el papel de las proteínas UCPs
- 4) Analizar los factores asociados a la disfunción mitocondrial
- 5) Estudiar los efectos de la resistencia a la insulina en el tejido adiposo marrón
- 6) Estudiar las presentes y futuras estrategias farmacológicas dirigidas a la activación del TAM para combatir la obesidad

4. METODOLOGÍA

La metodología utilizada para la elaboración del trabajo ha sido a través de una revisión bibliográfica de diferentes artículos y publicaciones científicas fiables, debidamente documentadas y obtenidas de diferentes fuentes:

- Fuentes digitales: NCBI-Pubmed, Google Scholar, Elsevier, Scielo
- Creación y adaptación de figuras: BioRender

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Funcionalidad del tejido adiposo marrón: Termogénesis sin tiriteo

Durante la exposición al frío, la termogénesis del TAM se inicia con la liberación de **noradrenalina (NA)** por parte de las terminaciones nerviosas simpáticas. Dicha molécula se encarga de activar a los receptores β_3 -adrenérgicos, los cuáles están acoplados a la adenilato ciclasa, enzima que transforma el adenosin trifosfato (ATP) en adenosin monofosfato cíclico (AMPc). El AMPc se une y activa a la proteína quinasa A (PKA), encargada de fosforilar a la proteína quinasa activada por el **mitógeno (p38 MAPK)** que es responsable de la transcripción y aumento de la expresión de PGC-1 α (del inglés peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) y UCP1 que estimulan la generación de calor a través de la biogénesis mitocondrial y termogénesis, respectivamente. Conjuntamente, en respuesta a la NA se induce la fosforilación de la **perilipina 1** y de la **lipasa sensible a hormonas (HSL)**, favoreciendo la lipólisis de los triglicéridos en ácidos grasos libres y glicerol (13, 17, 18) que serán utilizados como combustibles termogénicos (Figura 5).

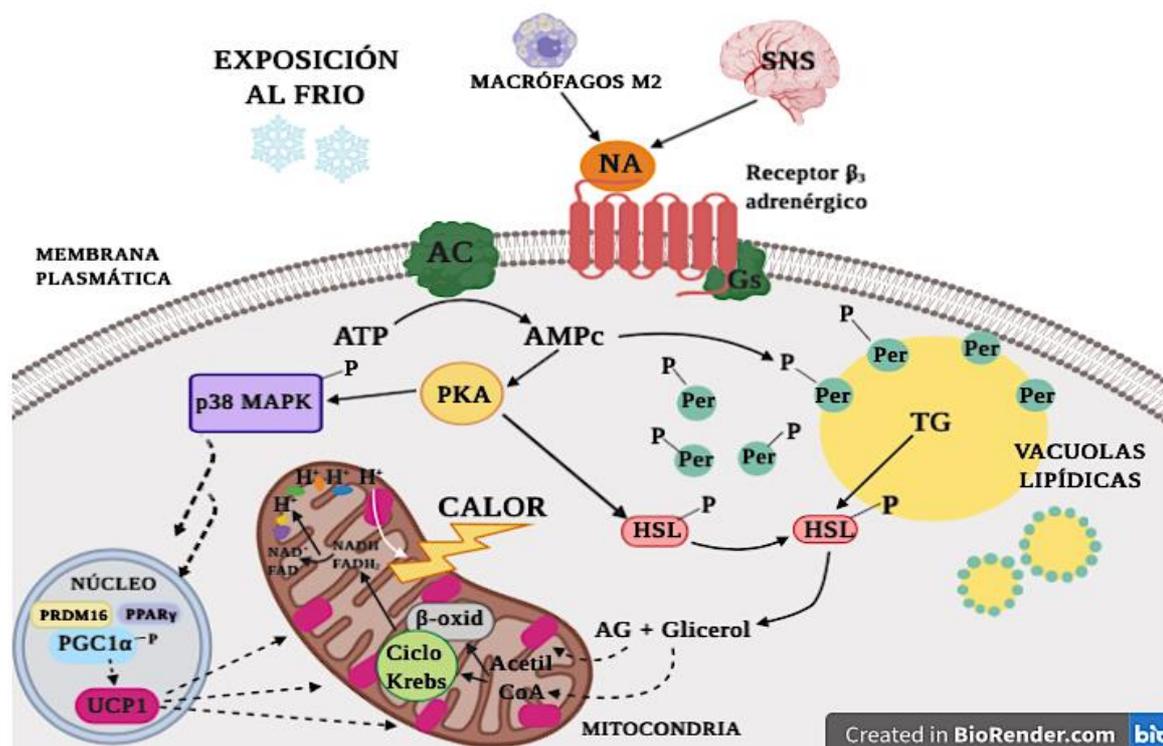


Figura 5. Proceso de termogénesis sin tiriteo inducida por la exposición al frío en adipocitos marrones. Figura de elaboración propia.

Además, la termogénesis sin tiriteo mejora el perfil glucémico al aumentar la absorción de glucosa a través de la glucólisis, mejorando así la sensibilidad a la insulina y la glucemia. De esta manera se generan sustratos para aumentar la actividad del ciclo de Krebs y de la β -oxidación mitocondrial, favoreciendo la formación de flavín adenín dinucleótido (FADH_2) y de nicotín adenín dinucleótido (NADH) que serán posteriormente oxidados para ceder sus electrones a la cadena de transporte electrónico creando una fuerza protón-motriz que, a través de la proteína UCP1, impulsará los electrones desde la membrana hasta la matriz mitocondrial, transformando esa energía en calor (17, 19) (Figura 5).

