



# **FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

## **Trabajo de fin de grado Tejido adiposo pardo: nueva alternativa contra la obesidad**

Autor: Patricia Antolín Sanfeliz

Tutor: Cristina Contreras  
Convocatoria: febrero 2019

## Índice

<b>Resumen</b> .....	<b>3</b>
<b>Abstrac</b> .....	<b>3</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>4</b>
➤ <b>Obesidad</b> .....	<b>4</b>
➤ <b>Impacto de la obesidad en la sociedad</b> .....	<b>5</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>6</b>
<b>Materiales y métodos</b> .....	<b>6</b>
<b>Resultados y discusión</b> .....	<b>7</b>
➤ <b>Tejido adiposo pardo y beige</b> .....	<b>7</b>
➤ <b>Termogénesis</b> .....	<b>8</b>
➤ <b>Factores que controlan la actividad del tejido adiposo pardo</b> .....	<b>11</b>
1. Factores periféricos: .....	<b>11</b>
2. Factores centrales: control desde el hipotálamo .....	<b>12</b>
➤ <b>Termogénesis como diana terapéutica contra la obesidad</b> .....	<b>15</b>
<b>Conclusiones</b> .....	<b>16</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>17</b>

## Resumen

La obesidad y sus patologías asociadas como la diabetes, enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer, han aumentado su prevalencia hasta niveles pandémicos. El tejido adiposo pardo o marrón está formado por muchas gotas pequeñas de grasa y numerosas mitocondrias que tienen la proteína desacoplante UCP1 y gracias a ella utilizan la grasa como sustrato para disipar calor, este proceso se conoce como termogénesis. El tejido adiposo blanco, al contrario que el tejido pardo, sirve para almacenar grasa, sus adipocitos son más grandes y están formados por una gran gota de grasa que cubre casi la totalidad de la célula. Recientemente se ha descubierto un tercer tipo de grasa: beige o brite (*brown in white*), que es inducido en depósitos localizados de grasa blanca, sin embargo, expresa UCP1 y otros marcadores termogénicos típicos de la grasa parda, teniendo características anatómicas y funcionales intermedias entre un adipocito blanco y uno pardo, por lo tanto, con capacidad termogénica. Este proceso en el cual adipocitos blancos se diferencian en adipocitos beige es conocido como pardeamiento (*browning*), y junto con la termogénesis en el tejido adiposo pardo, han sido considerados en los últimos años como diana terapéutica contra la obesidad, por su gran capacidad para quemar grasas.

## Abstract

The prevalence of obesity and of its related conditions such as diabetes, cardiovascular disease and certain types of cancer has increased to reach pandemic levels. The brown adipose tissue is formed by many small drops of fat and numerous mitochondria expressing uncoupling protein 1 (UCP1) which use fat as substrate to generate heat, this process is called thermogenesis. White adipose tissue, unlike brown tissue, serves to store fat, is bigger and consists of a large drop of fat that covers almost the entire cell. Recently, a third type of fat tissue has been discovered: beige or brite (*brown in white*), which is formed in localized places of white fat. However, it expresses UCP1 as well as other thermogenic markers which are common in brown fat. It has anatomical and functional characteristics which are halfway between white and brown adipocytes and therefore has thermogenic capacity. The process by which white adipocytes become beige adipocytes is known as browning and, alongside thermogenesis in the brown adipose tissue, in the last years, has been considered as therapeutic target in the fight against obesity, due to its ability to burn fat.

# Introducción

## ➤ Obesidad

Según la OMS el sobrepeso y la obesidad se deben a la acumulación excesiva de grasas que puede ser perjudicial para la salud. El balance energético es el equilibrio entre la ingesta de energía y el gasto. La obesidad consiste en un balance energético crónico positivo (el gasto energético está disminuido y está aumentada la ingesta de alimentos) y la energía sobrante se almacena en forma de grasa en el tejido adiposo blanco (OMS, 2019).

La obesidad común es en gran medida multifactorial, es decir, resulta de la interacción entre factores genéticos, epigenéticos y ambientales (normas sociales, el comportamiento alimentario, la actividad física).

El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para otras enfermedades como: diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer (Chondronikola et al. 2016; Whittle, Relat-Pardo, and Vidal-Puig 2013; Villarroya, Cereijo, and Villarroya 2013; Cypess et al. 2009).

Un indicador de obesidad es el IMC (índice de masa corporal), que se emplea para relacionar la masa y la talla de un individuo (OMS, 2019):

- IMC inferior a 25 se considera peso por debajo de lo normal, y es indicador de desnutrición.
- IMC igual a 25 se considera peso normal.
- IMC superior a 25 se considera sobrepeso.
- IMC superior a 30 se considera obesidad.

Sin embargo, este índice tiene limitaciones a la hora de medir la acumulación normal o excesiva de grasa. Por eso se propone el uso del perímetro de la cintura como medida para poder mejorar la predicción de la obesidad abdominal. La resonancia magnética proporciona una información más precisa sobre la distribución de la grasa corporal pero no está disponible en la práctica clínica rutinaria y tiene un coste muy elevado.

También disponemos de biomarcadores que caracterizan los diferentes fenotipos de obesidad (leptina, resistina, adiponectina, insulina) (Kang et al. 2018). Cada persona tiene una susceptibilidad diferente a desarrollar sobrepeso dentro del mismo entorno obesógeno y no se sabe con exactitud a que se debe esta diferencia.

## ➤ **Impacto de la obesidad en la sociedad**

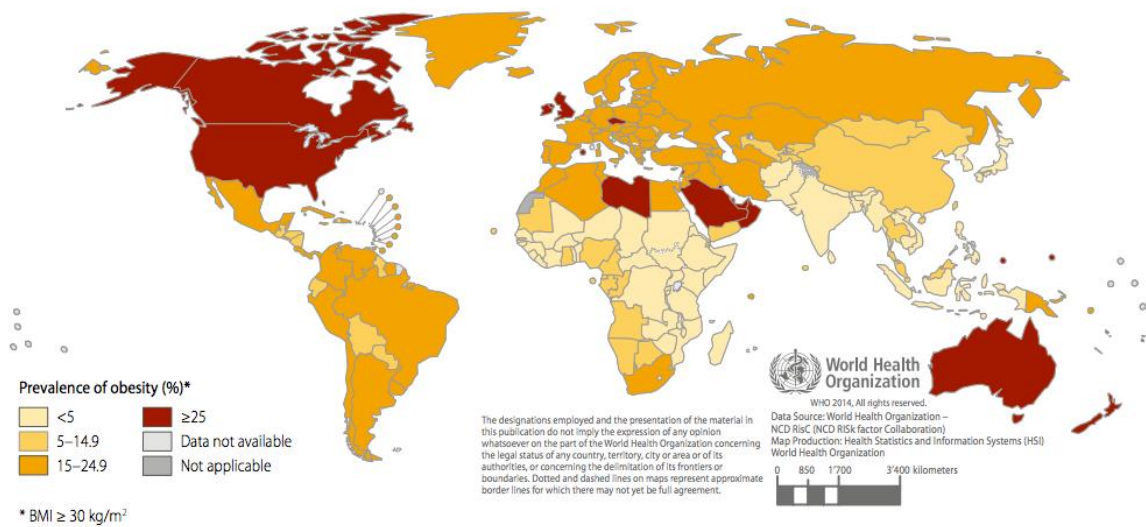
La obesidad es una enfermedad epidémica del siglo XXI en los países desarrollados (**Figura 1**). Se estima que alrededor de 1500 millones de adultos en el mundo padecen sobrepeso y entre estos 200 millones de hombres y 300 millones de mujeres tienen obesidad. La facilidad de padecer obesidad es mayor en las mujeres y aumenta con la edad. En ciertos países la tasa de obesidad ha superado el 50% de la población (en Qatar, Tonga, Kuwait, Kiribati, Micronesia, Libia y Samoa). La prevalencia mundial de sobrepeso u obesidad se ha duplicado desde 1980, aproximadamente un tercio de la población mundial actual padece alguna de estas patologías.

