



**FACULTAD DE FARMACIA**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TEJIDO ADIPOSEO MARRÓN: POSIBLE  
DIANA DE LAS TERAPIAS ANTI-OBESIDAD.**

Autor: Daniel González Moreno

Tutor: Fernando Escrivá Pons

Convocatoria: Junio 2018

## ÍNDICE:

<b>RESUMEN</b>	<b>3</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
1.1. Antecedentes	3
1.2. Obesidad	4
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>4</b>
<b>3. METODOLOGÍA</b>	<b>5</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>5</b>
4.1. Termogénesis	5
4.2. Expresión de UCP-1	5
4.3. Tipos de adipocitos	6
4.4. Linaje de tejido adiposo	7
4.5. Fisiopatología de la obesidad	8
4.6. Tejido adiposo marron como órgano endocrino y su papel anti-obesidad	9
4.7. Factores nerviosos que influyen en TAM en su papel anti-obesidad	11
4.7.1. Sistema Nervioso Simpático/receptores $\beta_3$ -Adrenérgicos	11
4.7.2. Serotonina	12
4.8. Factores endocrinos que influyen en TAM en su papel anti-obesidad	13
4.8.1. Irisina	13
4.8.2. Hormona tiroidea	13
4.8.3. Péptidos natriuréticos	14
4.8.4. Proteínas morfogenéticas óseas	14
4.9. Factores dietéticos que influyen en TAM en su papel anti-obesidad	14
4.9.1. Capsaicina	14
4.9.2. Ácidos grasos esenciales	15
4.9.3. Otros factores dietéticos	16
<b>5. CONCLUSIÓN</b>	<b>16</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>17</b>

## **RESUMEN:**

La obesidad es la acumulación excesiva de grasa y se considera una epidemia. Su tratamiento supone una oportunidad de erradicación de patologías relacionadas, como: enfermedades pulmonares, cardiovasculares, diabetes, síndrome metabólico, cáncer, enfermedades hepáticas, trastornos ginecológicos, enfermedad venosa crónicas y periodontales. El tejido adiposo marrón (TAM) puede constituir una diana en dicho tratamiento, a través de la activación de la termogénesis, es decir, la producción de calor a partir de grasa acumulada gracias a la expresión de UCP-1. Además del marrón existen otros tipos de adipocitos como blanco y beige; este último con capacidad termogénica. El TAM y el tejido adiposo blanco (TAB) proceden de linajes diferentes, lo que explicaría por qué uno se especializa en el catabolismo de lípidos, más que en el almacenamiento (como adipocito blanco). Se debe considerar al TAM como un órgano secretor, igual que al TAB, jugando un papel terapéutico. En la consideración de la termogénesis como diana anti-obesidad hay que tener en cuenta una serie de factores nerviosos (en el que intervienen, Sistema Nervioso Simpático e hipotálamo), endocrinos (Irisina, péptidos natriuréticos, hormona tiroidea, proteínas morfogenéticas óseas) y dietéticos (capsaicina, ácidos grasos esenciales, entre otros).

## **1. INTRODUCCIÓN:**

### **1.1. Antecedentes:**

La primera referencia que se tiene del TAM data del año 1551 y se debe al naturista suizo Johann Conrad Gessner, a través de estudios realizados en marmotas. En 1912, Polimati especuló con su posible relación con la termogénesis en animales, pero que no fue confirmada hasta 1958 por Johansson<sup>1</sup>. En la década de 1960 se realizaron varios estudios demostrando que la activación de la termogénesis era debida al Sistema Nervioso Simpático (SNS), además de corroborar la presencia del TAM en humanos<sup>2</sup>. Dawkins y Scorpes en 1965 descubrieron que una baja temperatura induce a la activación de TAM, otras investigaciones ponían de manifiesto la relación que hay entre la movilización y cantidad de lípidos con la termogénesis, cuyo vaciamiento en neonatos podría causar la muerte por hipotermia<sup>3</sup>. En la década del 70 abundaban estudios que confirmaban una disminución gradual de TAM a lo largo del desarrollo, de tal manera que en adultos la cantidad era muy pequeña e incluso inexistente<sup>4</sup>. La