Por otra parte, es importante mencionar las distintas funciones que ejerce el TAM como órgano secretor:

- El TAM es capaz de secretar IL-6, IL-4 e IL-13 que inducen a los macrófagos tipo 2 (M2) encargados de la regeneración de los tejidos y angiogénesis, y así se aumenta la secreción de catecolaminas, potenciando la estimulación adrenérgica.
- Los niveles de VEGF-A y NO aumentan en el TAM favoreciendo la angiogénesis y la densidad de vasos sanguíneos, lo que permite una mejor disipación del calor durante la termogénesis.
- La NA aumenta la expresión génica de la lipoproteína lipasa (LPL) que favorece una mejor absorción y utilización de los triglicéridos.
- El aumento de la liberación del BMP8b (del inglés bone morphogenetic protein 8b) va a potenciar la respuesta del TAM a los receptores β -adrenérgicos mediante la p38-MAPK.
- El aumento del factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21), generado por los adipocitos marrones y el hígado, promueve el uso de la glucosa mejorando el perfil glucémico y lipídico.
- Diversas líneas de investigación sugieren la liberación de prostaglandinas y de adenosina como potenciadores de la termogénesis.

- Otros factores secretados a tener en cuenta son: Neuregulina 4 (NRG4), factor de crecimiento insulínico tipo 2 (IGF-2), proteína transportadora de retinol tipo 4 (RBP4), angiopoyetin-8 (ANGPTL8) ... (17, 20).

5.2. La mitocondria en el tejido adiposo marrón: funcionalidad, dinámica y disfunción mitocondrial

Función mitocondrial

La principal función de la mitocondria es la producción de ATP a través de la cadena respiratoria de electrones. Como ya se ha mencionado, la generación de ATP requiere la producción previa de los metabolitos NADH y FADH₂ los cuáles se oxidan a NAD⁺ y FAD, mientras que los protones son transferidos a la cadena respiratoria, localizada en la membrana mitocondrial, a través de los complejos respiratorios I, II y IV y en último lugar se cederán los electrones del complejo IV a una molécula de O₂ para generar H₂O. De esta manera se genera un gradiente de energía a través de la membrana que activa la ATP sintasa (ATPasa) para convertir el ADP en ATP (fosforilación oxidativa [OXPHOS]), el cuál será transportado al citosol.

Además de generar energía, la mitocondria se encarga de producir calor a través de la bomba de protones, mecanismo por el cuál la familia de proteínas UCPs juegan un papel importante pues son las encargadas de reducir el gradiente de protones en el espacio intermembrana para generar calor en lugar de ATP. Como ya se ha indicado, la UCP1 se expresa mayoritariamente en el TAM y regula la termogénesis adaptativa, mientras que la UCP2 tiene una expresión más ubicua y la UCP3 se expresa en el músculo esquelético. Muchos estudios demuestran que, aunque la UCP2 y UCP3 desacoplan la cadena de transporte electrónico de la síntesis de ATP, carecen de la función termogénica propiamente dicha. Varios estudios en ratones con una ablación de UCP2 y de UCP3 han demostrado presentar una respuesta normal al frío, un peso normal y un buen funcionamiento de la cadena de electrones. Sin embargo, la sobreexpresión de UCP2 y de UCP-3 disminuye la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), estimulan el gasto metabólico y protegen de la resistencia a la insulina y el aumento de peso. Es más, ratones que carecen de UCP3 presentan un severo daño oxidativo. Estos resultados nos sugieren el papel importante de estas UCPs en la regulación de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) (21).

Dinámica mitocondrial

Las mitocondrias son el orgánulo más importante y característico del TAM, representando un punto clave en los procesos de señalización celular, senescencia y control de calidad celular. Una característica de las mitocondrias es su plasticidad, pudiendo adoptar diferentes formas en función de las necesidades de la célula. Dicha plasticidad es posible gracias a los procesos de fusión y fisión mitocondrial que reorganizan e intercambian los componentes mitocondriales con el fin de eliminar aquellas mitocondrias dañadas y mantener las sanas. Estos procesos están regulados por miembros de la superfamilia de las GTPasas dinamina 1 (Drp1), mitofusinas (MFN1 y MFN2) y proteína OPA1 (del inglés dynamin like 120 Dka-protein). Drp1 es una proteína PKA dependiente responsable de la fisión mitocondrial junto con la proteína de fisión 1 (Fis1), mientras que la fusión se lleva a cabo por OPA1 y las mitofusinas (22).

Normalmente, en estados de falta de nutrientes, las mitocondrias tienden a mantenerse fusionadas, permitiendo el intercambio de componentes entre las mitocondrias sanas y las perjudicadas, con el objetivo de reemplazar el material dañado, mientras que cuando las células se exponen a un ambiente rico en nutrientes, las mitocondrias dañadas se van a fragmentar. Sin embargo, si las mitocondrias están muy alteradas, se va a inducir una

respuesta distinta, la autofagia mitocondrial, también denominada mitofagia, responsable de su degradación (22) (Figura 6).



Figura 6. El ciclo vital de las mitocondrias y su regulación por la disponibilidad de nutrientes. Adaptación de (Liesa M y Shirihai OS, 2013).

Wikstrom J. propone que la fragmentación mitocondrial (fisión) es necesaria para una correcta activación del TAM, pudiendo convertirse en un potencial objetivo terapéutico de patologías metabólicas. Además, añade que la dinámica mitocondrial en el TAM es el resultado de la acción coordinada de dos vías que actúan sinérgicamente en respuesta a los niveles de NA y que van a inducir un aumento de la termogénesis adaptativa. Por un lado, se va a estimular la lipólisis, aumentando la producción de ácidos grasos libres y, por otro lado, la activación de la Drp1 en la fragmentación mitocondrial va a servir como una vía de amplificación al aumentar la sensibilidad a los ácidos grasos libres. Todo ello dará lugar al desacoplamiento mitocondrial (23) (Figura 7).

