



# Tejido adiposo pardo: nueva alternativa contra la obesidad

Autor: Patricia Antolín - Tutor: Cristina Contreras

Departamento de Fisiología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

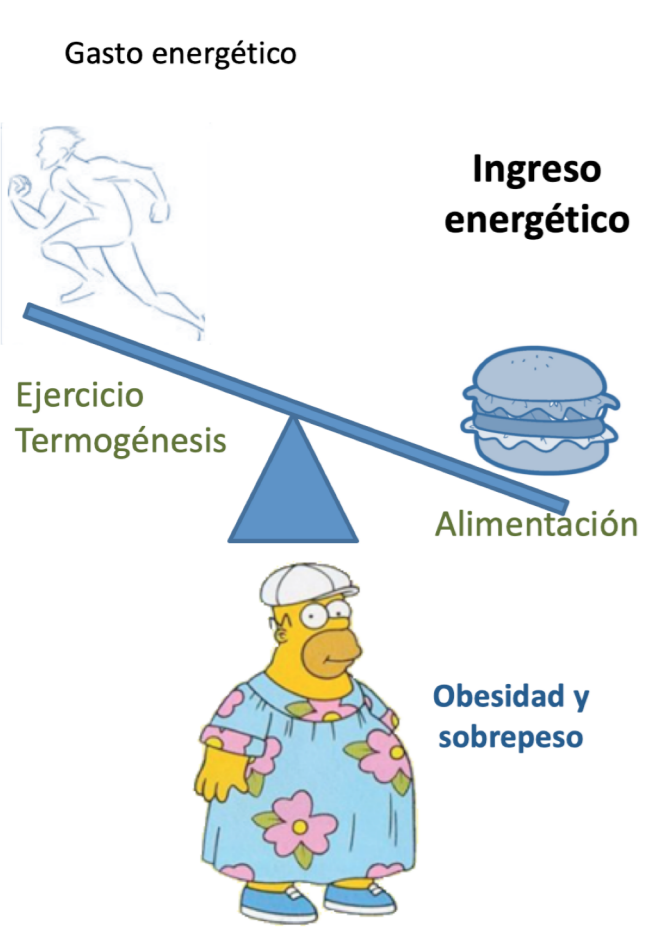
## RESUMEN

La obesidad y sus patologías asociadas: ↑ hasta niveles pandémicos.

- **Tejido adiposo pardo:** pequeñas gotas de grasa y numerosas mitocondrias con UCP1, emplea la grasa como sustrato para producir calor mediante la termogénesis.
- **Tejido adiposo blanco:** almacena energía en forma de una gran gota de grasa.
- **Tejido adiposo beige:** características intermedias entre blanco y pardo. La inducción de termogénesis en acúmulos de tejido adiposo blanco se llama pardeamiento.

El pardeamiento y la termogénesis han sido considerados como diana contra la obesidad, por su gran capacidad para quemar grasas.

## INTRODUCCIÓN



La **OBESIDAD** consiste en el acúmulo excesivo de grasas producido por un desequilibrio en el balance energético, en el cual el ingreso de energía supera al gasto energético (Figura 1).

Relacionada con: diabetes, enfermedad cardiovascular y cáncer.

El índice de masa corporal (**I.M.C.**) mide el índice de masa corporal según la OMS pero no es muy preciso: < 25 Desnutrición, 25 Peso normal, > 25 Sobrepeso, > 30 Obesidad.

Otros parámetros son: el **perímetro de la cintura** (el más usado), la **resonancia magnética** (no se usa en clínica) y **biomarcadores** (leptina, resistina, insulina, adiponectina).

Figura 1: Esquema del desequilibrio energético que causa la obesidad y el sobrepeso

## OBJETIVOS

- ✓ Recopilar el conocimiento sobre la regulación de la termogénesis y el pardeamiento (*browning*).
- ✓ Buscar nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de la obesidad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

- **Bases científicas:** Pubmed, Web of Science, Google Scholar, NCBI y ScienceDirect, así como otras webs y libros.
- **Palabras clave:** obesidad, tejido adiposo pardo, termogénesis, pardeamiento.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Tejido adiposo pardo

- Numerosas gotas pequeñas de grasa
- Abundantes mitocondrias
- Metabólicamente muy activo, produce calor a través de la proteína desacoplante UCP1 → TERMOGÉNESIS

