



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
CONTROL HIPOTALÁMICO DEL BALANCE
ENERGÉTICO**

Autor: Pablo Sanz García

Fecha: 19 de julio de 2019

Tutor: Cristina Contreras Jiménez

Índice de contenidos

Resumen/Abstract	3
Introducción	4
Objetivos.....	6
Materiales y métodos.....	6
Resultados y discusión.....	7
1.1 El tejido adiposo: Introducción e importancia en el balance energético	7
1.2 Clases de tejido adiposo	7
1.2.1 Tejido adiposo pardo	7
1.2.2 Tejido adiposo blanco.....	8
1.2.3 Tejido adiposo beige.	8
1.3 Linaje del tejido adiposo.....	9
1.4 Mecanismo molecular de la termogénesis en el tejido adiposo pardo	10
1.5 Factores que regulan la actividad del tejido adiposo pardo	11
1.5.1 El núcleo arcuato del hipotálamo (ARC).	13
1.5.2 El núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH).	14
1.5.3 El núcleo paraventricular del hipotálamo (PVH).....	14
1.5.4 El núcleo dorsomedial (DMH).....	15
1.5.5 Área hipotalámica lateral (LHA).	15
1.6 El tejido adiposo pardo como diana anti-obesidad.....	16
Conclusiones	17
Referencias bibliográficas.....	18

Resumen/Abstract

El tejido adiposo marrón (TAM) es un órgano especializado, responsable de la termogénesis, un mecanismo requerido por el organismo para mantener la temperatura corporal en unos márgenes adecuados para la supervivencia.

El tejido adiposo marrón es regulado por el sistema nervioso simpático, que activa por un lado la utilización de grasas como combustible por parte de la proteína desacoplante mitocondrial 1 (UCP-1), y por otro lado el llamado "browning" que consiste en la aparición de adipocitos con capacidad termogénica (denominados adipocitos beige) en zonas propias del tejido adiposo blanco.

En un principio se pensó que el tejido adiposo marrón era exclusivo de animales hibernantes y de neonatos humanos; pero recientes descubrimientos han demostrado la presencia de TAM en humanos adultos, lo cual ha desatado numerosas investigaciones acerca de las posibles propiedades terapéuticas de la inducción de la termogénesis en el tejido adiposo marrón y del browning en el tejido adiposo blanco.

Para la regulación de dichos procesos, numerosas señales relacionadas con la ingesta y el estatus energético llegan a los núcleos hipotalámicos, siendo estos fundamentales para el control del balance energético del organismo, mediando la termogénesis y el browning.

The brown adipose tissue (BAT) is a specialized organ, responsible for the thermogenesis, a mechanism demanded by the organism in order to maintain a proper body temperature.

The BAT is under the control of the sympathetic nervous system, which activates on one hand, the usage of fat as fuel by a mitochondrial uncoupling protein (UCP-1), and on the other hand a process named browning by which a different type of adipocyte appears in the usual locations of the white adipose tissue (the so-called beige adipocytes).

Years ago it was thought that the BAT was exclusive of hibernating mammals and human newborns, but recent studies demonstrate that there are brown adipocytes in adult humans, and it has brought a lot of scientific interest, especially looking for therapeutic targets.

For the regulation of those processes, several signals related with the intake and the energy status reach the hypothalamic nuclei, these being fundamental for the control of the body's energy balance, mediating thermogenesis and browning.

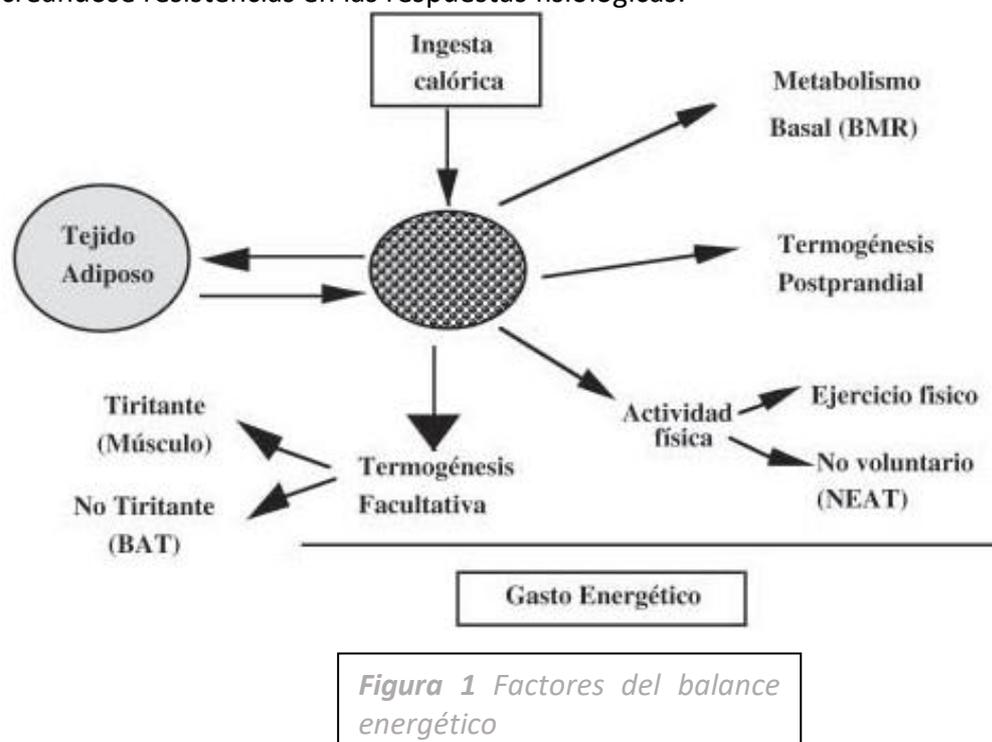
Introducción

Los organismos vivos son sistemas abiertos, que intercambian materia y energía con el medio que les rodea; estos sistemas son capaces de mantener una estabilidad interna que les permite llevar a cabo multitud de funciones, lo que se denomina de forma general como homeostasia u homeostasis ³

Esta homeostasis energética consiste en la regulación del equilibrio entre la energía consumida y la energía aportada a las células, y es crucial para el mantenimiento de la salud y es controlada de forma precisa por el Sistema Nervioso Central (SNC), el cual recibe e integra las señales que informan acerca del estatus energético del organismo, para elaborar una respuesta basada en la regulación de la ingesta de alimentos y del control del gasto energético ⁴⁻⁵.

Conceptualmente podríamos definir el balance energético como el equilibrio entre la energía ingerida mediante los alimentos y la energía consumida por las células del organismo o gasto energético. De tal forma que un balance energético positivo consiste en que la energía ingerida es mayor que la energía aportada y se produce el acúmulo de grasa en el tejido adiposo blanco produciendo; por el contrario, un balance energético negativo consiste en un desequilibrio debido a que la energía consumida es mayor que la energía aportada, por lo que el organismo tiene que obtener la energía restante de los acúmulos grasos, produciendo un adelgazamiento, que en situaciones límite puede llevar a la desnutrición, caquexia, anorexia y demás patologías ⁶⁻⁷.