Los datos más preocupantes los encontramos en la población más joven, ya que está aumentando la tasa de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes en países desarrollados alrededor del 25% y en países en vías de desarrollo alrededor del 13%. Esto está provocando un aumento de muertes prematuras (OMS, 2019).

La obesidad está relacionada con otras enfermedades como diabetes mellitus tipo 2, enfermedad del hígado graso no alcohólico, hipertensión, enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular y tumores malignos. Esta relación provoca un aumento en la mortalidad de las personas obesas. Se estimó que la obesidad está asociada con 3,4 millones de muertes (Kang et al. 2018).

Los costes médicos son un 30% más en las personas obesas que en personas con normopeso, esto conlleva una gran carga económica en el sistema nacional de salud. Y los costes por la atención sanitaria de esta enfermedad se van a multiplicar con el tiempo.

Controlar la obesidad es difícil, es complicado conseguir una pérdida de peso y aún más sostenerla en el tiempo. Cuando los cambios en el estilo de vida no consiguen alcanzar el objetivo, se añaden medicamentos, sin embargo, la mayoría de estos medicamentos no han sido aprobados para su uso a largo plazo, suelen provocar la pérdida de un 10% del peso y dejan de producir efecto. Además, la interrupción de estos medicamentos lleva a recuperar el peso en la mayoría de los pacientes, por lo imprescindible es un cambio en el estilo de vida (Kang et al. 2018). La forma de disminuir la prevalencia de la obesidad es mediante la prevención, esto requiere la colaboración entre diferentes ámbitos como promover el ejercicio, una buena educación alimentaria, mejorar la calidad de los productos vendidos en colegios y universidades, políticas en servicios de salud, la recopilación y el estudio de datos relacionados con la patología. La prevención de la obesidad debe abarcarse desde un punto de vista global y a largo plazo (Kang et al. 2018).



**Figura 1:** Datos sobre la obesidad a nivel mundial según la O.M.S. en 2014. Representa la prevalencia de obesidad en los diferentes países del mundo según una escala de colores, siendo rojos los países con más incidencia como Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Irlanda, Libia, Arabia saudí Omán, Nueva Zelanda o Australia y amarillos los de menos prevalencia. Los países en gris no cuentan con datos suficientes.

## Objetivos

El objetivo de este trabajo consiste en recopilar el conocimiento actual sobre la regulación de la termogénesis en el tejido adiposo pardo y el pardeamiento (*browning*) en el tejido adiposo blanco como nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de la obesidad.

## Materiales y métodos

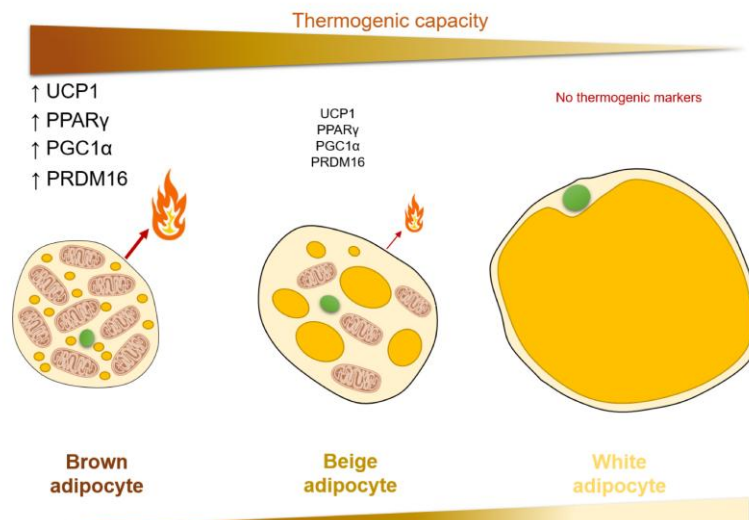
Este trabajo es una revisión bibliográfica de distintos trabajos científicos publicados e indexados en varias bases de datos científicas: Pubmed, Web of Science, Google Scholar, National Center of Biotechnology Information (NCBI) y ScienceDirect, así como otras webs y libros. La información recopilada ha sido leída, seleccionada y organizada para la realización de este trabajo.

Se han utilizado palabras clave como: obesidad, tejido adiposo pardo, termogénesis, pardeamiento

## Resultados y discusión

### ➤ Tejido adiposo pardo y beige

El tejido adiposo marrón o pardo es metabólicamente muy activo, está especializado en producir calor mediante el proceso de la termogénesis. El tejido adiposo pardo es muy abundante en humanos recién nacidos, pero también está presente en adultos (Cannon and Nedergaard 2004). Se caracteriza por acumular muchas gotas de grasa de pequeño tamaño, a diferencia del tejido adiposo blanco, que acumula una gran gota de grasa (por lo que los adipocitos blancos son de mayor tamaño), y por la amplia presencia de mitocondrias entre la grasa, que le dan ese color pardo tan característico. Las mitocondrias utilizan la grasa como sustrato energético para disipar calor a través de la proteína desacoplante UCP1, encargada de desacoplar la cadena de transporte de electrones mitocondrial, de la producción de ATP a expensas de producir calor, proceso conocido como termogénesis (Cannon and Nedergaard 2004).



**Figura 2:** Muestra los distintos tipos de adipocitos. Existen dos tipos de adipocitos: blanco y marrón o pardo. El blanco es más grande, está formado por una gran gota de grasa y su función es de depósito. El marrón es más pequeño, está formado por pequeñas gotas de grasa y numerosas mitocondrias con marcadores termogénicos como UCP1 que desacopla la formación de ATP a partir de ácidos grasos y libera energía en forma de calor, este proceso se llama termogénesis. Recientemente se ha descubierto otro tipo de adipocito que se denomina beige, tiene un tamaño

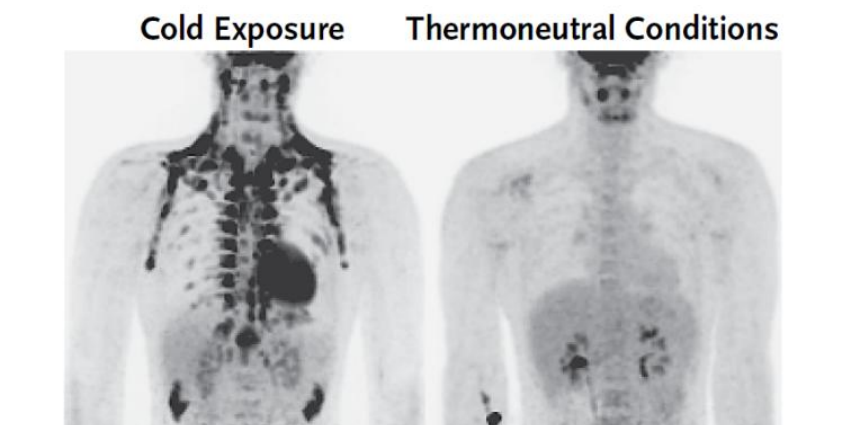
Recientemente se ha descubierto un tercer tipo de grasa: beige o brite (*brown in white*), que es inducido en depósitos localizados de grasa blanca, sin embargo, expresa UCP1 y otros marcadores termogénicos típicos de la grasa parda, teniendo características anatómicas y funcionales intermedias entre un adipocito blanco y uno pardo, por lo tanto, tiene capacidad termogénica aunque en menor medida que los adipocitos marrones (**Figura 2**). El proceso por el cual se forma el tejido adiposo beige se denomina pardemiento (*browning*) (Wu et al. 2012; Jespersen et al. 2013).