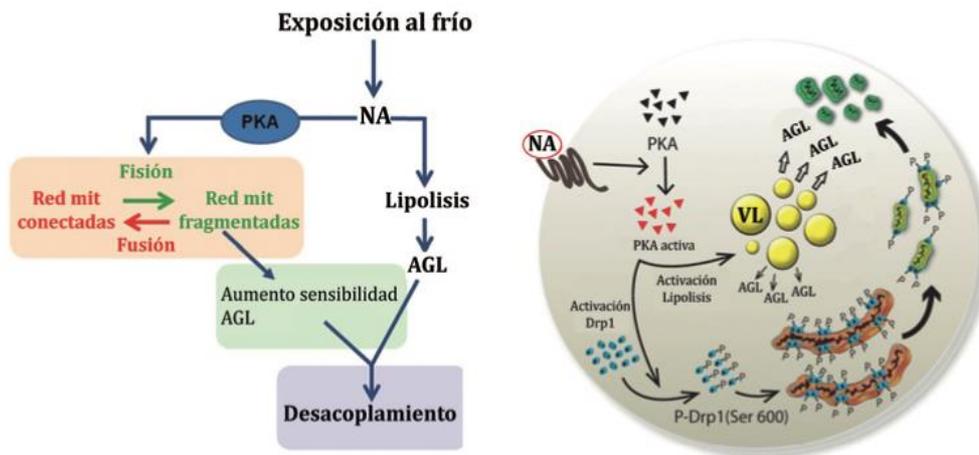


Figura 7. Dinámica mitocondrial del tejido adiposo marrón. Adaptación de (Wikstrom JD et al., 2014).

La **mitofagia** tiene por objetivo la degradación del contenido citoplasmático de aquellas mitocondrias perjudicadas. Tras este estímulo, las mitocondrias se van a disponer formando autofagosomas que en última estancia se fusionarán con los lisosomas para formar los

autolisosomas, estructuras donde se produce la degradación del contenido citoplasmático. Las proteínas involucradas en la formación del autofagosoma son la proteína reguladora de autofagia 1 (Atg1) en levaduras y su homólogo en mamíferos, el complejo quinasa ULK1/2, representando los mayores reguladores de la mitofagia. En ambientes ricos en nutrientes, Atg1/ULK son inactivados por mTORC1, mientras que, en condiciones de inanición, Atg1/ULK serán activados y reclutados para formar el autofagosoma.

Existen dos posibles vías:

- *Mitofagia independiente de parkina, en levaduras:* Hog1 y Pbs2 son los encargados de regular el proceso, promoviendo la fosforilación en residuos Ser114 y Ser119 en Atg32. Una vez activada Atg32 se unirá a Atg11 y a Atg8, facilitando así la formación del autofagosoma (24) (Figura 8).
- *Mitofagia dependiente de parkina, en mamíferos:* cuando la mitocondria se despolariza, PINK1 se acumula en la membrana externa y recluta a parkina desde el citosol. El complejo PINK1/Parkina desencadena la formación del autofagosoma y la degradación de las mitocondrias dañadas (24) (Figura 8).

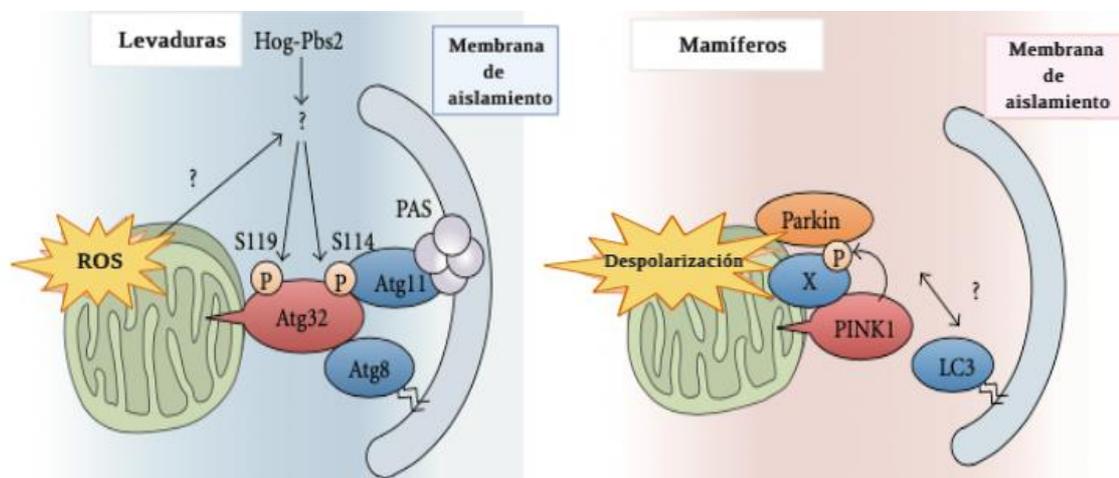


Figura 8. Mitofagia en levaduras y mamíferos. Adaptación de (Kanamaru Y. et al., 2012).