Estas situaciones patológicas como la obesidad o la anorexia hacen que se sobrepase la capacidad de regulación del sistema, disminuyendo su eficacia frente a estos cambios y creándose resistencias en las respuestas fisiológicas.



Podemos subdividir los factores que condicionan el balance energético en:

1) Metabolismo basal

Es la cantidad de energía consumida por los procesos básicos realizados por las células del organismo. Va a constituir un 60-70% del gasto energético total, es la cantidad de energía consumida por un individuo en reposo, ayunas y condiciones estándar de temperatura ambiente (20-28°C.) Se estima en 1600 kcal/día para cada 70 kg de peso ⁸⁻⁹.

Es bastante estable, por lo que no hay grandes variaciones entre individuos, y se asocia a reacciones metabólicas esenciales como la respiración celular, bombeo de iones, temperatura corporal, etc.

El metabolismo basal es, de forma general, más alto en los hombres que en las mujeres, y se correlaciona con la masa magra del individuo, y tiene cierto componente genético ¹⁰

El metabolismo basal está fuertemente regulado por las hormonas tiroideas, de tal forma que disminuye hasta en un 40% en el hipotiroidismo ¹¹⁻¹³; aun así, el mecanismo de acción de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo basal está en discusión.

2) Actividad física

La actividad física es un componente importante del gasto energético ya que conlleva el consumo de energía, va a depender en gran medida del estilo de vida de la persona; constituye hasta un 50% en deportistas de élite y un 10% en individuos sedentarios.

Es complicado de medir ya que entran en juego muchos factores, como la intensidad, el tiempo, la composición corporal, y el metabolismo de cada individuo.

En este apartado de la actividad física podemos mencionar la irisina, una hormona que secretamos durante el ejercicio físico y que posee la capacidad de generar calor.

Existe además un componente involuntario conocido como NEAT (Non exercise activity thermogenesis) que abarca la contracción muscular espontánea, el mantenimiento de la postura, estados de agitación o inquietud etc. ¹⁴

3) Termogénesis

Consiste en la producción de calor para mantener la homeostasis celular. Una parte minoritaria es la termogénesis por temblor, que se produce en respuesta al frío y consiste en una contracción muscular involuntaria y espontánea, el mantenimiento de la postura, estados de agitación o inquietud etc. De tal forma que la energía cinética es convertida en energía calorífica.

Sin embargo, la mayor parte de la termogénesis es producida por un tejido especializado en la producción de calor, el tejido adiposo pardo, conocida como termogénesis adaptativa, y es activada en respuesta al frío, a una dieta hipercalórica, o a diferentes estímulos alimenticios y hormonales. Está mediada por el sistema nervioso simpático.

En este trabajo nos vamos a centrar fundamentalmente en este último tipo de termogénesis, su mecanismo y regulación ¹⁵.

4) Ingesta de alimentos

La alimentación es el componente positivo del balance energético, a través del cual el organismo obtiene la energía requerida. Sin embargo, varios estudios demuestran que existe una termogénesis asociada a la dieta.

El efecto térmico de la alimentación consiste en un proceso termogénico que acompaña a la digestión, absorción, distribución y almacenamiento de nutrientes.

Es regulada por el sistema parasimpático y representa de forma aproximada el 10% del gasto energético diario (230kcal/día).

Tiene un componente variable y adaptativo que va a depender de la dieta ingerida y que es regulado por el sistema simpático.

Este efecto térmico de los alimentos va a depender de qué tipo de nutrientes sean ingeridos, de tal modo que mucho mayor el de las proteínas e hidratos de carbono que el de las grasas.

Así mismo, a modo de interés, se ha observado que esta termogénesis es menor en individuos obesos.

Objetivos

Este trabajo ha tenido como objetivo la recopilación del conocimiento actual sobre los fundamentos que regulan la homeostasis energética en el organismo, haciendo hincapié en:

- Los componentes básicos del balance energético
- El conocimiento del tejido adiposo, sus tipos y su función termogénica
- El control central de estos procesos por el hipotálamo
- Poner de manifiesto la capacidad del tejido adiposo pardo como diana terapéutica en el tratamiento de la obesidad.

Materiales y métodos

Para completar dichos objetivos, se llevó a cabo una revisión sistemática de artículos y otras publicaciones científicas mediante la consulta de bases de datos y sitios especializados como PubMed, Elsevier, Medline, Web of Science y Google Académico.

Se seleccionaron los artículos que más se ajustaban a los objetivos planteados y aquellos que tuvieran relevancia científica contrastada.

Las palabras clave utilizadas para la búsqueda de información relevante han sido "hipotálamo", "balance energético", "browning", "tejido adiposo pardo", "tejido adiposo beige", "termogénesis".

Resultados y discusión

1.1 El tejido adiposo: Introducción e importancia en el balance energético

El tejido adiposo juega un papel fundamental en el balance energético en los mamíferos, este tejido lo vamos a situar en diferentes localizaciones en el organismo en forma de depósitos.

Durante los periodos de alta ingesta calórica, los adipocitos almacenan energía en forma de grasa (triglicéridos). Esta grasa va a poder ser liberada posteriormente en forma de ácidos grasos libres en periodos de restricción calórica.

Sin embargo, el tejido adiposo no puede ser considerado simplemente un tejido pasivo que exclusivamente almacena energía. Algunos descubrimientos relativamente recientes han puesto de manifiesto que es un tejido endocrino con capacidad de secretar importantes moléculas relacionadas con distintos procesos, como citoquinas que modulan la respuesta inmune (TNF alfa), u hormonas como la leptina que tiene un papel importante en la regulación de la ingesta por tener efecto saciante y del gasto energético ⁷.

Determinadas alteraciones en el tejido adiposo pueden determinar el desarrollo de algunas patologías tales como la obesidad, la diabetes, la hipertensión y la aterosclerosis.

El tejido adiposo está formado por unas células especializadas, denominadas adipocitos, estos adipocitos (así como el tejido adiposo en general) se pueden dividir en tres grupos, adipocitos marrones, blancos y beige ^{5, 16}

1.2 Clases de tejido adiposo

1.2.1 Tejido adiposo pardo

El tejido adiposo pardo o marrón, es un tejido especializado en la producción de calor o termogénesis. Es un tejido metabólicamente muy activo, y sus adipocitos tienen mecanismos intracelulares especializados en la generación de calor, lo que les confiere unas características especiales.

El citoplasma de los adipocitos pardos contiene múltiples vacuolas de grasa (multiloculares) y un gran número de mitocondrias, lo que le confiere su color pardo característico.