## ➤ Termogénesis

La termogénesis consiste en la activación de la proteína UCP1 en el tejido adiposo pardo o en el beige, que permite la generación rápida de calor utilizando la oxidación de lípidos y glucosa como sustrato energético (Symonds et al. 2018). El tejido adiposo pardo es el órgano más importante para la termogénesis sin temblor, un proceso requerido para mantener la temperatura corporal. Este tejido está regulado por el sistema nervioso simpático (SNS), que activa la lipólisis y el desacoplamiento mitocondrial en los adipocitos pardos y beige (Contreras, Gonzalez, et al. 2014; Contreras, Nogueiras, et al. 2017; Contreras et al. 2016; Cannon and Nedergaard 2004).

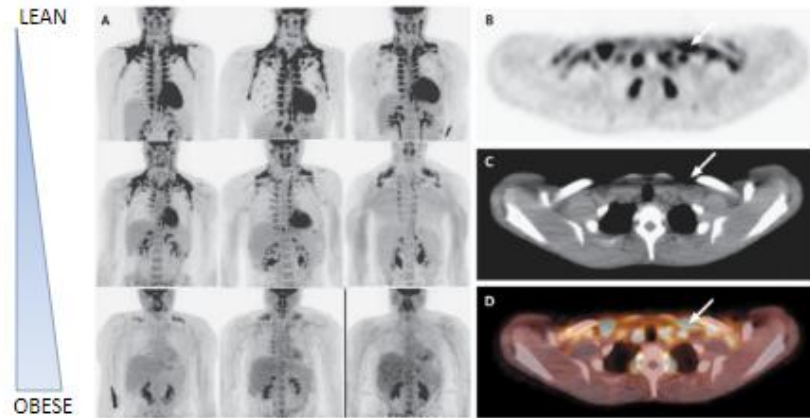
Durante muchos años, la grasa marrón se consideró importante solo en mamíferos hibernantes y en humanos recién nacidos (para prevenir una posible hipotermia), pero en los últimos años se ha demostrado que el tejido adiposo pardo también es funcional en humanos adultos, encontrándose en pequeñas cantidades en el cuello, encima de la clavícula, alrededor de la aorta, en áreas encima y debajo de las vértebras (**Figuras 3 y 4**).

Se ha descubierto este tejido mediante la técnica de PET-CT (tomografía por emisión de positrones), identifica la grasa parda por la cantidad de glucosa marcada (fludeoxiglucosa) que capta en relación con otros tejidos. Para que la prueba sea significativa, el paciente debe estar en ayunas y expuesto a bajas temperaturas (Cypess et al. 2009; Nedergaard, Bengtsson, and Cannon 2007; van Marken Lichtenbelt et al. 2009; Virtanen et al. 2009; Zingaretti et al. 2009).



**Figura 3:** Imágenes de la captación de glucosa en humanos mediante la técnica PET-CT. La imagen muestra la captación de 18-fluoro-deoxi-glucosa por los tejidos (en negro), en un paciente expuesto al frío (izquierda) y a temperatura ambiente (derecha). En las imágenes se observa que el tejido adiposo pardo también estaba presente en humanos adultos y aumentaba en condiciones de bajas temperaturas. Esto se debe a la necesidad del organismo de mantener la temperatura corporal (van Marken Lichtenbelt et al. 2009)





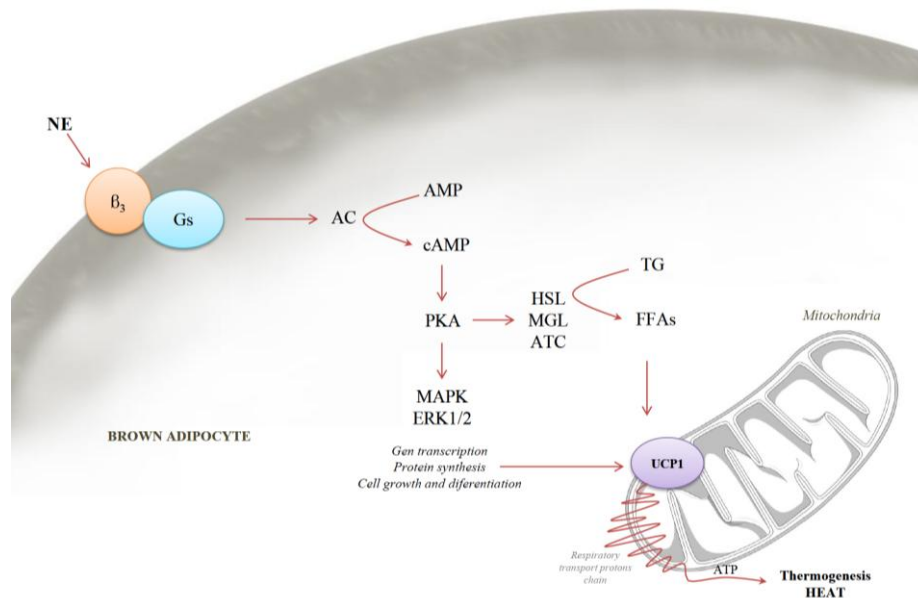
**Figura 4:** En esta imagen se observa con la técnica PET-CT que el tejido adiposo pardo en individuos adultos sanos es mayor que en adultos obesos. Además, podemos ver los lugares en los que se localiza (van Marken Lichtenbelt et al. 2009).

La actividad en el tejido adiposo marrón es superior en mujeres que en hombres, es baja en personas obesas y es elevada en personas expuestas a bajas temperaturas (Cypess et al. 2009; van Marken Lichtenbelt et al. 2009).

La termogénesis en el tejido adiposo pardo y beige está controlada tanto a nivel central como periférico por el sistema nervioso simpático (SNS). La termogénesis comienza por la liberación de noradrenalina desde las fibras simpáticas que lo inervan, estimulando así los adrenorreceptores  $\beta_3$ , acoplados a proteína G que activa la adenilato ciclasa (AC) y por tanto aumenta el AMPc, el cual activa la proteína quinasa A (PKA). La PKA va a cumplir dos misiones:

- 1) Por una parte activar la transcripción y expresión de UCP1 mediante la vía de las proteína-quinasas activadas por mitógeno (ERK/MAPK).
- 2) Por otra parte la PKA se encarga de activar a tres lipasas encargadas de hidrolizar triglicéridos: la lipasa sensible a hormonas (HSL), la monoacil-glicerol-lipasa (MGL) y la adipo-triglicerido-lipasa (AGTL), que van hidrolizar lípidos, liberando ácidos grasos libres.

La proteína UCP1 o desacoplante o termogenina, se encuentra en la membrana mitocondrial interna y utiliza los ácidos grasos libres liberados como fuente de energía para activar el desacoplamiento de la respiración mitocondrial de la producción de ATP. A través del transporte electrónico que usa como sustrato la oxidación de ácidos grasos, UCP1 permite el paso de protones de vuelta hacia la matriz mitocondrial disipando de esta manera el gradiente energético, impidiendo la síntesis de ATP y liberando el exceso de energía en forma de calor (Cannon and Nedergaard 2004; Whittle, Lopez, and Vidal-Puig 2011; Nicholls 1974; Heaton et al. 1978; Garlid et al. 2000; Jaburek et al. 2001).



**Figura 5:** Muestra cómo funciona el proceso de termogénesis. Cuando estimulamos el SNS se libera noradrenalina, esta se une a los receptores adrenérgicos  $\beta_3$  que activan a la proteína G. Como consecuencia se activa la adenilato ciclasa y aumenta el AMPc, el cual, activa la protein quinasa A. PKA activa MAPK y ERK (estimulan la proteína desacoplante 1) y encima que hidrolizan los triglicéridos en ácidos grasos, estos son sustrato de la UCP1. UCP1 desacopla la cadena de transporte de electrones de la síntesis de ATP y genera calor.