aplicación sanitaria de la técnica Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en los años 90 revolucionó el modo de visualizar al TAM. Se obtiene una imagen, interpretada por ordenador, tras la administración del marcador isotópico Fluorodesoxiglucosa (FDG) que permite detectar los tejidos con actividad metabólica, empleándose en determinados tipos de cánceres. No fue hasta 2002 que se observó una captación simétrica de FDG en la zona supraclavicular y cuello, en áreas concretas poco vinculadas a tumores. La captación de FDG estaba relacionada con la temperatura, y era menos relevante cuando los pacientes estaban aclimatados, esto sugería una posible presencia de TAM en estas zonas <sup>2</sup>. En 2009 se publicaron distintos artículos que ponían en evidencia la presencia de estos tejidos en adultos <sup>5,6</sup>.

## 1.2. Obesidad:

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a esta enfermedad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud <sup>7</sup> además de considerarla como la epidemia del siglo XXI <sup>8</sup>. La obesidad junto con otras patologías relacionadas como la hipertensión, diabetes, dislipemia, además de enfermedad renal crónica, tabaquismo entre otras, se agrupan en las llamadas “enfermedades crónicas no transmisibles”, contribuyendo a más de un 80% de las muertes <sup>9</sup>. La patología es el resultado del desequilibrio entre el consumo y el aporte de energía <sup>10</sup>. Las principales complicaciones médicas de la obesidad son: enfermedades pulmonares (como Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica o EPOC y Asma; Apnea del sueño; Síndrome de Hipoventilación Pulmonar); Síndrome Metabólico; enfermedades cardiovasculares (cardiopatías, aterosclerosis); Diabetes Mellitus; Cáncer (p.e. de mama, esófago, estómago, páncreas e hígado); enfermedades hepáticas (hígado graso; esteatohepatitis, cirrosis hepática); trastornos ginecológicos (anormalidades en la menstruación, infertilidad, síndrome de ovario poliquístico); enfermedad venosa crónica; Enfermedades periodontales <sup>11</sup>.

## 2. OBJETIVOS:

Este trabajo tiene como objetivo poner de manifiesto la capacidad del tejido adiposo marrón como diana terapéutica en el tratamiento anti-obesidad, y proponer posibles alternativas para llevarlo a cabo.

### 3. METODOLOGÍA:

Para la realización de este trabajo se realizó una amplia revisión bibliográfica de distintos artículos científicos relacionados con el TAM y el tratamiento de la obesidad. Para ello se utilizaron las bases de datos bibliográficas PubMed, SciELO y Google Scholar, restringiendo las búsquedas a los años 1990-2018 y excluyendo aquellos artículos que no estuvieran escritos en inglés o español. Se emplearon los siguientes términos de búsqueda: “mecanismo de termogénesis”, “tipos de adipocitos”, “adipocytes lineage”, “fisiopatología de la obesidad”, “Tejido Adiposo Marrón endocrinología”, “brown adipocyte tissue as treatment”, “browning”.

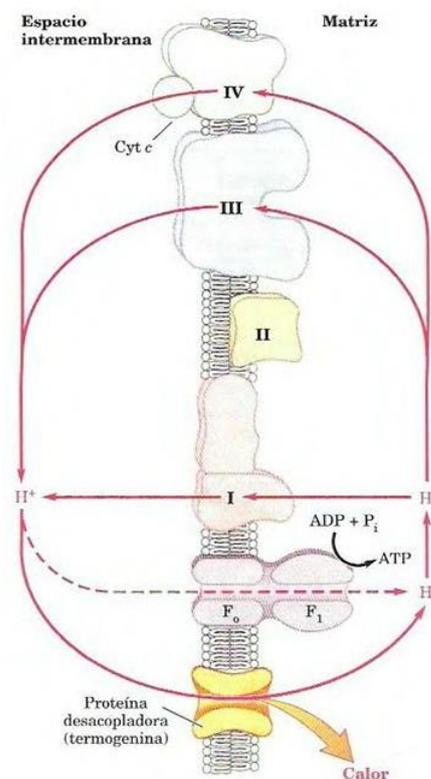
### 4. RESULTADOS Y DISCUSION:

#### 4.1. Termogénesis:

El proceso de termogénesis en el TAM comienza con la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos (AG) en la matriz de la mitocondria, donde se produce  $\text{NADH} + \text{H}^+$  y  $\text{FADH}_2$ . Estos son oxidados en la cadena de transporte electrónico que aprovecha los procesos de óxido-reducción para generar un gradiente de protones ( $\text{H}^+$ ). La UCP-1 (*Uncoupling protein 1*) es una proteína transportadora que favorece el traslado de protones desde el espacio intermembrana a la matriz (a favor de gradiente) liberando energía en forma de calor<sup>12</sup> (Figura 1). Un aumento de la expresión de UCP-1 se traduce en una mayor termorregulación y por lo tanto producción de energía a partir de grasa acumulada.

#### 4.2. Expresión de UCP-1:

Una exposición prolongada al frío trae como consecuencia la activación del SNS, que conlleva a un aumento de la expresión de UCP-1 a través de la interacción de Noradrenalina con el receptor  $\beta_3$ -Adrenérgico. En el interior de la célula se produce AMPc que activa la PKA conduciendo a una serie de fosforilaciones en la vía



**Figura 1:** Generación de calor por mitocondrias desacopladas. Extraído de Lehninger, A. L., Nelson, D., Cox, M., “Principios de Bioquímica”, 2006

p38MAPK cuyos resultados serán <sup>13</sup>:

- Activación del factor de transcripción ATF2 (Factor de Transcripción Activador 2) que inicia la transcripción de *Ucp1* y *Pparg1α* (que codifica para PGC-1α o *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1α*) <sup>14</sup>.
- Activación del factor de transcripción CREB (cAMP response element-binding) que controla la expresión de DIO2 (*yodotironina desyodinasas 2*) <sup>15</sup>.

PGC-1α: Se trata de una proteína inducible por el frío en tejido adiposo, aunque también está presente en músculo esquelético (donde se estimula por el ejercicio) y músculo cardíaco e hígado (aumenta su expresión durante el ayuno) <sup>16</sup>. La PGC-1α se expresa en TAM por la acción de los receptores β<sub>3</sub> y activación de la vía p38MAPK necesaria para transcribir el gen de ATF2 que la codifica. Además de intervenir en su transcripción, la vía p38 MAPK también es importante para la fosforilación y activación de PGC-1α <sup>14</sup>. Esta proteína es co-activadora del PPARγ (*Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*) que es un factor de transcripción perteneciente a la superfamilia de receptores nucleares. El PPARγ tras el contacto con su ligando se heterodimeriza con el RXR (Receptor X Retinoide). Una vez formado el complejo PPARγ-RXR se produce la transcripción que facilita la expresión de UCP-1, además de THR (Receptor de Hormona Tiroidea) que también interviene en el proceso de termogénesis. Para que el PPARγ pueda ejercer su papel es necesario la presencia del co-activador PGC-1α <sup>17</sup>.

DIO2: Se trata de una enzima que se expresa en cerebro, glándula pituitaria anterior y tejido adiposo entre otros <sup>18</sup>. Cataliza la des-iodinación de la tiroxina (T<sub>4</sub>) produciendo Triyodotironina (T<sub>3</sub>) <sup>19</sup>, siendo este producto cuatro veces más potente que el sustrato <sup>20</sup>.

#### 4.3. Tipos de adipocitos:

Adipocito Blanco: Poseen una forma esférica, de diámetro variable y con una sola vacuola de grasa (uniloculares) que puede ocupar hasta el 90% del volumen celular <sup>21</sup> (Figura 2). Forman parte del TAB que tiene menor inervación y menor vascularización que el TAM. Estos adipocitos contienen pocas mitocondrias, y por ello se ven casi sin color al microscopio (de aquí su nombre) <sup>22</sup>. Tienen actividad secretora, liberando moléculas que interviene en la fisiología de la obesidad: Leptina, Adiponectina, Citoquinas (FNTα, IL-1, IL-6), Resistina, Vinfastina, Angiotensinógeno, entre otras <sup>23</sup>.