En la membrana mitocondrial externa se localiza una proteína desacoplante, conocida como UCP-1 (Uncoupling Protein 1) que se encarga de desacoplar o desvincular la cadena de transporte de electrones de la producción de ATP, generando un gradiente de protones hacia el interior de la mitocondria, proceso exotérmico que genera gran cantidad de calor por lo que es denominado termogénesis. La UCP-1 utiliza como sustrato energético principal los lípidos localizados en las vacuolas que rodean las mitocondrias, por lo que este proceso termogénico va a consumir grandes cantidades de grasa ¹⁵.

Inicialmente se pensó que la termogénesis era un proceso exclusivo de mamíferos hibernantes y de recién nacidos, sin embargo, hace 10 años se descubrió que los humanos adultos también tienen tejido adiposo pardo en las zonas del cuello, región supraclavicular, mediastino, espacios paraventrales y suprarenales (Figura 2). Este descubrimiento despertó gran interés científico, por lo que en los últimos años son muchas las investigaciones dedicadas al estudio de la activación de la termogénesis en el tejido adiposo pardo, como posible diana terapéutica de la obesidad y sus alteraciones asociadas, debido a su capacidad para consumir grasa ^{2, 4-5, 17}

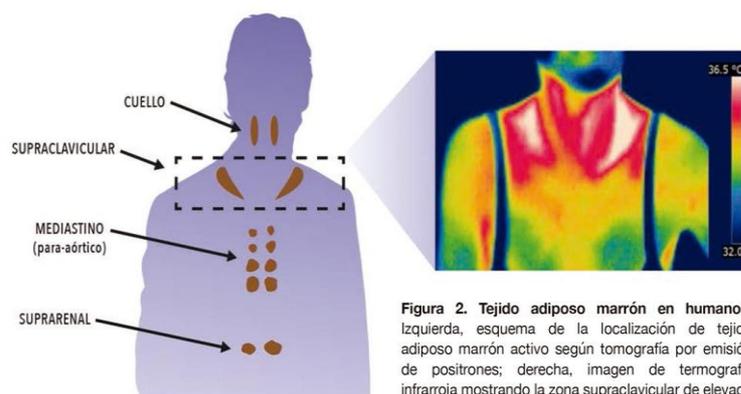


Figura 2. Tejido adiposo marrón en humanos. Izquierda, esquema de la localización de tejido adiposo marrón activo según tomografía por emisión de positrones; derecha, imagen de termografía infrarroja mostrando la zona supraclavicular de elevada temperatura por presencia de tejido adiposo marrón activo (imagen obtenida por P.Llorens, Universitat de Barcelona).

Figura 2. Localización del tejido adiposo pardo en adultos. ²

1.2.2 Tejido adiposo blanco

El tejido adiposo blanco, a diferencia del anterior, tiene como misión la acumulación del exceso de energía en forma de grasa, por lo que sus características anatómicas y funcionales son opuestas a las de los adipocitos pardos.

Los adipocitos blancos tienen una forma esférica, y son células con un gran diámetro variable ya que la grasa es acumulada en una sola vacuola (unilocular) que llega a ocupar un gran volumen citoplasmático (hasta el 90%). A diferencia del tejido adiposo marrón, apenas tiene mitocondrias, y no tiene marcadores termogénicos como la proteína UCP-1.

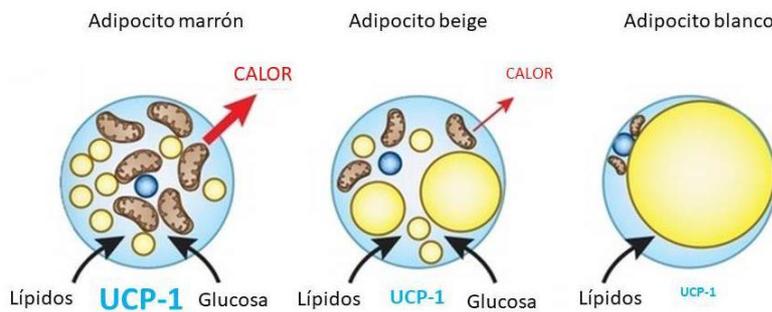
Aparte de su principal función de almacenar energía, sin embargo, también tiene una función secretora, liberando moléculas de gran importancia en el control del peso y la ingesta de alimentos: Leptina, Citoquinas, Adiponectina, entre otras. Por ello el tejido adiposo blanco es considerado un importante órgano endocrino, las sustancias que libera reciben el nombre de adipoquinas.

1.2.3 Tejido adiposo beige.

En los últimos años, se ha descubierto un tercer tipo de grasa con características anatómicas y funcionales intermedias entre la grasa parda y blanca, la grasa beige o brite (Brown in White).

Esta es inducida en respuesta a diferentes estímulos en depósitos localizados del tejido adiposo blanco, mediante un proceso denominado browning, en el que más tarde profundizaremos, se encuentran dispersos en el tejido adiposo blanco, especialmente en la región inguinal y al igual que el adipocito marrón, expresan la UCP-1. Poseen un número de vacuolas grasas intermedio entre el adipocito blanco y pardo. (pauciloculares) ¹⁸⁻¹⁹

La inducción de la proliferación de estos adipocitos beige es considerada una potencial estrategia frente a la obesidad, ya que al igual que los adipocitos pardos, tienen capacidad termogénica.



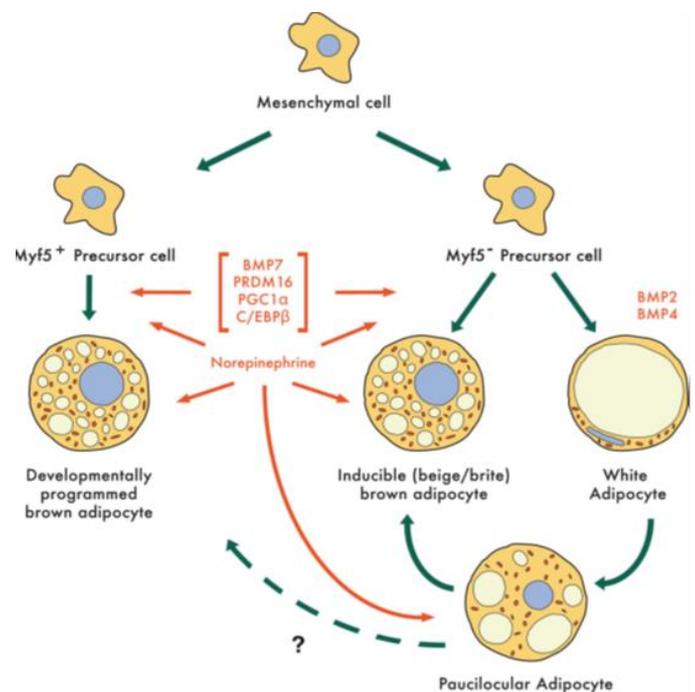
Figuras 3a y 3b Tipos de

adipocitos y su linaje.