Además de la proteína desacoplante UCP1 existen otros factores que intervienen directa o indirectamente en el proceso de la termogénesis: **PPAR  $\gamma$** , **PGC1  $\alpha$**  y **PRDM16** (Petrovic et al. 2010; Spiegelman, Puigserver, and Wu 2000; Tiraby et al. 2003; Uldry et al. 2006; Ohno et al. 2012). Todos ellos son considerados marcadores termogénicos.

a) **PPAR  $\gamma$**  es un factor de transcripción esencial para la diferenciación y la supervivencia de los adipocitos marrones y blancos. La activación de PPAR $\gamma$  promueve la formación de adipocitos marrones, induciendo la expresión de UCP1, la expresión del receptor PGC1 $\alpha$  y la expresión de genes relacionados con la biogénesis mitocondrial. También inhibe la expresión de genes que promueven la formación del tejido adiposo blanco (Petrovic et al. 2010; Spiegelman, Puigserver, and Wu 2000; Tiraby et al. 2003; Uldry et al. 2006; Ohno et al. 2012).

b) **PRDM16**. Las células de grasa marrón comparten precursores con células musculares esqueléticas, pero no con adipocitos blancos. La inducción de la expresión de los genes PRDM16 en los precursores de células musculares, provocan la diferenciación en adipocitos pardos. En ausencia de PRDM16, estas células precursoras se convertirán en células musculares (Ohno et al. 2012; Contreras et al. 2015).

c) **PGC1 $\alpha$**  aumenta con el frío y es indispensable para una termogénesis apropiada pero no para la diferenciación del tejido adiposo marrón. La sobreexpresión genética de PRDM16, si se asocia a PGC1 $\alpha$  y PGC1 $\beta$ , disminuye la formación de adipocitos blancos y aumenta la de los adipocitos marrones, de tal forma que aumenta el gasto de energía y mejora la tolerancia a la glucosa. Mientras que el agotamiento de PRDM16 disminuye la expresión de UCP1. (Ohno et al. 2012; Contreras et al. 2015).

**Ejercicio y termogénesis:** En 2012, Boström y sus compañeros proponen un posible mecanismo mediante el cual el ejercicio aumenta la actividad del tejido pardo. Durante el ejercicio, se induce PGC1 $\alpha$  en el músculo, esto libera el dominio de tipo bronconina III y se activa la proteína irisina (Bostrom et al. 2012). La irisina activada puede actuar en diferentes tejidos, entre ellos el adiposo pardo, donde aumenta la expresión de UCP1 y aumenta su actividad termogénica, también estimula el pardeamiento en el tejido blanco. La irisina podría utilizarse para terapia por ser un activador de la actividad endocrina inducida por el frío en los adipocitos marrones. Sin embargo, aún hay que realizar muchos estudios para afirmar esto. ya que hay datos controvertidos (Bostrom et al. 2012; Goto et al. 2000; Baar et al. 2002; Zhang et al. 2014).

## ➤ Factores que controlan la actividad del tejido adiposo pardo

### 1. Factores periféricos:

#### *Frío*

La reducción de la temperatura ambiente es el mayor estimulador para el tejido adiposo marrón, esto no es extraño ya la termogénesis es el proceso encargado de mantener una temperatura fisiológica constante en el organismo. La diferencia de temperatura entre dentro y fuera del útero es lo que provoca la activación de este tejido 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 (Jespersen et al. 2013; Petrovic et al. 2010). Se estima que al realizar la termogénesis inducida por el frío se queman entre 25-400 kcal/día (Cypess et al. 2014). Además de mejorar el peso tiene un impacto positivo en otras alteraciones metabólicas que cursan con resistencia a la insulina y la leptina (estenosis hepática, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, hiperleptinemia, etc) como puede ser la diabetes mellitus, gracias a la capacidad que tienen los adipocitos termogénicos de captar glucosa y lípidos de la circulación (Guerra et al. 2001; Bartelt et al. 2011). Se estima que 300 ml de grasa parda utilizan al menos 9 g d glucosa al día, este dato podría ser mucho mayor cuando la persona está expuesta al frío (Symonds et al. 2018).

#### *Hormonas tiroideas*

La forma activa de las hormonas tiroideas, triyodotironiana (T3) y tiroxina (T4), son producidas 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 pardeamiento (*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 (Lopez et al. 2013; Silva 2006; Bianco, Sheng, and Silva 1988; Martinez-Sanchez et al. 2017).

## 2. Factores centrales: control desde el hipotálamo

A nivel central, el control de la homeostasis energética lo lleva a cabo principalmente el hipotálamo donde llegan las señales periféricas que informan del estado energético del organismo y las integra para dar una respuesta. Por una parte, se controla la ingesta de alimentos mediante la regulación de la expresión de péptidos orexigenicos (que favorecen la ingesta) o anorexigenicos (inhibidores de la ingesta, produciendo saciedad). Además, el hipotálamo controla el metabolismo de los lípidos y la glucosa en los tejidos periféricos a través del sistema nervioso autónomo, incluida la termogénesis en el tejido adiposo marrón y el pardeamiento del tejido adiposo blanco (Lopez et al. 2016; Morrison, Madden, and Tupone 2014; Cannon and Nedergaard 2004; Contreras, Nogueiras, et al. 2017).

Además, las neuronas hipotalámicas también son el sitio principal para la organización y el mantenimiento de la respuesta febril a la inflamación y la infección, que incluye la vasoconstricción cutánea, la respuesta con temblor y la termogénesis por MTB mediada por la acción de la prostaglandina E<sub>2</sub> (Madsen et al. 2010). La fiebre consiste en un aumento de la temperatura, por lo que requiere de la activación de la termogénesis en el tejido adiposo pardo.

El hipotálamo se organiza en grupos de neuronas llamadas núcleos hipotalámicos, formando circuitos neuronales interconectados y complejos a través de proyecciones axonales. Las neuronas hipotalámicas que desempeñan un papel importante en la termorregulación se localizan en el núcleo arcuato (ARC), dorsomedial (DMH), paraventricular (PVH) y ventromedial (VMH), así como en las áreas pre-óptica (POA) y lateral del hipotálamo (LHA) (**Figura 5**). Aunque aún no son completamente conocidos todos los mecanismos hipotalámicos que regulan la termogénesis, en los últimos años se han descrito numerosos mecanismos hipotalámicos involucrados en el control de la termogénesis, y los más importantes son descritos a continuación detallados por núcleos:

### *Área pre-óptica del hipotálamo (POA):*

El POA es el termostato del organismo, que detecta la temperatura externa, así como una zona ampliamente implicada en el control del proceso febril. El POA detecta la temperatura externa para lo cual recibe señales térmicas centrales y periféricas a través de neuronas aferentes sensoriales (por los nervios esplácnico y vago) que vienen de las zonas termosensibles del cuerpo (la piel, la cavidad abdominal) o de la médula espinal, para regular la temperatura corporal según el medio externo. Y desencadena mecanismos hipotalámicos para inducir la termogénesis. Por tanto, el frío activa la termogénesis en el tejido adiposo pardo y el temblor para producir calor. El área pre-óptica también controla la respuesta febril durante las infecciones, induce un medio hipertérmico para defenderse contra patógenos (Boulant 2000; Fuller, Horwitz, and Horowitz 1975; Guieu and Hardy 1970; Nakamura 2011).