Disfunción mitocondrial

Existe evidencia de que la disfunción mitocondrial está asociada con la diabetes tipo 2 y con la resistencia a la insulina. A continuación, se muestran una serie de factores que pueden estar relacionados:

Factores genéticos: El sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS) está controlado por dos genomas: el mitocondrial y el nuclear. Cualquier fallo en los genes que codifican para las proteínas de OXPHOS va a afectar directamente a la función mitocondrial, originando diferentes patologías relacionadas con el síndrome cardiometabólico. Recientes estudios han podido revelar que las deficiencias en el ácido desoxirribonucleico (DNA) están relacionadas con los mecanismos de replicación, dando lugar a mutaciones estructurales y a una expresión alterada de los genes que codifican para el sistema OXPHOS (25). Una de las hipótesis que explican la gran capacidad mutagénica del genoma mitocondrial defiende que dichos genes se encuentran próximos a una fuente de ROS y además están desprotegidos de histonas.

Biogénesis mitocondrial: durante los mecanismos de biogénesis mitocondrial participan distintas proteínas con una función crítica de las que va a depender el número, tamaño y la capacidad oxidativa de las mitocondrias. Entre ellas se encuentran el PGC1- α , coactivador nuclear de PPAR- γ y del factor nuclear respiratorio (NRF-1) y la AMPK un importante sensor del estado energético celular. Dichas proteínas se encuentran aumentadas en estados de alta demanda energética, como puede ser la termogénesis o la práctica de ejercicio. Sin embargo, hay evidencia de que en estados patológicos como la resistencia a la insulina o debido al envejecimiento, su expresión está disminuida y, en consecuencia, habrá un menor número de mitocondrias y una menor capacidad oxidativa.

Estrés oxidativo: cuando existe un alto gradiente de protones y un bajo consumo de oxígeno se produce un incremento en la producción de ROS que van a dañar proteínas, el DNA y los componentes de la membrana lipídica, resultando en la disfunción mitocondrial. Un ambiente con exceso de nutrientes y un bajo consumo de energía son los factores idóneos para crear dicho estado de estrés, a pesar de la existencia de mecanismos protectores intracelulares con capacidad antioxidante como la superóxido dismutasa, catalasa, o glutatión, los cuáles van a ser incapaces de actuar ante niveles elevados de ROS.

Envejecimiento: se trata de un proceso de disminución irreversible de la función fisiológica. Aunque los mecanismos moleculares siguen sin ser conocidos, se sabe que con el envejecimiento la superficie de grasa visceral tiende a aumentar y el consumo de energía y la actividad física tienden a disminuir y, por tanto, las necesidades de ATP también disminuyen. Esto conduce a una menor capacidad oxidativa, una disminución en la respiración mitocondrial y cambios en la morfología mitocondrial, encontrando en sujetos de edad avanzada un menor número de mitocondrias con una función reducida y un aumento en la producción de ROS (21).

5.3. La inflamación como desencadenante de la resistencia a la insulina en los diferentes depósitos del tejido adiposo: causa o consecuencia

Como ya se ha mencionado, la resistencia a la insulina es uno de los principales factores que contribuyen al desarrollo de diabetes tipo 2. La inflamación crónica del tejido adiposo provoca resistencia a la insulina y está fuertemente asociada al desarrollo de obesidad. Sin embargo, no todos los individuos obesos presentan inflamación del tejido adiposo, reconocido actualmente como el mayor contribuyente al desarrollo de resistencia a la insulina (11).

Dicha inflamación es en parte producida por las más de 50 adipoquinas que secreta el tejido adiposo, con diferentes papeles en el metabolismo de los adipocitos y de la sensibilidad a la insulina, y que en estados de obesidad sus niveles se van a ver alterados. Entre ellas podemos destacar a la leptina, una hormona que actúa directamente desde el hipotálamo para producir saciedad y es capaz de activar la respuesta inmune adaptativa en respuesta a diferentes estados nutricionales. Sin embargo, en estados de obesidad sus concentraciones se incrementan y las células diana se hacen resistentes a la leptina. Otra adipoquina importante es la adiponectina, encargada de potenciar la sensibilidad a la insulina al aumentar la oxidación de ácidos grasos y reducir la producción de glucosa en el hígado. Además, la adiponectina, modula la respuesta inmune al suprimir la activación de los macrófagos M1 y promover la proliferación de los macrófagos M2, reduciendo así el estado proinflamatorio del tejido adiposo. Al contrario que la leptina, en estados de obesidad los niveles de adiponectina disminuyen produciendo resistencia a la insulina e inflamación. Una última molécula a destacar es la IL-6, una citoquina con propiedades pro- y

antiinflamatorias capaz de aumentar la sensibilidad a la insulina al inhibir la LPL, que en estados de obesidad sus niveles también van a estar aumentados (26).

Con el fin de identificar los factores desencadenantes de la obesidad, se estudiaron varios individuos obesos sin comorbilidades metabólicas que habían sido agrupados por edad, sexo e IMC en función de si presentaban resistencia o sensibilidad a la insulina. Curiosamente, se encontró que los pacientes con resistencia a la insulina presentaban niveles significativamente más elevados de macrófagos M1 (proinflamatorios) que aquellos individuos sensibles a la insulina y que la asociación entre la inflamación del tejido adiposo y la resistencia a la insulina no está principalmente relacionada con la masa grasa o el IMC (27).

Aunque varios estudios en humanos y ratones establecen la relación entre el aumento de macrófagos M1 en el tejido adiposo y el desarrollo de resistencia a la insulina, aún existe el debate de si ésta es la causa o la consecuencia de la inflamación del tejido adiposo. Para ello, se realizó un estudio en ratones C57BL/6J alimentados con una dieta rica en grasas. Se les midió progresivamente diferentes marcadores de la inflamación, así como la concentración de insulina y se observó que la aparición progresiva de marcadores de la inflamación precedía al aumento de insulina en la circulación, sugiriendo que la inflamación es la causa de la aparición de la resistencia a la insulina (28).