1.3 Linaje del tejido adiposo

Las grandes diferencias entre el tejido adiposo pardo y el blanco radican en que no comparten el mismo origen celular; por consiguiente, los adipocitos marrones y beige tampoco.

Aunque ambos proceden de una célula madre mesenquimal (CMM), esta mediante procesos de diferenciación se convierte en adipoblasto y posteriormente en preadipocito blanco y beige, siendo el progenitor de ambas $Myf5^-$. La diferenciación del preadipocito en blanco o beige viene dada por el factor de transcripción C/EBP. Se puede producir la conversión de adipocitos blancos en beige y viceversa, mediante un proceso de transdiferenciación.



La transdiferenciación del adipocito blanco en el beige se conoce como browning y puede ser fundamental para obtener una diana terapéutica en el tratamiento de la obesidad.

La CMM puede tomar otro camino en su diferenciación hacia un linaje miogénico, caracterizado por ser $Myf5^+$, en este caso dando lugar al adipocito marrón, compartiendo así linaje celular con los miocitos del músculo esquelético.

La diferenciación bien en adipocito pardo o miocito viene regulada por el factor de transcripción PRDM16, que lleva al silenciamiento del miocito, induciendo la formación del adipocito marrón.

Este origen compartido con los miocitos nos puede explicar por qué el tejido adiposo marrón se especializa en el catabolismo de lípidos y la termogénesis en lugar de en el almacenamiento (como el adipocito blanco).

1.4 Mecanismo molecular de la termogénesis en el tejido adiposo pardo

Desde los años 70, el tejido adiposo pardo ha sido reconocido cada vez más como el principal lugar del organismo donde tiene lugar la termogénesis no asociada al temblor (NST), y hay indicios de que también puede tener relación con la termogénesis asociada a la ingesta de alimentos.²⁰ La capacidad de mantener la temperatura corporal en ambientes con bajas temperaturas a obtenemos tanto de la termogénesis asociada a temblor, como de la termogénesis no asociada al temblor, NST, que tiene lugar en los adipocitos marrones.

El tejido adiposo pardo, y más recientemente el tejido adiposo beige, como hemos visto anteriormente, son unos tipos especiales de tejido adiposo responsables de la termogénesis, un proceso requerido para el mantenimiento de la temperatura corporal.^{5,9}

La termogénesis es el proceso de producción de calor en los organismos; en el proceso de termorregulación el tejido adiposo marrón es esencial para la termogénesis no asociada a temblor (NST).²¹

La termogénesis comienza con la activación del sistema nervioso simpático, que inerva el TAM, liberando la adrenalina, que se une a los receptores adrenérgicos tipo beta 3 de los adipocitos pardos o beige, que son asociados a proteínas G, desencadenando la activación de la adenilato ciclasa (AC), y posteriormente de la proteína quinasa A (PKA), la cual activa varias lipasas que liberan ácidos grasos libres que se usan como combustible en el proceso termogénico. Éste viene determinado por la proteína mitocondrial UCP-1.

La UCP-1 fue fundamental en el proceso evolutivo de los mamíferos, ya que su capacidad termogénica se relaciona con la supervivencia de neonatos y permite la vida activa en ambientes fríos.

El mecanismo de esta última reside en las mitocondrias de los adipocitos pardos, que actúan como centrales de energía generando calor cuando es necesario. Para ello tenemos una proteína especializada, la UCP1, también conocida como termogenina, que está altamente expresada en las membranas mitocondriales internas del tejido pardo, dicha proteína va a ser la protagonista de un mecanismo de desacoplamiento regulado entre la cadena respiratoria mitocondrial y la fosforilación oxidativa⁴⁻⁵.

La activación de esta vía disipa el gradiente electroquímico de protones generado durante la respiración mitocondrial, de tal forma que se transforma la energía en calor^{15, 22-23}.

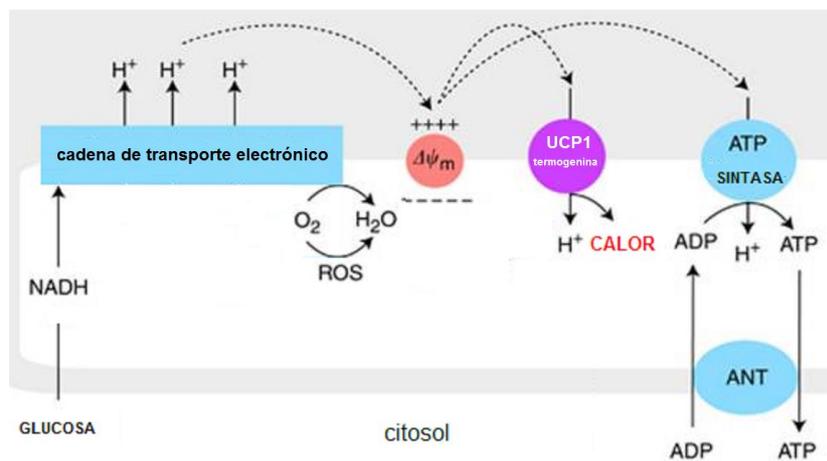


Figura 4. Esquema del

desacoplamiento del gradiente de protones, desviándolo hacia la formación de calor mediante la UCP1, y evitando la síntesis de ATP

1.5 Factores que regulan la actividad del tejido adiposo pardo

a) Factores periféricos

- Frío

La reducción de la temperatura ambiente es el mayor estimulador para el tejido adiposo pardo, no es de extrañar puesto que la termogénesis es el proceso encargado de mantener una temperatura fisiológicamente adecuada en el organismo.

La diferencia de temperatura entre el útero y el exterior es lo que provoca la activación del tejido adiposo marrón en el nacimiento de un bebé, los cuales poseen un tejido adiposo pardo muy activo.

Son numerosos los estudios que demuestran que la disminución de temperatura activa la termogénesis en el tejido adiposo pardo y beige ¹⁸⁻²⁴.

Se estima que la termogénesis inducida por el frío se queman entre 25-400 kcal/día. Además de mejorar el peso tiene un impacto positivo en otras alteraciones metabólicas que cursan con resistencia a la insulina y la leptina, como puede ser la diabetes mellitus, gracias a la capacidad que tienen los adipocitos termogénicos de captar glucosa y lípidos de la circulación ²⁵⁻²⁶.

Se estima que 300 ml de grasa parda utilizan al menos 9 g de glucosa al día, este dato podría ser mucho mayor cuando la persona está expuesta al frío ²⁷.