### ***Núcleo arcuato del hipotálamo (ARC)***

El ARC controla principalmente la ingesta de alimentos mediante la regulación de neuropéptidos orexigénicos (promotores de la alimentación como el AgrP y Neuropéptido Y) y anorexigénicos (inhibidores de la alimentación como POMC y CART) (Cannon and Nedergaard 2004; Labbe et al. 2015; Lopez 2016). Sin embargo, también se ha demostrado que el ARC puede regular la termogénesis. Por ejemplo, la leptina induce potenciales de acción simpáticos necesarios para la termogénesis. Las neuronas que expresan AgrP y neuropéptido Y (NPY) reducen la termogénesis y promueve su almacenamiento en forma de grasa blanca. Por el contrario, la activación de neuronas POMC provoca la disminución de la alimentación y la activación de la termogénesis por el SNS (Yeo and Heisler 2012; Schneeberger et al. 2013).

### ***Núcleo dorsomedial del hipotálamo (DMH):***

El DMH proyecta neuronas glutamaérgicas hacia el tejido adiposo pardo, activando la termogénesis, las cuales están inhibidas por neuronas GABAérgicas. Las prostaglandinas inhiben esas neuronas GABAérgicas reactivando la termogénesis durante la producción de fiebre. Se ha demostrado que bajo condiciones como la alta demanda de energía, como la termogénesis inducida por la dieta o por la exposición al frío, el NPY en el DMH aumenta la termogénesis produciendo un tono inhibitorio basal sobre el DMH (Cao et al. 2001; Cao, Fan, and Morrison 2004; Cao and Morrison 2006; Dimicco and Zaretsky 2007).

### ***Núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH):***

En el VMH se integran varias señales periféricas para coordinar la respuesta termogénica. Las señales periféricas como las hormonas tiroideas, estradiol, GLP1, uroguanilina, BMP8 y nicotina actúan sobre el VMH produciendo la inhibición de la proteína quinasa dependiente de AMPc (AMPK), lo cual desencadena la activación del SNS que inerva el tejido adiposo pardo y el tejido adiposo blanco activando así la termogénesis y el pardeamiento (*browning*) (Beiroa et al. 2014; Blanco Martínez de Morentin et al. 2011; Martínez de Morentin, Gonzalez, and Lopez 2010; Martínez de Morentin et al. 2014; Martínez-Sánchez et al. 2017; Seoane-Collazo et al. 2014; Whittle et al. 2012). Se ha establecido así una vía molecular canónica común para muchos factores que regulan la termogénesis a través del VMH-SNS-tejido adiposo pardo. Los últimos estudios también demuestran que la disminución del estrés de retículo endoplásmico (RE) en el VMH produce activación de la termogénesis en el tejido adiposo pardo y el pardeamiento en el tejido adiposo blanco (Contreras, Gonzalez-Garcia, et al. 2014; Contreras, Gonzalez-Garcia, et al. 2017).

Tanto la reducción de AMPK como del estrés de RE en este núcleo hipotalámico han demostrado tener potentes efectos de reducción de peso y mejora de otros parámetros metabólicos (reduce la esteatosis hepática, la resistencia a insulina, la resistencia a leptina, la hipertrigliceridemia, etc), por lo que ambas vías moleculares han sido postuladas como posibles dianas terapéuticas muy prometedoras contra la obesidad y sus alteraciones metabólicas asociadas (Contreras, Gonzalez-Garcia, et al. 2014; Contreras, Gonzalez-Garcia, et al. 2017).

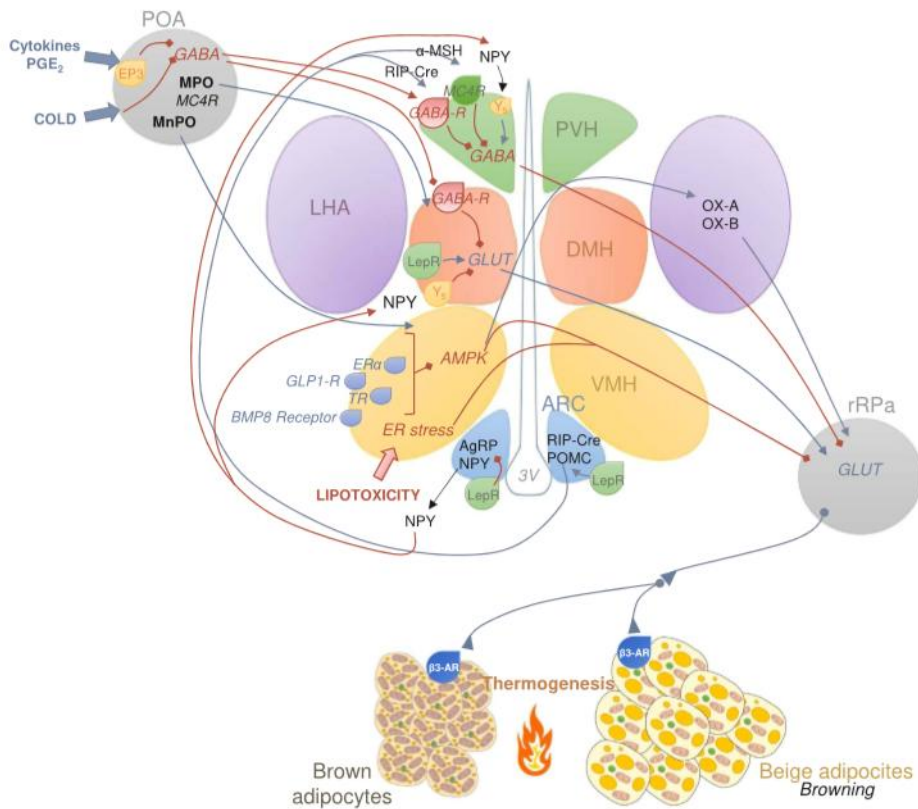
## **Área hipotalámica lateral (LHA)**

El LHA también ha sido implicada en el control de la termogénesis y el pardeamiento. En esta zona del hipotálamo se expresan los neuropéptidos orexigénicos orexina A (OXA) y orexina B (OXB), con propiedades. Se ha demostrado que OXA y OXB se requieren para el desarrollo, la diferenciación y la función de los adipocitos pardos, y además son neuropéptidos inductores de la termogénesis y el *browning*. Durante las situaciones de estrés, se activa la termogénesis, y las orexinas están implicadas en este proceso termogénico de adaptación al estrés. (Martins et al. 2016; Yoshimichi et al. 2001; Sellayah, Bharaj, and Sikder 2011).

## **Núcleo paraventricular del hipotálamo (PVH)**

El PVH se regula el comportamiento de la alimentación y la homeostasis energética, hay hallazgos contradictorios sobre si favorece, inhibe o no tiene efecto sobre la termogénesis en el tejido adiposo pardo, ya que existen evidencias científicas que demuestran todas estas teorías. Por ejemplo, se ha observado que el PVH aumenta la termogénesis al administrar sustancias como leptina, melanocortina, corticotropina (CRH), hidroxibutirato, glutamato, norepinefrina, serotonina, triptófano, colecistocinina (CCK), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), histamina, urocortina (UCN) y PGE2 (Contreras, Nogueiras, et al. 2017). Sin embargo, también se ha demostrado que la actividad eléctrica del núcleo PVH no afecta al tejido adiposo pardo.

Otros estudios demuestran que el NPY activa receptores Y5 en el PVH lo cual produce una reducción de la termogénesis. Por lo tanto, son necesarias más evidencias científicas para explicar la participación exacta del PVH sobre la termogénesis en el tejido adiposo pardo. Sobre el pardeamiento en el tejido adiposo blanco hay estudios muy limitados que demuestran la participación del PVH en la inducción del *browning* a través de la activación de la hormona liberadora de tirotrópina (Balthasar et al. 2005; Lob et al. 2017). Por lo tanto, son necesarios más estudios que profundicen en la implicación del PVH en el proceso termogénico.