En otro estudio en ratones transgénicos con lipodistrofia (aP2-nSREBP-1c) se encontró que el número de macrófagos en el tejido adiposo era aún más abundante que en estados de obesidad y estaba asociado con la inflamación sistémica y la resistencia a la insulina. Sin embargo, los macrófagos involucrados en la lipodistrofia son diferentes a aquellos involucrados en el desarrollo de obesidad (29).

Aunque hay evidencia de que la inflamación es la causa de la resistencia a la insulina, existen mecanismos adicionales como mutaciones en la secuencia primaria del RI, una expresión menor de RI en la membrana plasmática de las células diana o alteraciones en la señalización de insulina (30) que contribuyen de manera significativa a este proceso.

Como ya se ha mencionado anteriormente, el tejido adiposo es capaz de secretar diferentes factores como citoquinas, factores de crecimiento o ácidos grasos libres que pueden alterar la señalización de insulina, incluyendo el metabolismo lipídico y glucémico. Entre los candidatos encontramos al factor de necrosis tumoral (TNF- α), el cual se encuentra en altas concentraciones en el tejido adiposo de animales y de humanos obesos. Se ha estudiado que la ausencia de TNF- α o de sus receptores en ratones protege del desarrollo resistencia a la insulina (31), o que la infusión directa de TNF- α en ratas adultas reduce la sensibilidad a la insulina y se asocia con una mayor probabilidad de liberar ácidos grasos libres (32).

Las acciones del TNF- α en el tejido adiposo consisten en un complejo mecanismo a través del cual se produce la fosforilación de la Ser307 del IRS-1, que a su vez va a actuar como inhibidor de la acción de la tirosina quinasa del RI. De esta manera, se produce una alteración en la cascada insulínica a nivel del RI, de la fosforilación en residuos tirosina del IRS-1, y de la actividad de PI3K y Akt asociada al IRS-1 (30).

En relación a las acciones específicas del TNF- α en el TAM, la primera evidencia fue la inhibición del efecto de la insulina sobre la captación de glucosa, así como de la expresión del transportador de glucosa GLUT4 (30). Otros estudios señalan que el TNF- α es un inhibidor directo de la expresión de diferentes genes adipogénicos en los adipocitos marrones y de la UCP1, sin embargo, actúa por vías ajenas a aquellas que inducen resistencia a la insulina. Además, el TNF- α es capaz de estimular la producción de ceramidas y de ácidos grasos libres a partir de la activación de la lipólisis y de la esfingomielinasa y así producir resistencia a la insulina tanto en el TAM como en otros órganos (Figura 9).

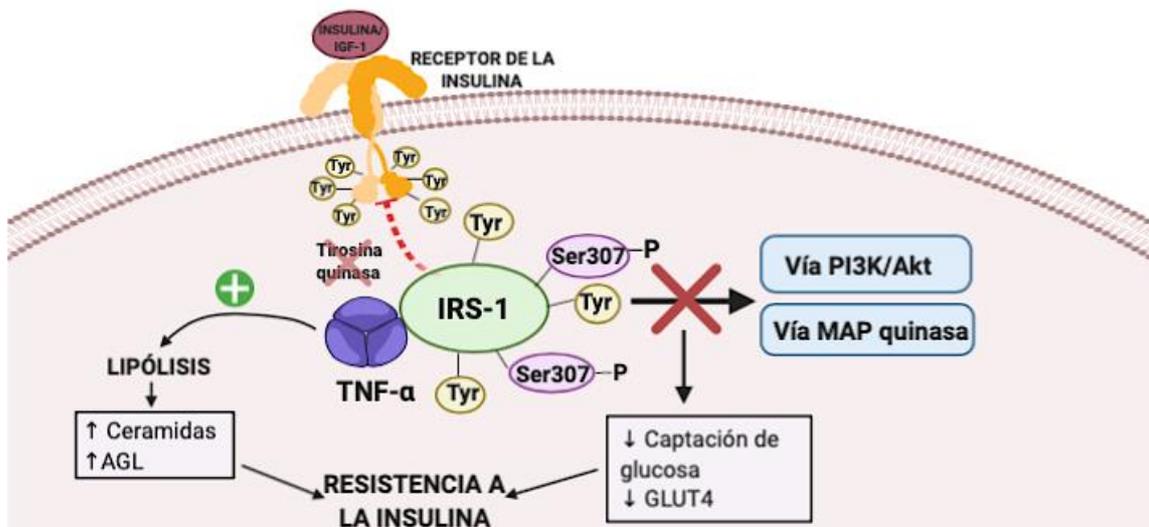


Figura 9. Mecanismo de resistencia a la insulina inducida por el TNF- α . Figura de elaboración propia.

5.4. El tejido adiposo marrón como diana terapéutica

El método para poder confirmar la presencia de TAM termogénicamente activo se basa en la tomografía por emisión de positrones (PET-CT). Esto posibilita el poder monitorizar la activación del TAM para tratar la obesidad y sus comorbilidades asociadas. A continuación, se van a exponer las diferentes estrategias que existen para activar la termogénesis del TAM:

Aumento de la cantidad de TAM

Como ya se ha citado, la diferenciación de los adipocitos marrones en humanos y en ratones depende de los factores de transcripción PPAR γ , C/EBP β y PRDM16. Se realizó un estudio en el que se modificaron genéticamente los fibroblastos de ratones para que expresaran dichos factores de transcripción y el resultado obtenido mediante PET-CT fue la formación de una masa grasa ectópica con características similares a las del TAM. Además, al exponer estos ratones a bajas temperaturas, la actividad termogénica se incrementó. Así, se demuestra que bajo las correctas condiciones ambientales los adipocitos son capaces de adquirir la vascularización e inervación necesarias para poder ser metabólicamente activos. A pesar de que los trasplantes de células modificadas genéticamente aún no están disponibles en humanos, estos estudios nos aportan gran información para futuros tratamientos frente a la obesidad (33).