### Tejido adiposo blanco

- Una única gota de grasa que ocupa casi toda la célula
- Función de reservorio energético
- No tiene capacidad termogénica

### Tejido adiposo beige o brite (brown in white)

- Es inducido en depósitos de grasa blanca a través del pardeamiento (*browning*)
- Expresa marcadores termogénicos como UCP1 típicos de la grasa parda

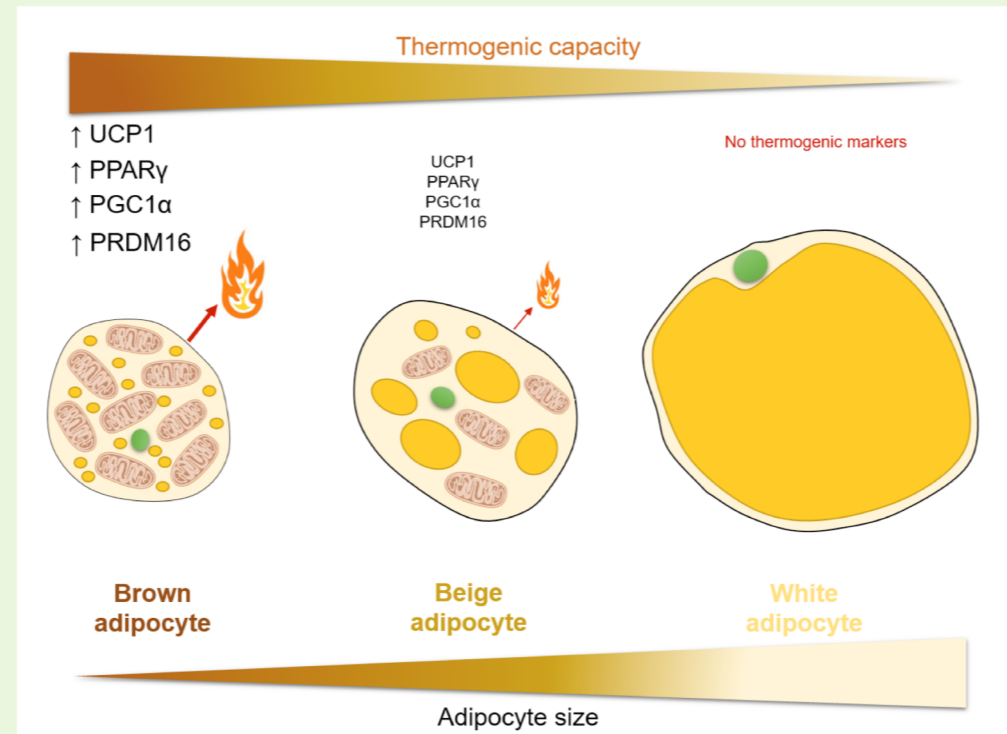


Figura 3: Esquema de adipocitos pardo, beige y blanco, representando las diferencias entre ellos. Contreras et al., 2016.

### Termogénesis

Mantiene la temperatura corporal mediante la activación de la proteína UCP1 en el tejido adiposo pardo y beige



Utiliza lípidos y glucosa como combustible energético para generar calor

- Este proceso está regulado por el sistema nervioso simpático (SNS), y es activado por factores como el frío (Figura 4) y las hormonas tiroideas.
- Inicialmente se pensó que únicamente estaba presente en recién nacidos y mamíferos hibernantes. Hace 10 años se descubrió su presencia en humanos adultos (Nedergaard J et al., 2007, Cypess AM et al., 2009; Van Marken Lichtenbelt et al., 2009).
- Posible diana terapéutica contra la obesidad → Gran capacidad de quemar grasas para generar calor