**Figura 5.** 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 mediante proyecciones entre ellos para controlar la termogénesis en el tejido adiposo. Desde el hipotálamo se emiten señales hasta el tronco del encéfalo (núcleo raphe, rRPa), desde donde se envían fibras simpáticas que inervan el tejido adiposo pardo y blanco, a través de las cuales se activa la termogénesis y el *browning*, respectivamente.

## ➤ Termogénesis como diana terapéutica contra la obesidad

Inicialmente se pensó que el tejido adiposo pardo era exclusivo en mamíferos hibernantes y en recién nacidos, sin embargo, hace 10 años se descubrió que es un tejido existente también en humanos adultos. Debido a sus capacidades para generar calor utilizando como sustrato energético lípidos y glucosa, la activación de la termogénesis ha despertado un gran interés científico como posible tratamiento en la cura de la obesidad y sus comorbilidades asociadas, que han alcanzado niveles pandémicos en los países del primer mundo, y son importantes factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular, la primera causa de muerte en el mundo desarrollado (OMS, 2019).

Claramente, el control autónómico del proceso termogénico es crítico para mantener la homeostasis energética, y sus alteraciones están involucradas en el desarrollo de obesidad y otras alteraciones metabólicas. Por eso, podría ser posible usar estrategias terapéuticas que reviertan la obesidad y las alteraciones asociadas, mediante el control autónómico de la termogénesis.

Así, las evidencias reunidas en los últimos años sugieren que la activación de la termogénesis podría convertirse en una diana terapéutica muy prometedora para frenar la obesidad, debido a su capacidad para quemar grasa, especialmente tras las evidencias que demuestran la importancia del tejido adiposo pardo y el *browning* en humanos ) (Beiroa et al. 2014; Blanco Martinez de Morentin et al. 2011; Martinez de Morentin, Gonzalez, and Lopez 2010; Martinez de Morentin et al. 2014; Martinez-Sanchez et al. 2017; Seoane-Collazo et al. 2014; Whittle et al. 2012). Se estima que el frío podría inducir la termogénesis en el tejido adiposo pardo de pacientes voluntarios humanos, como mucho entre 25 y 400 kcal/día (Cypess et al. 2014). La inducción de la termogénesis, no sólo produce pérdida de peso, también tiene un impacto positivo sobre otras alteraciones en el síndrome metabólico, como resistencia a insulina y a leptina, esteatosis hepática, hiperlipidemia, hiperglucemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, probablemente debido a la capacidad de los adipocitos termogénicos para captar grasa y glucosa de la circulación sistémica (Beiroa et al. 2014; Blanco Martinez de Morentin et al. 2011; Martinez de Morentin, Gonzalez, and Lopez 2010; Martinez de Morentin et al. 2014; Martinez-Sanchez et al. 2017; Seoane-Collazo et al. 2014; Whittle et al. 2012).

Los estudios centrados en las vías moleculares centrales, especialmente AMPK y estrés de RE hipotalámicos, han demostrado efectos muy beneficiosos y específicos en la activación de la termogénesis en el tejido adiposo pardo y el *browning* en el tejido adiposo blanco. Actualmente, algunos compuestos que han demostrado potentes acciones sobre AMPK como diana hipotalámica en estudios animales, como son la metformina, nicotina o liraglutide, están siendo utilizados en la clínica para el tratamiento de alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad ) (Beiroa et al. 2014; Blanco Martinez de Morentin et al. 2011; Martinez de Morentin, Gonzalez, and Lopez 2010; Martinez de Morentin et al. 2014; Martinez-Sanchez et al. 2017; Seoane-Collazo et al. 2014; Whittle et al. 2012).

## Conclusiones

En la actualidad, la obesidad es una enfermedad pandémica y aumenta su prevalencia con los años debido a los malos hábitos dietéticos y a la vida sedentaria de la población, por lo que es esencial buscar nuevas alternativas terapéuticas. El tejido adiposo blanco funciona como un depósito de grasa mientras que el tejido adiposo pardo emplea los ácidos grasos para obtener energía para generar calor y así mantener la temperatura corporal. El reciente descubrimiento de la presencia de tejido adiposo pardo en humanos adultos plantea una nueva terapia para tratar la obesidad. Los estudios más recientes apuntan al hipotálamo como importante centro regulador de la termogénesis, habiéndose identificado vías moleculares que sirven como interruptor central. Sin embargo, se requieren más estudios para la identificación de nuevas dianas terapéuticas contra la obesidad, y en lo que respecta al control hipotalámico del balance energético, el mayor desafío al que se enfrenta la comunidad científica es la búsqueda de fármacos administrados por vías periféricas que vehiculicen el principio activo hacia las zonas hipotalámicas deseadas desde donde regular la termogénesis.