Aumento del número de adipocitos beige

Cuando se activa la termogénesis se produce el “browning” o “marronización” del TAB con un incremento de células beige, las cuales presentan toda la maquinaria para activar la termogénesis. Este proceso se ha estudiado en ratones tratados con agonistas del receptor PPAR γ y se ha podido observar que dichos animales están predispuestos al fenómeno de “browning” y presentan una mayor protección frente a la obesidad (34, 35). Además, es posible que la expresión génica del TAM de los humanos adultos se parezca más al perfil del adipocito beige que a aquel del adipocito marrón. Estos resultados ponen aún más en evidencia el hecho de que los depósitos de TAM disminuyen rápidamente en la infancia, dejando solo pequeños residuos termodinámicamente activos en los años posteriores a la pubertad, y que la única forma de aumentar de la actividad termogénica en los adultos es mediante la inducción y reclutamiento de los adipocitos beige (36).

Por otro lado, se ha observado que durante el ejercicio físico aumenta la secreción por el músculo esquelético de una mioquina llamada **irisina**, capaz de inducir la expresión de genes termogénicos en el TAB, así como de aumentar el consumo de energía y de oxígeno y de proteger a los ratones frente a una dieta rica en grasas, convirtiéndose en un prometedor candidato para tratar la obesidad (37).

Otra manera de conseguir aumentar el número de adipocitos beige es a través del microRNA-133, expresado en el músculo esquelético y encargado de regular la respuesta de los adipocitos al actuar sobre el PRDM16, reprimiendo el fenómeno “browning” del tejido adiposo. Por ello, la inhibición del microRNA-133 en el TAM o TAB aumenta la expresión de genes termogénicos y el metabolismo oxidativo (38, 39).

Aumento de la actividad del TAM

Otra de las estrategias para aumentar la actividad termogénica del TAM es mediante la estimulación adrenérgica. El FGF21 es secretado en mayor cantidad por el hígado, aunque también en otros órganos como el TAM, y sus niveles aumentan durante el ayuno, una dieta cetogénica (rica en grasa y baja en carbohidratos) o tras la deprivación de aminoácidos. El FGF21 se encarga de regular diferentes procesos metabólicos en distintos tejidos en respuesta a los procesos de inanición y mejora el metabolismo glucémico aumentando la sensibilidad a la insulina. Además, aumenta la expresión de genes termogénicos en el TAM aumentando la producción de calor y regula el proceso de “browning” en el TAB a través de PGC-1 α . En este aspecto, el tratamiento de ratones obesos con FGF21 disminuyó en un 20% su peso debido a un aumento del consumo de energía (40). Aun no se han realizado estudios en humanos, sin embargo, se realizó un estudio en monos Rhesus que habían sido tratados con FGF21 recombinante de humanos y también mostraron un aumento del consumo de energía protegiéndolos frente a la obesidad (41). Sorprendentemente, los niveles de FGF21 aumentan durante la obesidad en algunos casos lo que es indicativo de una resistencia a dicho factor que podría limitar su uso terapéutico (42).

Recientemente se ha caracterizado el papel de la proteína BMP8b como reguladora de la termogénesis y cuyos niveles están aumentados en los adipocitos marrones en proporción a su actividad termogénica. Estudios en ratones con una ablación de BMP8b ha revelado que presentan una menor temperatura corporal central, una menor actividad termogénica y son mucho más susceptibles de sufrir obesidad debido a la reducción de su tasa metabólica. Aunque los mecanismos de acción aún no están claros en su totalidad, el BMP8b se ha convertido en una prometedora diana para poder activar el TAM en ausencia del SNS (43).

Regulación central del TAM

El conocimiento acerca del control central de la termogénesis ha aumentado mucho en los últimos años y ahora ya se sabe que cuando la temperatura de la piel disminuye, se estimulan los termorreceptores de la piel encargados de activar diferentes vías de señalización para finalmente aumentar la actividad del TAM.

Actualmente son conocidas varias moléculas capaces de actuar como agonistas de distintas isoformas de los termorreceptores. La capsaicina es un componente activo que se encuentra en los pimientos picantes y que actúa como ligando del receptor del potencial transitorio V1 (TRPV1) el cual se encuentra altamente expresado en las neuronas sensoriales y se estimula al exponerlo a altas temperaturas. Sorprendentemente, al tratar a ratas con capsaicina se ha demostrado que se produce un aumento de la termogénesis y las protege frente a la obesidad y más recientemente se ha visto que la capsaicina produce los mismos efectos en humanos (44, 45). El mentol también es capaz de estimular la termogénesis a través de la activación del miembro 8 de la subfamilia M del canal catiónico potencial receptor transitorio (TRPM8), el principal transductor de la sensación fría en humanos. El

tratamiento en ratones con mentol produjo un aumento de la expresión de UCP1 en el TAM y de la actividad termogénica, así como de protección frente a la obesidad (46).