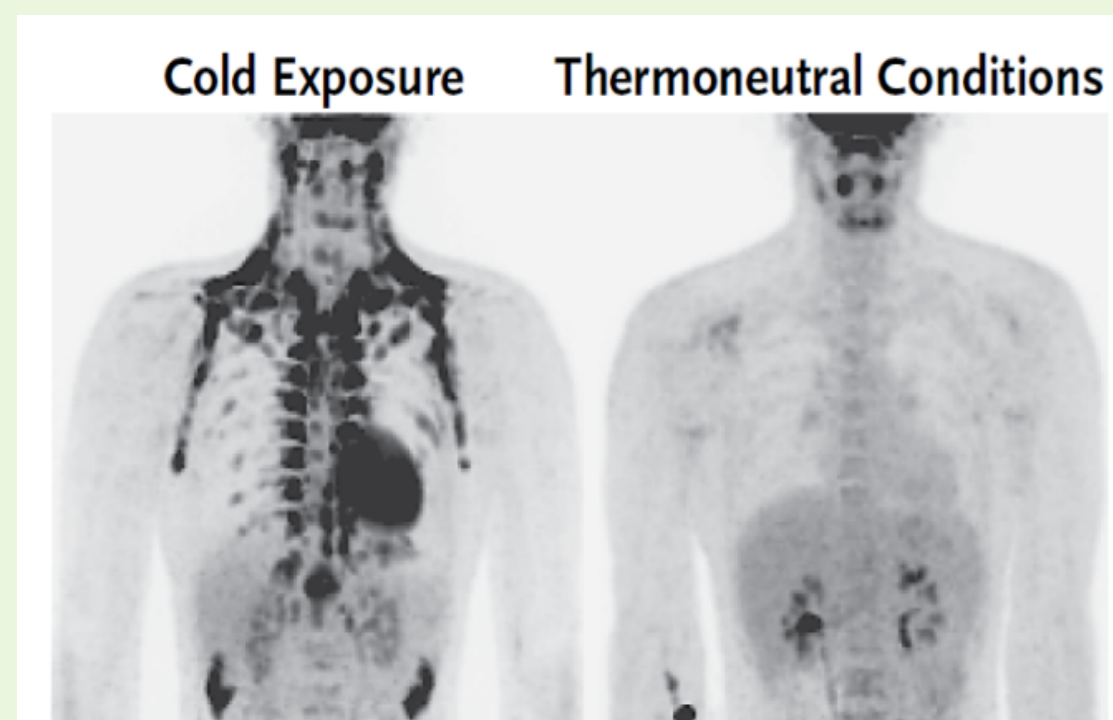


Figura 4: Activación del tejido adiposo pardo por el frío mediante PET. Izquierda: en condiciones de frío se observa como el tejido adiposo pardo consume glucosa marcada. Derecha: a temperatura ambiente el tejido adiposo pardo no consume glucosa (Van Marken Lichtenbelt et al., 2009).