- Hormonas tiroideas

La forma activa de las hormonas tiroideas, triyodotironiana (T3) y tiroxina (T4) es producida por la glándula tiroides, y su principal función es la de activar el metabolismo celular. Actúan sobre todas las células del organismo, incluyendo el tejido adiposo pardo, donde existen receptores para las hormonas tiroideas. Son numerosos los estudios que demuestran que las hormonas tiroideas ejercen un efecto sobre el tejido adiposo pardo activando la termogénesis, así como sobre el tejido adiposo pardo produciendo browning. Existen estudios que demuestran que las hormonas tiroideas también activan la termogénesis indirectamente a través de mecanismos centrales, actuando sobre el hipotálamo, el cual activa el SNS que inerva el tejido adiposo pardo, activándolo. ^{12-13, 28-29}

b) Factores centrales: El hipotálamo como regulador del balance energético:

El hipotálamo constituye menos del 1% de la masa total del encéfalo de los humanos y es el principal centro de control del balance energético de nuestro cuerpo. El hipotálamo participa en la regulación de una variedad de funciones como:

- Temperatura
- Hambre y saciedad
- Sed
- Balance hormonal
- Reproducción
- Ritmos biológicos

Se encuentra por debajo del tálamo junto a las paredes del tercer ventrículo y está conectado a la hipófisis.

El hipotálamo es el principal centro regulador del balance energético a través de una serie de procesos que incluyen la integración de hormonas periféricas, señales de saciedad y del estatus nutricional. ^{4-5, 9}

Así el hipotálamo recibe todas las señales periféricas que informan acerca del estado energético del organismo (hormonas y señales nutricionales), integrándolas para generar una respuesta que regula el balance energético. Esta respuesta puede controlar varios factores:

- 1) La ingesta de alimentos, mediante la sobreexpresión de neuropéptidos orexigénicos, que estimulan la ingesta, como son el neuropéptido Y (NPY) o el péptido relacionado con agouti (AgRP), los cuales favorecen la sensación de hambre e inhiben la saciedad. También se regula la expresión neuropéptidos anorexigénicos, como proopiomelanocortina (POMC) y el péptido relacionado con cocaína anfetamina (CART), los cuales van a inhibir la ingesta de alimentos favoreciendo la sensación de saciedad frente al hambre.
- 2) El metabolismo glucídico y lipídico a nivel periférico, en órganos como el páncreas, el hígado, músculo esquelético, el tejido adiposo blanco y el tejido adiposo pardo. Este control se realiza mediante el sistema nervioso autónomo, bien simpático o parasimpático. Dentro de este control se encuentra el control hipotalámico de la termogénesis en el tejido adiposo pardo, además se va a inducir el browning en el tejido adiposo blanco, ambas activadas por el sistema nervioso simpático.

Anatómicamente el hipotálamo se encuentra dividido en varios grupos de neuronas llamados núcleos hipotalámicos, que forman circuitos neuronales complejos interconectados entre sí, con otras áreas del sistema nervioso central, y como hemos descrito anteriormente, con órganos periféricos mediante el SNA ^{15, 30-31}.

Los principales núcleos hipotalámicos implicados en el control del balance energético son los siguientes:

1.5.1 El núcleo arcuato del hipotálamo (ARC).

El ARC es uno de los núcleos más importantes en el control de la ingesta, se trata de una zona idónea para recibir señales periféricas inductoras del apetito o la saciedad, como por ejemplo leptina, insulina, ghrelina etc.

Dentro del núcleo arcuato vamos a encontrar dos poblaciones diferenciadas de neuronas que van a tener funciones contrarias en cuanto a la estimulación del apetito o de la saciedad.

En primer lugar, tenemos un grupo de neuronas que expresan péptidos anorexigénicos, denominadas neuronas POMC, que expresan POMC y CART, estas neuronas son proyectadas ampliamente a otras zonas del SNC.

Por otra parte, tenemos un segundo grupo de neuronas que expresan los péptidos orexigénicos, el AgRP y el NPY; estas neuronas van a proyectar sus axones a otros núcleos hipotalámicos, PVH, LHA, DMH y VMH. Estas neuronas son inhibidas por insulina y leptina (saciedad) y activadas por ghrelina (hambre); de forma inversa la insulina y leptina activan las neuronas POMC/CART, que son inhibidas por la grelina.

De forma general cuando hay déficit energético, la concentración de leptina desciende, en consecuencia, en el hipotálamo se incrementa la expresión de genes orexigenicos (NPY, AgRP), y un descenso en la expresión de genes anorexigenicos (POMC, CART). ⁴⁻⁵

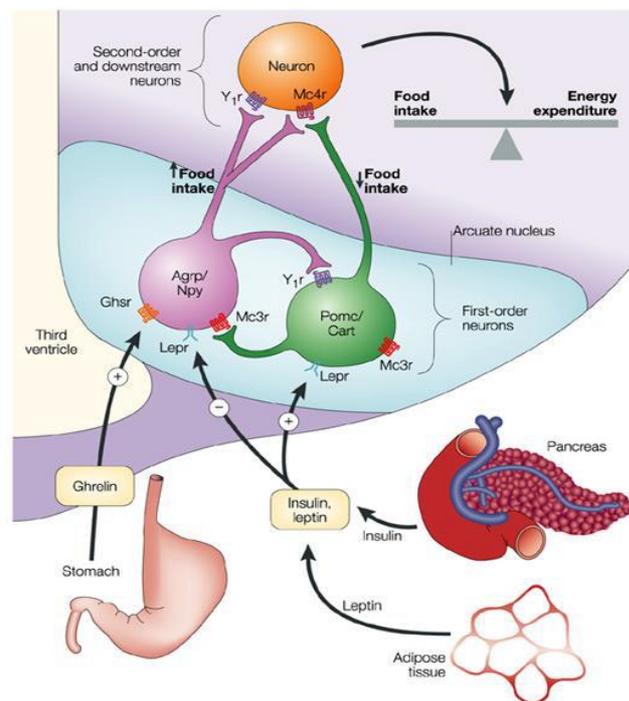


Figura 5. Esquema de las señales que son integradas y emitidas por el núcleo arcuato

1.5.2 El núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH).

Los primeros estudios sobre el núcleo ventromedial y su relación con la ingesta surgieron en los años 40, se realizaron mediante estudios en animales que tenían lesiones en esta zona y se vio que desarrollaban rápidamente un fenotipo obeso.

El VMH tiene varias conexiones neuronales que conectan con otras áreas del cerebro implicadas en la alimentación; conecta por ejemplo con el área preóptica medial, la estría terminal, la amígdala, el núcleo anterior, el mesencéfalo etc.

Al mismo tiempo el VMH va a recibir señales neuronales de NPY, AgRP y POMC desde el ARC, teniendo en su estructura receptores de tipo NPY Y1 y 5 y MC4-R.