Por otro lado, existen ciertas drogas que actúan a nivel central y que podrían contribuir a la pérdida de peso, como son los recaptadores de serotonina (SSRIs). Este hecho se cuestionó al realizar un estudio en humanos al que se les administró fluoxetina durante un corto periodo de tiempo, y se observó que dicho medicamento favorecía la pérdida de peso (47). Sin embargo, otro estudio con amitriptilina no mostró prácticamente ningún cambio en el peso (48). Por el contrario, se realizó otro estudio con sibutramina, un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y de serotonina, demostrándose que tiene efectos muy positivos sobre la actividad del TAM tanto en ratones como en humanos (49, 50). Todo esto nos sugiere que la serotonina debe de tener un papel en la señalización termogénica en coordinación con la adrenalina.

En último lugar es importante mencionar que, a pesar de que el músculo esquelético se encarga de la termogénesis con tiriteo, se han encontrado poblaciones de progenitores de adipocitos con un alto potencial para inducir la expresión de UCP1 en el músculo de humanos. Debido a esto se ha sugerido que bajo condiciones especiales el músculo es capaz de contribuir significativamente al gasto energético, convirtiéndose en otra estrategia para tratar directamente el TAM y activarlo (51).

6. CONCLUSIONES

Tras la presente revisión y estudio de la bibliografía referente a los mecanismos que provocan resistencia a la insulina en el tejido adiposo y más específicamente en el TAM en estados de obesidad, podemos destacar los siguientes conceptos:

- Existen 3 tipos de tejido adiposo con funciones bien diferenciadas: tejido adiposo blanco, marrón y beige.
- La resistencia a la insulina no está relacionada con la masa grasa o el IMC, pues existen individuos obesos que no presentan resistencia a la insulina.
- El desarrollo de la inflamación precede a los estados de resistencia a la insulina
- El TAM expresa UCP1 que es la principal proteína inductora de la termogénesis sin tiriteo.
- Las proteínas UCP2/3 juegan un papel de interés en la función mitocondrial y en la regulación de la generación de especies reactivas de oxígeno.
- El TNF- α es uno de los mayores contribuyentes al desarrollo de resistencia a la insulina en el tejido adiposo marrón.
- A pesar de que la dinámica mitocondrial es fundamental para un correcto funcionamiento del TAM, también existen factores capaces de alterar dicha función y que están relacionados con el desarrollo de diabetes tipo 2 y con la resistencia a la insulina.
- Existen potenciales mecanismos farmacológicos para tratar la obesidad en un futuro, pero aún queda mucho por investigar en este campo.

Conclusión final:

La activación del TAM contribuye a una reducción del TAB y protege frente al riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas y vasculares asociadas a la obesidad. Asimismo, una disminución en la masa del TAM debido a una alteración en el receptor de la insulina o en la expresión de la UCP1 aumentan el riesgo de desarrollar obesidad.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000; 894: 1-253
2. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: Causes and therapeutic strategies. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015; 13(10): 423-44
3. Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni M, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord*. 2018; 23(2): 149-157
4. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, Grupo colaborativo de la SEEDO. SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Med Clin*. 2007; 128(5):96-184
5. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*. 2018; 98(4): 2133-2223
6. Capeau J. Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insuline-résistance. *Med Sci*. 2003; 19(8-9): 834-839
7. White MF. Insulin signaling and health disease. *Science*. 2003; 302(5651):1710-1
8. Chitnis MM, Yuen JS, Protheroe AS, Pollak M, Macaulay VM. Clin Cancer Res. The type 1 insulin-like growth factor receptor pathway. 2008. 14 (20): 6364-70
9. Belfiore A, Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Vigneri R. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocr Rev*. 2009; 30(6): 586-623
10. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares Reyes JA. Molecular mechanisms of insulin resistance: an update *Gac Med Mex*. 2017; 153(2): 214-228
11. Bluher M. Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance. *Clin Sci*. 2016; 130(18): 1603-14
12. Algire C, Medrikova D, Herzig S. White and Brown adipose stem cells: from signaling to clinical implications. *Biochim Biophys Acta*. 2013. 1831 (5): 896-904
13. Jung SM, Sanchez-Gurmanches J, Guertin DA. Brown adipose tissue development and metabolism. *Hand Exp Pharmacol*. 2019; 251: 3-36
14. Raajendiran A, Tsiloulis T, Watt MJ. Adipose tissue development and the molecular regulation of lipid metabolism. *Essays Biochem*. 2016; 60(5): 437-450
15. Esteve Rafols M. Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinol Nutr*. 2014; 61(2): 100-12
16. Badimon L, Onate B, Vilahur G. Adipose-derived mesenchymal stem cells and their reparative potential in ischemic heart disease. *Rev Esp Cardiol*. 2015; 68(7): 599-611
17. Palmer BF, Clegg DJ. Non-shivering thermogenesis as a mechanism to facilitate sustainable weight loss. *Ober Rev*. 2017; 18(8): 819-831
18. Rajan S, Gupta A, Beg M, Shankar K, Srivastava A, Varshney S, Kumar D, Gaikwad AN. Adipocyte transdifferentiation and its molecular targets. *Differentiation*. 2014; 87(5): 183-92
19. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*. 2014; 84(1): 277-359
20. Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, Giralt M. Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(1): 26-35
21. Kim JA, Wei Y, Sowers JR. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circ Res*. 2008; 102(4): 401-14
22. Liesa M, Shirihai OS. Mitochondrial dynamics in the regulation of nutrient utilization and energy expenditure. *Cell Metab*. 2013; 17(4): 491-506
23. Wikstrom JD, Mahdavian K, Liesa M, Sereda SB, Si Y, Las G, Twig G, Petrovic N, Zingaretti C, Graham A, Cinti S, Corkey BE, Cannon B, Nedergaard J, Shirihai OS.