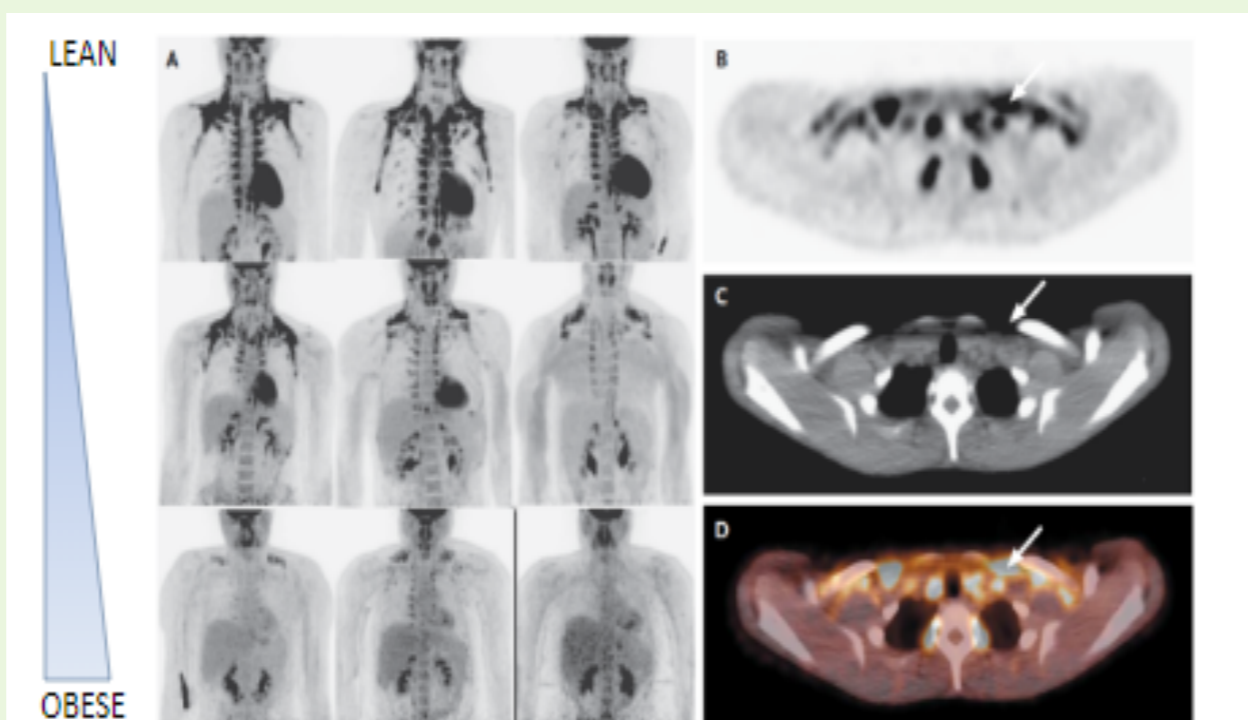


Figura 5: Uno de los primeros estudios del tejido adiposo pardo en humanos, demuestra que su actividad está reducida en sujetos obesos respecto a delgados (Van Marken Lichtenbelt et al., 2009).

## Impacto de la obesidad en la sociedad

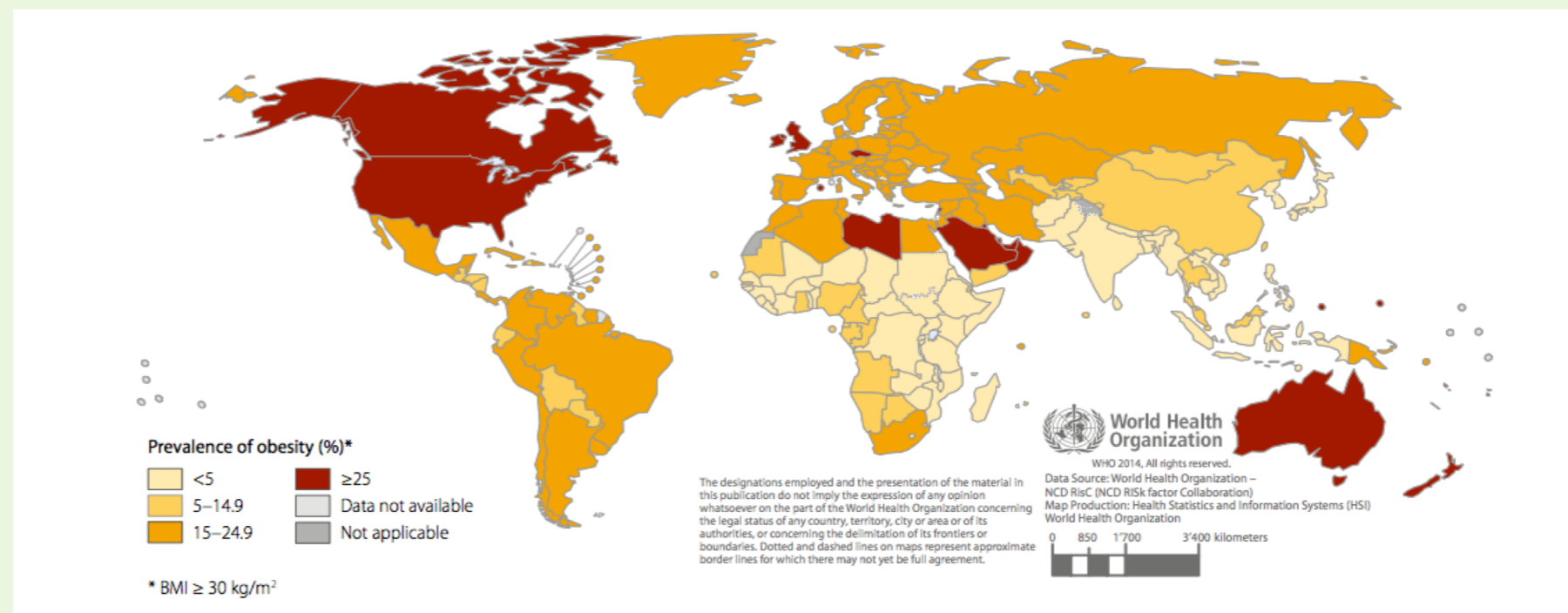


Figura 2: Mapa representativo de la prevalencia de la obesidad en el mundo. WHO, 2014.