## Bibliografía

- Baar, K., A. R. Wende, T. E. Jones, M. Marison, L. A. Nolte, M. Chen, D. P. Kelly, and J. O. Holloszy. 2002. 'Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1', *FASEB J*, 16: 1879-86.
- Balthasar, N., L. T. Dalgaard, C. E. Lee, J. Yu, H. Funahashi, T. Williams, M. Ferreira, V. Tang, R. A. McGovern, C. D. Kenny, L. M. Christiansen, E. Edelstein, B. Choi, O. Boss, C. Aschkenasi, C. Y. Zhang, K. Mountjoy, T. Kishi, J. K. Elmquist, and B. B. Lowell. 2005. 'Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure', *Cell*, 123: 493-505.
- Bartelt, A., O. T. Bruns, R. Reimer, H. Hohenberg, H. Itrich, K. Peldschus, M. G. Kaul, U. I. Trowsdorf, H. Weller, C. Waurisch, A. Eychmuller, P. L. Gordts, F. Rinninger, K. Bruegelmann, B. Freund, P. Nielsen, M. Merkel, and J. Heeren. 2011. 'Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance', *Nat Med*, 17: 200-5.
- Beiroa, D., M. Imbernon, R. Gallego, A. Senra, D. Herranz, F. Villaroya, M. Serrano, J. Ferno, J. Salvador, J. Escalada, C. Dieguez, M. Lopez, G. Fruhbeck, and R. Nogueiras. 2014. 'GLP-1 Agonism Stimulates Brown Adipose Tissue Thermogenesis and Browning Through Hypothalamic AMPK', *Diabetes*.
- Bianco, A. C., X. Y. Sheng, and J. E. Silva. 1988. 'Triiodothyronine amplifies norepinephrine stimulation of uncoupling protein gene transcription by a mechanism not requiring protein synthesis', *J Biol Chem*, 263: 18168-75.
- Blanco Martinez de Morentin, P., C. R. Gonzalez, A. K. Saha, L. Martins, C. Dieguez, A. Vidal-Puig, M. Tena-Sempere, and M. Lopez. 2011. 'Hypothalamic AMP-activated protein kinase as a mediator of whole body energy balance', *Rev Endocr Metab Disord*, 12: 127-40.
- Bostrom, P., J. Wu, M. P. Jedrychowski, A. Korde, L. Ye, J. C. Lo, K. A. Rasbach, E. A. Bostrom, J. H. Choi, J. Z. Long, S. Kajimura, M. C. Zingaretti, B. F. Vind, H. Tu, S. Cinti, K. Hojlund, S. P. Gygi, and B. M. Spiegelman. 2012. 'A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis', *Nature*, 481: 463-8.
- Boulant, J. A. 2000. 'Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever', *Clin Infect Dis*, 31 Suppl 5: S157-61.
- Cannon, B., and J. Nedergaard. 2004. 'Brown adipose tissue: function and physiological significance', *Physiol Rev*, 84: 277-359.
- Cao, W. H., W. Fan, and S. F. Morrison. 2004. 'Medullary pathways mediating specific sympathetic responses to activation of dorsomedial hypothalamus', *Neuroscience*, 126: 229-40.
- Cao, W. H., and S. F. Morrison. 2006. 'Glutamate receptors in the raphe pallidus mediate brown adipose tissue thermogenesis evoked by activation of dorsomedial hypothalamic neurons', *Neuropharmacology*, 51: 426-37.
- Cao, W., A. V. Medvedev, K. W. Daniel, and S. Collins. 2001. 'beta-Adrenergic activation of p38 MAP kinase in adipocytes: cAMP induction of the uncoupling protein 1 (UCP1) gene requires p38 MAP kinase', *J Biol Chem*, 276: 27077-82.
- Chondronikola, M., E. Volpi, E. Borsheim, C. Porter, M. K. Saraf, P. Annamalai, C. Yfanti, T. Chao, D. Wong, K. Shinoda, S. M. Labbe, N. M. Hurren, F. Cesani, S. Kajimura, and L. S. Sidossis. 2016. 'Brown Adipose Tissue Activation Is Linked to Distinct Systemic Effects on Lipid Metabolism in Humans', *Cell Metab*.
- Contreras, C., F. Gonzalez, J. Ferno, C. Dieguez, K. Rahmouni, R. Nogueiras, and M. Lopez. 2014. 'The brain and brown fat', *Ann Med*: 1-19.
- . 2015. 'The brain and brown fat', *Ann Med*, 47: 150-68.
- Contreras, C., I. Gonzalez-Garcia, N. Martinez-Sanchez, P. Seoane-Collazo, J. Jacas, D. A. Morgan, D. Serra, R. Gallego, F. Gonzalez, N. Casals, R. Nogueiras, K. Rahmouni, C. Dieguez, and M. Lopez. 2014. 'Central Ceramide-Induced Hypothalamic Lipotoxicity and ER Stress Regulate Energy Balance', *Cell Reports*, 9: 366-77.
- Contreras, C., I. Gonzalez-Garcia, P. Seoane-Collazo, N. Martinez-Sanchez, L. Linares-Pose, E. Rial-Pensado, J. Ferno, M. Tena-Sempere, N. Casals, C. Dieguez, R. Nogueiras, and M. Lopez. 2017. 'Reduction of Hypothalamic Endoplasmic Reticulum Stress Activates Browning of White Fat and Ameliorates Obesity', *Diabetes*, 66: 87-99.
- Contreras, C., R. Nogueiras, C. Dieguez, G. Medina-Gomez, and M. Lopez. 2016. 'Hypothalamus and thermogenesis: Heating the BAT, browning the WAT', *Mol Cell Endocrinol*, 438: 107-15.
- Contreras, C., R. Nogueiras, C. Dieguez, K. Rahmouni, and M. Lopez. 2017. 'Traveling from the hypothalamus to the adipose tissue: The thermogenic pathway', *Redox Biol*, 12: 854-63.
- Cypess, A. M., C. R. Haft, M. R. Laughlin, and H. H. Hu. 2014. 'Brown fat in humans: consensus points and experimental guidelines', *Cell Metab*, 20: 408-15.
- Cypess, A. M., S. Lehman, G. Williams, I. Tal, D. Rodman, A. B. Goldfine, F. C. Kuo, E. L. Palmer, Y. H. Tseng, A. Doria, G. M. Kolodny, and C. R. Kahn. 2009. 'Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans', *N Engl J Med*, 360: 1509-17.
- Dimicco, J. A., and D. V. Zaretsky. 2007. 'The dorsomedial hypothalamus: a new player in thermoregulation', *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 292: R47-63.
- Fuller, C. A., B. A. Horwitz, and J. M. Horowitz. 1975. 'Shivering and nonshivering thermogenic responses of cold-exposed rats to hypothalamic warming', *Am J Physiol*, 228: 1519-24.
- Garlid, K. D., M. Jaburek, P. Jezek, and M. Varecha. 2000. 'How do uncoupling proteins uncouple?', *Biochim Biophys Acta*, 1459: 383-9.
- Goto, M., S. Terada, M. Kato, M. Katoh, T. Yokozeki, I. Tabata, and T. Shimokawa. 2000. 'cDNA Cloning and mRNA analysis of PGC-1 in epitrochlearis muscle in swimming-exercised rats', *Biochem Biophys Res Commun*, 274: 350-4.
- Guerra, C., P. Navarro, A. M. Valverde, M. Arribas, J. Bruning, L. P. Kozak, C. R. Kahn, and M. Benito.