- Hormone-induced mitochondrial fission is utilized by Brown adipocytes as an amplification pathway for energy expenditure. *Embo J.* 2014; 33(5): 418-36
24. Kanamaru Y, Sekine S, Ichijo H, Takeda K. The phosphorylation-dependent regulation of mitochondrial proteins in stress responses. *J Signal Transduct.* 2012; 2012: 931215
 25. Reinecke F, Smeitink JA, van der Westhuizen FH. OXPHOS gene expression and control in mitochondrial disorders. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1792(12): 1113-21
 26. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Curr Opin Pharmacol.* 2017; 37: 35-40
 27. Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Stumvoll M, Blüher M. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010; 299(3): E506-15
 28. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003; 112(12): 1821-30
 29. Herrero L, Shapiro H, Nayer A, Lee J, Shoelson SE. Inflammation and adipose tissue macrophages in lipodystrophic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(1): 240-5
 30. Valverde AM, Benito M, Lorenzo M. The Brown adipose cell: a model for understanding the molecular mechanisms of insulin resistance. *Acta Physiol Scand.* 2005; 183(1): 59-73
 31. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature.* 1997; 389(6651): 610-4
 32. Ruan H, Miles PD, Ladd CM, Ross K, Golub TR, Olefsky JM, Lodish HF. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha: implications for insulin resistance. *Diabetes.* 2002; 51(11): 3176-88
 33. Kajimura S, Seale P, Kubota K, Lunsford E, Frangioni JV, Gygi SP, Spiegelman BM. Initiation of myoblast to Brown fat switch by a PRDM16-C/EBP-beta transcriptional complex. *Nature.* 2009; 460(7259): 1154-8
 34. Crossno JT, Majka SM, Grazia T, Gll RG, Klemm DJ. Rosiglitazone promotes development of a novel adipocyte population from bone marrow-derived circulating progenitor cells. *J Clin Invest.* 2006; 116(12): 3220-8
 35. Collins S, Baniel KW, Petro AE, Surwit RS. Strain-specific response to beta 3-adrenergic receptor agonist treatment of diet induced obesity in mice. *Endocrinology.* 1997; 138(1): 405-13
 36. Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, Khandekar M, Virtanen KA, Nuutila P, Schaart G, Huang K, Tu H, van Marken Lichtenbelt WD, Hoeks J, Enerbäck S, Schrauwen P, Spiegelman BM. Beige adipocytes are distinct of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell.* 2012; 150(2): 366-76
 37. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Boström EA, Choi JH, Long JZ, Kajimura S, Zingaretti MC, Vind BF, Tu H, Cinti S, Hojlund K, Gygi SP, Spiegelman BM. A PGC1- α -dependent myokine that drives Brown-fat-like development of White fat and thermogenesis. *Nature.* 2012; 481(7382): 463-8
 38. Trajkovski M, Ahmed K, Esau CC, Stoffel M. MyomiR-133 regulates brown fat differentiation through Prdm16. *Nat Cell Biol.* 2012; 14(12): 1330-5
 39. Lindow M, Kauppinen S. Discovering the first microRNA-targeted drug. *J Cell Biol.* 2012; 199: 407-412
 40. Coskun T, Bina HA, Schneider MA, Dunbar JD, Chen Y, Moller DE, Kharitonov A. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology.* 2008; 149(12): 6018-27

41. Véniant MM, Komorowski R, Stanislaus S, Winters K, Hager T, Zhou L, Wada R, Hecht R, Xu J. Long-acting FGF21 has enhanced efficacy in diet-induced obese mice and in obese Rhesus monkeys. *Endocrinology*. 2012; 153(9): 4192-203
42. Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, Stejskal D, Zhou ZG, Liu F, Wong RL, Chow WS, Tso AW, Lam KS, Xu A. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes*. 2008; 57(5): 1246-53
43. Sieber C, Kopf J, Hiepen C, Knaus P. Recent advances in BMP receptor signaling. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009; 20(5-6): 343-55
44. Kawada T, Watanabe T, Takaishi T, Tanaka T, Iwai K. Capsaicin-induced beta-adrenergic action on energy metabolism in rats: influence of capsaicin on oxygen consumption, the respiratory quotient, and substrate utilization. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1986; 183(2): 250-6
45. Yoneshiro T, Aita S, Kawai Y, Iwanaga T, Saito M. Nonpungent capsaicin analogs (capsainoids) increase energy expenditure through the activation of Brown adipose tissue in humans. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95(4): 845-50
46. Ma S, Yu H, Zhao Z, Chen J, Ni Y, Jin R, Wang P, Zhu Z, Li L, Zhong J, Liu D, Nilius B, Zhu Z. Activation of the cold-sensing TRPM8 channel triggers UCP1-dependent thermogenesis and prevents obesity. *J Mol Cell Biol*. 2012; 4(2): 88-96
47. Ferguson JM, Feighner JP. Fluoxetine-induced weight loss in overweight non-depressed humans. *Int J Obes*. 1987; 11(3): 163-70
48. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(10): 1259-72
49. Connolly IP, Liu YL, Frost I, Reckless IP, Heal DJ, Stock MJ. Thermogenic effects of sibutramine and its metabolites. *Br J Pharmacol*. 1999; 126(6): 1487-95
50. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A. Thermogenic effects of sibutramine in humans. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68(6): 1180-6
51. Whittle A, Relat-Pardo J, Vidal-Puig A. Pharmacological strategies for targeting BAT thermogenesis. *Trends Pharmacol Sci*. 2013; 34(6): 347-55