Posee una amplia población de neuronas sensibles a glucosa, que van a responder a estados de hipoglucemia, además de numerosos receptores de dopamina, serotonina, GABA, y leptina entre otros.

En los últimos años este núcleo ha comenzado a ser considerado como el principal núcleo encargado del gasto energético mediante la modulación de la termogénesis en el tejido adiposo pardo. Existen estudios que demuestran las conexiones anatómicas entre el VMH y el TAM mediante fibras simpáticas.

Este núcleo juega un papel importante integrando diferentes señales que convergen en las mismas rutas moleculares que regulan la termogénesis. Así los últimos estudios demuestran que varios estímulos periféricos como la nicotina, hormonas tiroideas, estrógenos, el GLP1, uroguanilina, BMP8, etc. actúan sobre el VMH inhibiendo la proteína quinasa dependiente de AMPc (AMPK), lo cual desencadena la activación del sistema nervioso simpático que inerva el tejido adiposo pardo y beige, favoreciendo la termogénesis y el browning.^{4-5, 9, 32}

1.5.3 El núcleo paraventricular del hipotálamo (PVH).

Ocupa una posición central en la regulación de la ingesta y el gasto energético, recibiendo una gran cantidad de señales de desde otras regiones hipotalámicas, señales peptídicas y parámetros fisiológicos⁴⁻⁵.

Por ejemplo, las neuronas sensibles a leptina del ARC proyectan sus axones en este núcleo.

La ruta de las melanocortinas está muy relacionada con este núcleo, habiendo una gran cantidad de receptores de melanocortinas en el mismo.

Lesiones en el PVH dan lugar a hiperfagia y obesidad.

Muchos neuropéptidos se sintetizan en este núcleo; aquí encontramos las neuronas liberadoras de la hormona liberadora de corticotropinas, que están implicadas en la regulación de la ingesta y del balance energético, reguladas conjuntamente por NPY y melanocortinas, de modo que la CRH inhibe la ingesta.

Por otra parte también se sintetiza la TRH, en las neuronas parvicelulares del PVH; la TRH inhibe la ingesta y tiene un papel fundamental en el balance energético; también la TSH es estimulada por la TRH.

Por último, también se sintetiza la galanina, marcador neuroquímico relacionado con la ingesta de grasa, que favorece el apetito y que es inhibido por la insulina.

1.5.4 El núcleo dorsomedial (DMH).

Está implicado en una importante cantidad de procesos como la termorregulación, el apetito o el estrés. Tiene receptores de leptina e insulina, y terminaciones axonales de neuronas de tipo NPY/AgRP del ARC.

Las lesiones en este núcleo inhiben la ingesta, y el aumento de niveles de NPY en este núcleo mediante manipulación externa produce hiperfagia y aumento de la masa corporal⁴⁻⁵.

1.5.5 Área hipotalámica lateral (LHA).

La región lateral del hipotálamo (LH) es considerada el centro del apetito, su estimulación eléctrica genera hambre voraz y su eliminación evita los deseos de comer hasta llevar al individuo a la completa desnutrición⁴⁻⁵. En este núcleo se sintetizan la Orexina A y B, péptidos orexigénicos con importante efecto inductor de la ingesta de alimentos, por lo que el LHA juega un papel importante en los mecanismos inductores del hambre. Estudios recientes han relacionado el LHA como regulador de la termogénesis en el TAM.

Figura 6. Esquema de señales que llegan al SN, en rojo las que generan saciedad, y en azul las que estimulan la ingesta

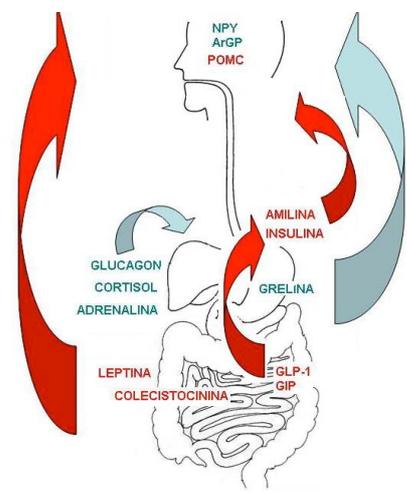
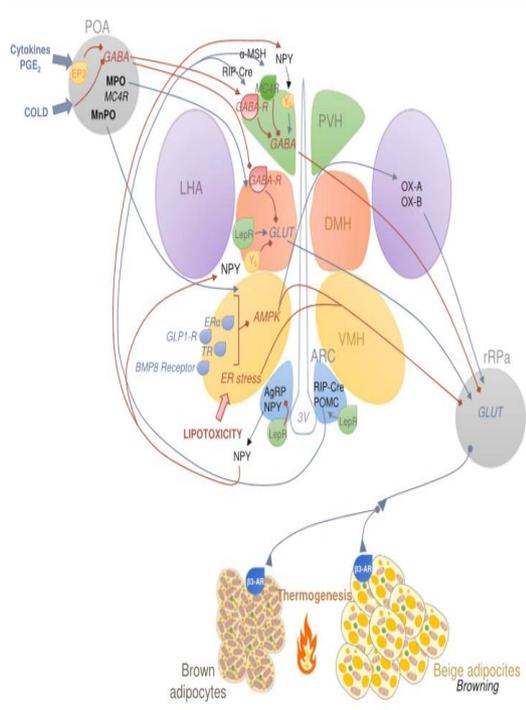


Figura 7. Mecanismos hipotalámicos reguladores de la termogénesis en los adipocitos pardos y beige. La imagen muestra la gran complejidad de mecanismos que interrelacionan los núcleos hipotalámicos.

1.6 El tejido adiposo pardo como diana anti-obesidad.

Debido a su capacidad para generar calor utilizando como sustrato energético lípidos y glucosa, la termogénesis ha despertado un gran interés científico como posible tratamiento para la obesidad, que ha alcanzado niveles casi pandémicos en el primer mundo, y es un importante factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular, primera causa de muerte en el mundo desarrollado ¹.

El control autonómico del proceso termogénico es crítico para mantener el balance energético, y sus alteraciones están relacionadas con el desarrollo de patologías como la obesidad y otras alteraciones metabólicas. Por ello surge la posibilidad de usar terapias que reviertan la obesidad mediante el control de la termogénesis.

Las evidencias de los últimos años sugieren que la activación de la termogénesis es una diana prometedora para frenar el desarrollo de la obesidad, gracias a su capacidad para consumir depósitos grasos ³³⁻³⁷.

Se ha estimado que el frío puede inducir la termogénesis en humanos quemando entre 25 y 400 kcal/día.

Esta inducción de la termogénesis, además de la pérdida de peso, puede tener otros beneficios en alteraciones relacionadas con el síndrome metabólico, como las resistencias a insulina y leptina, hiperlipidemia, hiperglucemia etc.