2001. 'Brown adipose tissue-specific insulin receptor knockout shows diabetic phenotype without insulin resistance', *J Clin Invest*, 108: 1205-13.
- Guieu, J. D., and J. D. Hardy. 1970. 'Effects of heating and cooling of the spinal cord on preoptic unit activity', *J Appl Physiol*, 29: 675-83.
- Heaton, G. M., R. J. Wagenvoort, A. Kemp, Jr., and D. G. Nicholls. 1978. 'Brown-adipose-tissue mitochondria: photoaffinity labelling of the regulatory site of energy dissipation', *Eur J Biochem*, 82: 515-21.
- Jaburek, M., M. Varecha, P. Jezek, and K. D. Garlid. 2001. 'Alkylsulfonates as probes of uncoupling protein transport mechanism. Ion pair transport demonstrates that direct H(+) translocation by UCP1 is not necessary for uncoupling', *J Biol Chem*, 276: 31897-905.
- Jespersen, N. Z., T. J. Larsen, L. Peijs, S. Dugaard, P. Homoe, A. Loft, J. de Jong, N. Mathur, B. Cannon, J. Nedergaard, B. K. Pedersen, K. Moller, and C. Scheele. 2013. 'A classical brown adipose tissue mRNA signature partly overlaps with brite in the supraclavicular region of adult humans', *Cell Metab*, 17: 798-805.
- Kang, M., X. Liu, Y. Fu, and W. Timothy Garvey. 2018. 'Improved systemic metabolism and adipocyte biology in miR-150 knockout mice', *Metabolism*, 83: 139-48.
- Labbe, S. M., A. Caron, D. Lanfray, B. Monge-Rofarello, T. J. Bartness, and D. Richard. 2015. 'Hypothalamic control of brown adipose tissue thermogenesis', *Front Syst Neurosci*, 9: 150.
- Lob, H. E., J. Song, C. Hurr, A. Chung, C. N. Young, A. L. Mark, and R. L. Davisson. 2017. 'Deletion of p22phox-dependent oxidative stress in the hypothalamus protects against obesity by modulating beta3-adrenergic mechanisms', *JCI Insight*, 2: e87094.
- Lopez, M. 2016. 'Hypothalamic Leptin Resistance: From BBB to BBSome', *PLoS Genet*, 12: e1005980.
- Lopez, M., C. V. Alvarez, R. Nogueiras, and C. Dieguez. 2013. 'Energy balance regulation by thyroid hormones at central level', *Trends Mol Med*, 19: 418-27.
- Lopez, M., R. Nogueiras, M. Tena-Sempere, and C. Dieguez. 2016. 'Hypothalamic AMPK: a canonical regulator of whole-body energy balance', *Nat Rev Endocrinol*.
- Madsen, L., L. M. Pedersen, H. H. Lillefosse, E. Fjaere, I. Bronstad, Q. Hao, R. K. Petersen, P. Hallenborg, T. Ma, R. De Matteis, P. Araujo, J. Mercader, M. L. Bonet, J. B. Hansen, B. Cannon, J. Nedergaard, J. Wang, S. Cinti, P. Voshol, S. O. Dskeland, and K. Kristiansen. 2010. 'UCP1 induction during recruitment of brown adipocytes in white adipose tissue is dependent on cyclooxygenase activity', *PLoS One*, 5: e11391.
- Martinez de Morentin, P. B., C. R. Gonzalez, and M. Lopez. 2010. 'AMP-activated protein kinase: 'a cup of tea' against cholesterol-induced neurotoxicity', *J Pathol*, 222: 329-34.
- Martinez de Morentin, P. B., I. Gonzalez-Garcia, L. Martins, R. Lage, D. Fernandez-Mallo, N. Martinez-Sanchez, F. Ruiz-Pino, J. Liu, D. A. Morgan, L. Pinilla, R. Gallego, A. K. Saha, A. Kalsbeek, E. Fliers, P. H. Bisschop, C. Dieguez, R. Nogueiras, K. Rahmouni, M. Tena-Sempere, and M. Lopez. 2014. 'Estradiol regulates brown adipose tissue thermogenesis via hypothalamic AMPK', *Cell Metab*, 20: 41-53.
- Martinez-Sanchez, N., J. M. Moreno-Navarrete, C. Contreras, E. Rial-Pensado, J. Ferno, R. Nogueiras, C. Dieguez, J. M. Fernandez-Real, and M. Lopez. 2017. 'Thyroid hormones induce browning of white fat', *J Endocrinol*, 232: 351-62.
- Martins, L., P. Seoane-Collazo, C. Contreras, I. Gonzalez-Garcia, N. Martinez-Sanchez, F. Gonzalez, J. Zalvide, R. Gallego, C. Dieguez, R. Nogueiras, M. Tena-Sempere, and M. Lopez. 2016. 'A Functional Link between AMPK and Orexin Mediates the Effect of BMP8B on Energy Balance', *Cell Rep*, 16: 2231-42.
- Morrison, S. F., C. J. Madden, and D. Tupone. 2014. 'Central neural regulation of brown adipose tissue thermogenesis and energy expenditure', *Cell Metab*, 19: 741-56.
- Nakamura, K. 2011. 'Central circuitries for body temperature regulation and fever', *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 301: R1207-28.
- Nedergaard, J., T. Bengtsson, and B. Cannon. 2007. 'Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans', *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293: E444-52.
- Nicholls, D. G. 1974. 'Hamster brown-adipose-tissue mitochondria. The control of respiration and the proton electrochemical potential gradient by possible physiological effectors of the proton conductance of the inner membrane', *Eur J Biochem*, 49: 573-83.
- OMS web: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Ohno, H., K. Shinoda, B. M. Spiegelman, and S. Kajimura. 2012. 'PPARgamma agonists induce a white-to-brown fat conversion through stabilization of PRDM16 protein', *Cell Metab*, 15: 395-404.
- Petrovic, N., T. B. Walden, I. G. Shabalina, J. A. Timmons, B. Cannon, and J. Nedergaard. 2010. '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*, 285: 7153-64.
- Schneeberger, M., M. O. Dietrich, D. Sebastian, M. Imbernon, C. Castano, A. Garcia, Y. Esteban, A. Gonzalez-Franquesa, I. C. Rodriguez, A. Bortolozzi, P. M. Garcia-Roves, R. Gomis, R. Nogueiras, T. L. Horvath, A. Zorzano, and M. Claret. 2013. 'Mitofusin 2 in POMC neurons connects ER stress with leptin resistance and energy imbalance', *Cell*, 155: 172-87.
- Sellayah, D., P. Bharaj, and D. Sikder. 2011. 'Orexin is required for brown adipose tissue development, differentiation, and function', *Cell Metab*, 14: 478-90.
- Seoane-Collazo, P., P. B. Martinez de Morentin, J. Ferno, C. Dieguez, R. Nogueiras, and M. Lopez. 2014. 'Nicotine improves obesity and hepatic

- steatosis and ER stress in diet-induced obese male rats', *Endocrinology*, 155: 1679-89.
- Silva, J. E. 2006. 'Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation', *Physiol Rev*, 86: 435-64.
- Spiegelman, B. M., P. Puigserver, and Z. Wu. 2000. 'Regulation of adipogenesis and energy balance by PPARgamma and PGC-1', *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24 Suppl 4: S8-10.
- Symonds, M. E., P. Aldiss, M. Pope, and H. Budge. 2018. 'Recent advances in our understanding of brown and beige adipose tissue: the good fat that keeps you healthy', *F1000Res*, 7.
- Tiraby, C., G. Tavernier, C. Lefort, D. Larrouy, F. Bouillaud, D. Ricquier, and D. Langin. 2003. 'Acquirement of brown fat cell features by human white adipocytes', *J Biol Chem*, 278: 33370-6.
- Uldry, M., W. Yang, J. St-Pierre, J. Lin, P. Seale, and B. M. Spiegelman. 2006. 'Complementary action of the PGC-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation', *Cell Metab*, 3: 333-41.
- van Marken Lichtenbelt, W. D., J. W. Vanhommerig, N. M. Smulders, J. M. Drossaerts, G. J. Kemerink, N. D. Bouvy, P. Schrauwen, and G. J. Teule. 2009. 'Cold-activated brown adipose tissue in healthy men', *N Engl J Med*, 360: 1500-8.
- Villarroya, J., R. Cereijo, and F. Villarroya. 2013. 'An endocrine role for brown adipose tissue?', *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 305: E567-72.
- Virtanen, K. A., M. E. Lidell, J. Orava, M. Heglind, R. Westergren, T. Niemi, M. Taittonen, J. Laine, N. J. Savisto, S. Enerback, and P. Nuutila. 2009. 'Functional brown adipose tissue in healthy adults', *N Engl J Med*, 360: 1518-25.
- Whittle, A. J., S. Carobbio, L. Martins, M. Slawik, E. Hondares, M. J. Vazquez, D. Morgan, R. I. Csikasz, R. Gallego, S. Rodriguez-Cuenca, M. Dale, S. Virtue, F. Villarroya, B. Cannon, K. Rahmouni, M. Lopez, and A. Vidal-Puig. 2012. 'BMP8B increases brown adipose tissue thermogenesis through both central and peripheral actions', *Cell*, 149: 871-85.
- Whittle, A. J., M. Lopez, and A. Vidal-Puig. 2011. 'Using brown adipose tissue to treat obesity - the central issue', *Trends Mol Med*, 17: 405-11.
- Whittle, A., J. Relat-Pardo, and A. Vidal-Puig. 2013. 'Pharmacological strategies for targeting BAT thermogenesis', *Trends Pharmacol Sci*, 34: 347-55.
- Wu, J., P. Bostrom, L. M. Sparks, L. Ye, J. H. Choi, A. H. Giang, M. Khandekar, K. A. Virtanen, P. Nuutila, G. Schaart, K. Huang, H. Tu, W. D. van Marken Lichtenbelt, J. Hoeks, S. Enerback, P. Schrauwen, and B. M. Spiegelman. 2012. 'Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human', *Cell*, 150: 366-76.
- Yeo, G. S., and L. K. Heisler. 2012. 'Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics', *Nat Neurosci*, 15: 1343-9.
- Yoshimichi, Go, Hironobu Yoshimatsu, Takayuki Masaki, and Toshiie Sakata. 2001. 'Orexin-A Regulates Body Temperature in Coordination with Arousal Status', *Experimental Biology and Medicine*, 226: 468-76.
- Zhang, Y., R. Li, Y. Meng, S. Li, W. Donelan, Y. Zhao, L. Qi, M. Zhang, X. Wang, T. Cui, L. J. Yang, and D. Tang. 2014. 'Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling', *Diabetes*, 63: 514-25.
- Zingaretti, M. C., F. Crosta, A. Vitali, M. Guerrieri, A. Frontini, B. Cannon, J. Nedergaard, and S. Cinti. 2009. 'The presence of UCP1 demonstrates that metabolically active adipose tissue in the neck of adult humans truly represents brown adipose tissue', *FASEB J*, 23: 3113-20.