- Enfermedad epidémica del siglo XXI en países desarrollados (Figura 2).
- ↑ Prevalencia en mujeres y con la edad.
- ↑ tasa de obesidad y sobrepeso en niños → ↑ muertes prematuras.
- Los costes sanitarios son un 30% superiores en obesos.

La obesidad está relacionada con múltiples alteraciones metabólicas: diabetes mellitus tipo 2, hígado graso no alcohólico, hipertensión, enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares y tumores malignos → 3,4 millones de muertes.

Es difícil disminuir el peso y más mantenerlo. Hay que cambiar el estilo de vida y añadir medicamentos. La forma de disminuir la prevalencia de la obesidad es mediante prevención multidisciplinar.

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

### 1. Factores periféricos (Cannon B et al., 2004):

- **Frío:** estimulador del tejido adiposo pardo, es el encargado de mantener la temperatura del organismo.
- **Hormonas tiroideas:** Activan el metabolismo celular → ↑ pardeamiento y la termogénesis directa e indirectamente (por el hipotálamo).

### 2. Factores centrales (control desde el hipotálamo)

El hipotálamo es el principal centro regulador del balance energético. Se divide en varios núcleos (Figura 6), varios han sido implicados en el control de la termogénesis:

- **Área pre-óptica del hipotálamo (POA):** integra las señales de la temperatura y manda señales al hipotálamo para que actúe en base a esta temperatura. También controla la fiebre.
- **Núcleo arcuato del hipotálamo (ARC):** Principalmente regula la ingesta de alimentos, regulando la expresión de neuropéptidos orexigénicos/anorexigénicos. También se ha visto que regula la termogénesis.
- **Núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH):** estimula tanto el pardeamiento como la termogénesis mediante reducción de la proteína AMPK (López M et al., 2016) y del estrés de retículo endoplasmático (Contreras et al., 2017). Se está estudiando como estimular este núcleo selectivamente.