Los estudios centrados en las vías moleculares centrales, especialmente AMPK y el estrés de RE hipotalámicos, han demostrado tener efectos positivos y específicos en la activación del tejido adiposo pardo y la termogénesis ³⁸.

En la actualidad se han considerado varios compuestos que tienen potentes efectos sobre la AMPK, como metformina, nicotina o liraglutida (Saxenda®) ³⁰, y están actualmente siendo estudiadas en clínica para el tratamiento de alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad.

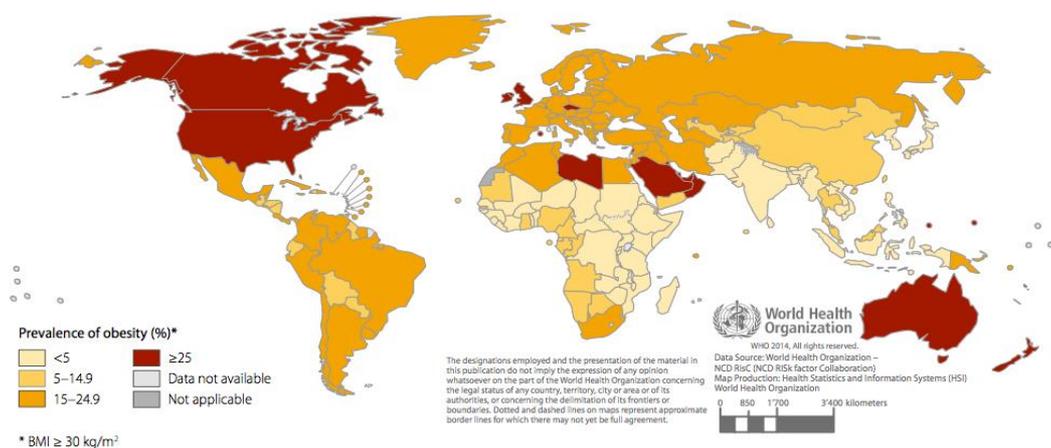


Figura 8. Prevalencia de la obesidad en el mundo. ¹

Conclusiones

Tras la revisión que hemos llevado a cabo acerca del balance energético, sus factores, la termogénesis, el browning y su regulación, podemos concluir lo siguiente:

Mantener un balance energético óptimo es fundamental para la salud y para evitar patologías como la obesidad y el síndrome metabólico; este balance energético depende de múltiples factores como la ingesta de alimentos, el metabolismo basal, el ejercicio físico y una parte va a depender de un proceso que denominamos termogénesis, llevada a cabo en el tejido adiposo marrón, mediante una proteína desacopladora mitocondrial (UCP-1).

Este proceso termogénico es fundamental para mantener la temperatura del organismo, y es controlado por una parte por factores periféricos, principalmente la exposición a bajas temperaturas y las hormonas tiroideas, y por otra parte sufre una fuerte regulación por el hipotálamo, que mediante una compleja red interconectada de núcleos recibe y emite señales que informan de la ingesta y el estatus energético, activando o inhibiendo los procesos de termogénesis, y el llamado browning, proceso mediante el cual aparecen en zonas de tejido adiposo blanco, un nuevo tipo de adipocito de características anatómicas y funcionales intermedias entre el adipocito marrón y blanco; teniendo en consecuencia cierto poder termogénico al igual que el tejido pardo.

Desde una perspectiva global la obesidad se ha convertido en un problema a nivel mundial, especialmente en los países más desarrollados; por lo que el descubrimiento del tejido adiposo pardo en adultos y su actividad termogénica ha suscitado gran interés de cara a nuevas posibilidades terapéuticas para la obesidad basadas en la activación de la termogénesis y el browning por su capacidad de usar la grasa como combustible termogénico.

Referencias bibliográficas

1. Organization, W. H. Obesity data. <https://www.who.int/topics/obesity/en/>.
2. Nedergaard, J.; Bengtsson, T.; Cannon, B., Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **2007**, *293* (2), E444-52.
3. Paz, I.; Sacanelles, R., Control Hormonal de la homeostásis energética: de la célula al cerebro. *Homeostasis energética* **2012**, *31*(2), 41-48.
4. Contreras, C.; Nogueiras, R.; Dieguez, C.; Medina-Gomez, G.; Lopez, M., Hypothalamus and thermogenesis: Heating the BAT, browning the WAT. *Mol Cell Endocrinol* **2016**, *438*, 107-115.
5. Contreras, C.; Nogueiras, R.; Dieguez, C.; Rahmouni, K.; Lopez, M., Traveling from the hypothalamus to the adipose tissue: The thermogenic pathway. *Redox Biol* **2017**, *12*, 854-863.
6. Rothwell, N. J.; Stock, M. J., Regulation of energy balance. *Annu Rev Nutr* **1981**, *1*, 235-56.
7. Giordano, A.; Smorlesi, A.; Frontini, A.; Barbatelli, G.; Cinti, S., White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. *Eur J Endocrinol* **2014**, *170* (5), R159-71.
8. Obregón, M. J., Papel de la termogénesis en el balance energético. *Monografía XVIII de la Real Academia Nacional de Farmacia* **2009**.
9. Contreras, C.; Gonzalez, F.; Ferno, J.; Dieguez, C.; Rahmouni, K.; Nogueiras, R.; Lopez, M., The brain and brown fat. *Ann Med* **2015**, *47* (2), 150-68.
10. van Marken Lichtenbelt, W. D.; Schrauwen, P., Implications of nonshivering thermogenesis for energy balance regulation in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **2011**, *301* (2), R285-96.
11. Kim, B., Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. *Thyroid* **2008**, *18* (2), 141-4.
12. Martinez-Sanchez, N.; Moreno-Navarrete, J. M.; Contreras, C.; Rial-Pensado, E.; Ferno, J.; Nogueiras, R.; Dieguez, C.; Fernandez-Real, J. M.; Lopez, M., Thyroid hormones induce browning of white fat. *J Endocrinol* **2017**, *232* (2), 351-362.
13. Silva, J. E., Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev* **2006**, *86* (2), 435-64.
14. Raschke, S.; Elsen, M.; Gassenhuber, H.; Sommerfeld, M.; Schwahn, U.; Brockmann, B.; Jung, R.; Wisloff, U.; Tjonna, A. E.; Raastad, T.; Hallen, J.; Norheim, F.; Drevon, C. A.; Romacho, T.; Eckardt, K.; Eckel, J., Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PLoS One* **2013**, *8* (9), e73680.
15. Cannon, B.; Nedergaard, J., Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* **2004**, *84* (1), 277-359.
16. Sharp, L. Z.; Shinoda, K.; Ohno, H.; Scheel, D. W.; Tomoda, E.; Ruiz, L.; Hu, H.; Wang, L.; Pavlova, Z.; Gilsanz, V.; Kajimura, S., Human BAT possesses molecular signatures that resemble beige/brite cells. *PLoS One* **2012**, *7* (11), e49452.
17. Contreras, C.; Gonzalez, F.; Ferno, J.; Dieguez, C.; Rahmouni, K.; Nogueiras, R.; Lopez, M., The brain and brown fat. *Ann Med* **2014**, 1-19.
18. Jespersen, N. Z.; Larsen, T. J.; Peijs, L.; Dagaard, S.; Homoe, P.; Loft, A.; de Jong, J.; Mathur, N.; Cannon, B.; Nedergaard, J.; Pedersen, B. K.; Moller, K.; Scheele, C., A classical brown adipose tissue mRNA signature partly overlaps with brite in the supraclavicular region of adult humans. *Cell Metab* **2013**, *17* (5), 798-805.
19. Petrovic, N.; Walden, T. B.; Shabalina, I. G.; Timmons, J. A.; Cannon, B.; Nedergaard, J., Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma)

- activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J Biol Chem* **2010**, *285* (10), 7153-64.
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. Angosto, M. C., Termogénesis. *Real Academia de Doctores de España* **2016**, *1* (1).
 22. Nedergaard, J.; Cannon, B., The Browning of White Adipose Tissue: Some Burning Issues. *Cell Metabolism* **2014**, *20* (3), 396-407.
 23. Madsen, L.; Pedersen, L. M.; Lillefosse, H. H.; Fjaere, E.; Bronstad, I.; Hao, Q.; Petersen, R. K.; Hallenborg, P.; Ma, T.; De Matteis, R.; Araujo, P.; Mercader, J.; Bonet, M. L.; Hansen, J. B.; Cannon, B.; Nedergaard, J.; Wang, J.; Cinti, S.; Voshol, P.; Doskeland, S. O.; Kristiansen, K., UCP1 induction during recruitment of brown adipocytes in white adipose tissue is dependent on cyclooxygenase activity. *PLoS One* **2010**, *5* (6), e11391.
 24. Walden, T. B.; Petrovic, N.; Nedergaard, J., PPARalpha does not suppress muscle-associated gene expression in brown adipocytes but does influence expression of factors that fingerprint the brown adipocyte. *Biochem Biophys Res Commun* **2010**, *397* (2), 146-51.
 25. Guerra, C.; Navarro, P.; Valverde, A. M.; Arribas, M.; Bruning, J.; Kozak, L. P.; Kahn, C. R.; Benito, M., Brown adipose tissue-specific insulin receptor knockout shows diabetic phenotype without insulin resistance. *J Clin Invest* **2001**, *108* (8), 1205-13.
 26. Bartelt, A.; Bruns, O. T.; Reimer, R.; Hohenberg, H.; Itrich, H.; Peldschus, K.; Kaul, M. G.; Tromsdorf, U. I.; Weller, H.; Waurisch, C.; Eychmuller, A.; Gordts, P. L.; Rinninger, F.; Bruegelmann, K.; Freund, B.; Nielsen, P.; Merkel, M.; Heeren, J., Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat Med* **2011**, *17* (2), 200-5.
 27. Symonds, M. E.; Aldiss, P.; Pope, M.; Budge, H., Recent advances in our understanding of brown and beige adipose tissue: the good fat that keeps you healthy. *F1000Res* **2018**, *7*.
 28. Lopez, M.; Alvarez, C. V.; Nogueiras, R.; Dieguez, C., Energy balance regulation by thyroid hormones at central level. *Trends Mol Med* **2013**, *19* (7), 418-27.
 29. Bianco, A. C.; Sheng, X. Y.; Silva, J. E., Triiodothyronine amplifies norepinephrine stimulation of uncoupling protein gene transcription by a mechanism not requiring protein synthesis. *J Biol Chem* **1988**, *263* (34), 18168-75.
 30. Lopez, M.; Nogueiras, R.; Tena-Sempere, M.; Dieguez, C., Hypothalamic AMPK: a canonical regulator of whole-body energy balance. *Nat Rev Endocrinol* **2016**.
 31. Morrison, S. F.; Madden, C. J.; Tupone, D., Central neural regulation of brown adipose tissue thermogenesis and energy expenditure. *Cell Metab* **2014**, *19* (5), 741-56.
 32. Sánchez, N. M., Regulación central del balance energético por hormonas tiroideas. *Doctoral dissertation, Universidade de Santiago de Compostela* **2016**.
 33. Blanco Martinez de Morentin, P.; Gonzalez, C. R.; Saha, A. K.; Martins, L.; Dieguez, C.; Vidal-Puig, A.; Tena-Sempere, M.; Lopez, M., Hypothalamic AMP-activated protein kinase as a mediator of whole body energy balance. *Rev Endocr Metab Disord* **2011**, *12* (3), 127-40.
 34. Lopez, M.; Varela, L.; Vazquez, M. J.; Rodriguez-Cuenca, S.; Gonzalez, C. R.; Velagapudi, V. R.; Morgan, D. A.; Schoenmakers, E.; Agassandian, K.; Lage, R.; Martinez de Morentin, P. B.; Tovar, S.; Nogueiras, R.; Carling, D.; Lelliott, C.; Gallego, R.; Oresic, M.; Chatterjee, K.; Saha, A. K.; Rahmouni, K.; Dieguez, C.; Vidal-Puig, A., Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance. *Nat Med* **2010**, *16* (9), 1001-8.
 35. Beiroa, D.; Imbernon, M.; Gallego, R.; Senra, A.; Herranz, D.; Villarroya, F.; Serrano, M.; Ferno, J.; Salvador, J.; Escalada, J.; Dieguez, C.; Lopez, M.; Fruhbeck, G.; Nogueiras, R.,

GLP-1 Agonism Stimulates Brown Adipose Tissue Thermogenesis and Browning Through Hypothalamic AMPK. *Diabetes* **2014**.

36. Seoane-Collazo, P.; Martinez de Morentin, P. B.; Ferno, J.; Dieguez, C.; Nogueiras, R.; Lopez, M., Nicotine improves obesity and hepatic steatosis and ER stress in diet-induced obese male rats. *Endocrinology* **2014**, *155* (5), 1679-89.

37. Whittle, A. J.; Carobbio, S.; Martins, L.; Slawik, M.; Hondares, E.; Vazquez, M. J.; Morgan, D.; Csikasz, R. I.; Gallego, R.; Rodriguez-Cuenca, S.; Dale, M.; Virtue, S.; Villarroya, F.; Cannon, B.; Rahmouni, K.; Lopez, M.; Vidal-Puig, A., BMP8B increases brown adipose tissue thermogenesis through both central and peripheral actions. *Cell* **2012**, *149* (4), 871-85.

38. Cnop, M.; Fougelle, F.; Velloso, L. A., Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes. *Trends Mol Med* **2012**, *18* (1), 59-68.