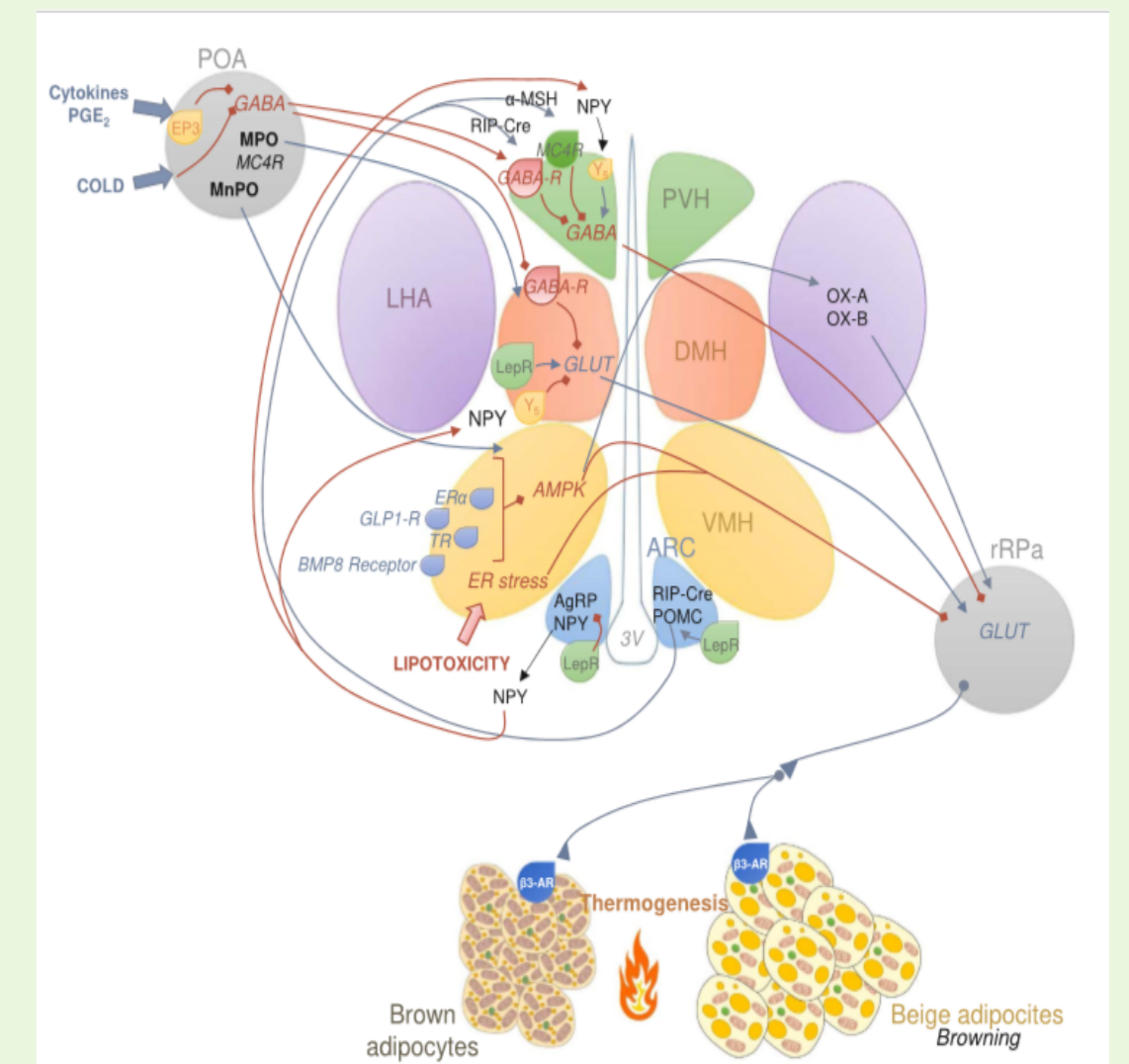


Figura 6: Circuitos hipotalámicos que controlan la termogénesis en el tejido adiposo pardo y el pardeamiento en el tejido adiposo blanco. Contreras et al., 2017.

## Termogénesis como diana terapéutica contra la obesidad

- Desde que se descubrió la presencia de tejido adiposo pardo en humanos adultos, su activación ha despertado gran interés científico por su gran capacidad de quemar grasas para generar calor (termogénesis).
- **Termogénesis** → Utiliza glucosa y ácidos grasos para generar calor → Posible **tratamiento contra la obesidad**
- Estudios en animales demuestran que la inducción de la termogénesis tiene grandes beneficios metabólicos:
  - Pérdida de peso.
  - ↓ resistencia a insulina y leptina, ↓ hiperlipidemia, e ↓ steatosis hepática, ↓ hiperglucemia, ↓ hipercolesterolemia y ↓ hipertrigliceridemia.
- Hipotálamo: ↓ AMPK y ↓ estrés de retículo endoplasmático → Activación del pardeamiento y la termogénesis (Contreras et al., 2017; López M et al., 2016).

## CONCLUSIONES

Obesidad: { enfermedad pandémica, aumenta su prevalencia por malos hábitos dietéticos y vida sedentaria } Es necesario buscar nuevas **alternativas terapéuticas**

Tejido adiposo blanco: almacén de grasa } El **hipotálamo** regula la termogénesis gracias a diferentes vías moleculares

- Son necesarios más estudios para identificar nuevas dianas terapéuticas.
- Hay que buscar fármacos administrados vía periférica que vehiculicen el principio activo a las zonas hipotalámicas deseadas.

## BIBLIOGRAFÍA

- ✓ Cannon B, and Nedergaard J. 2004. 'Brown adipose tissue: function and physiological significance', *Physiol Rev*, 84: 277-359.
- ✓ Contreras C. et al., 2017. 'Reduction of Hypothalamic Endoplasmic Reticulum Stress Activates Browning of White Fat and Ameliorates Obesity', *Diabetes*, 66: 87-99.
- ✓ Contreras C., et al., 2016. 'Hypothalamus and thermogenesis: Heating the BAT, browning the WAT', *Mol Cell Endocrinol*, 438: 107-15.
- ✓ Contreras C. et al., 2017. 'Traveling from the hypothalamus to the adipose tissue: The thermogenic pathway', *Redox Biol*, 12: 854-63.
- ✓ Cypess AM et al., 2009. 'Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans', *N Engl J Med*, 360: 1509-17.
- ✓ Lopez M et al., 2016. 'Hypothalamic AMPK: a canonical regulator of whole-body energy balance', *Nat Rev Endocrinol*.
- ✓ Nedergaard J et al., 2007. 'Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans', *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293: E444-52.
- ✓ Van Marken Lichtenbelt WD et al., 2009. 'Cold-activated brown adipose tissue in healthy men', *N Engl J Med*, 360: 1500-8