En cuanto a localización el TAB se puede clasificar en Tejido adiposo subcutáneo (superficial y profundo); Tejido adiposo interno (visceral, dentro del tórax, abdomen y pelvis; y no visceral, intramuscular, paraóseo entre otros)<sup>24</sup>.

Adipocito Pardo o Marrón: Contienen múltiples vacuolas de grasa (multiloculares) y cada una de ellas se encuentra rodeada de una gran cantidad de mitocondrias (que le da un color pardo característico), además de tener una morfología globular<sup>22</sup> (Figura 2). Las mitocondrias se caracterizan por expresar UCP-1, proteínas que no se encuentran en el adipocito blanco<sup>21</sup>. Su localización cambia con la edad. En neonatos: intraescápula, axilas, nuca, suprarrenal y alrededor de los grandes vasos del tronco. En adultos: cuello, región supraclavicular, mediastínicos, paraventrales y suprarrenales; los depósitos en cuello y supraclaviculares aparecen con más frecuencia que el resto<sup>25</sup>.

Adipocito Beige o Brite: Proceden de una diferenciación del adipocito blanco siendo inducidos por la baja temperatura o la acción adrenérgica, entre otros factores.

Se encuentran dispersos en el TAB, aunque al igual que los

adipocitos marrones expresan UCP-1. Poseen múltiples vacuolas de grasa pero no superan en número a las que tienen los adipocitos pardos (pauciloculares)<sup>26</sup> (Figura 2).

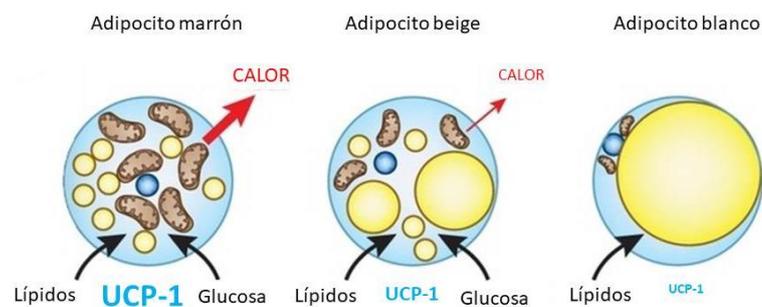


Figura 2: Comparación morfológica de adipocitos marrón, beige y blanco (de izquierda a derecha, respectivamente).

#### 4.4. Linaje de tejido adiposo:

La gran diferencia que existe entre los adipocitos blancos y marrones es debida a que no comparten el mismo origen celular; por consiguiente los adipocitos beige y pardos tampoco. Aunque ambos proceden de una célula madre mesenquimal (CMM), esta se diferencia en adipoblasto y luego en preadipocito progenitor de adipocito blanco y beige. La CMM puede dirigir su diferenciación a un linaje miogénico, caracterizado por ser Myf5<sup>+</sup>, dando lugar a adipocito marrón, por lo que comparten linaje celular con músculo esquelético<sup>27-32</sup>. La decisión del progenitor en diferenciarse en adipocito pardo o en célula muscular viene dado por el factor de transcripción PRDM16 (*PRDI-BF1-RIZ1 homologous domain containing 16*), que induce a la formación del adipocito y silenciamiento del desarrollo del miocito<sup>31</sup>. Esto explicaría por qué el TAM se

especializa en el catabolismo de lípidos, más que en el almacenamiento (como adipocito blanco), perfil más parecido al que tiene las células musculares (Figura3).

La diferenciación del preadipocito en adipocito blanco viene dado por el factor de transcripción C/EBP y sus 5 subfamilias : C/EBP $\alpha$ , C/EBP $\beta$ , C/EBP  $\delta$ , C/EBP $\gamma$  y CHOP<sup>32</sup>.

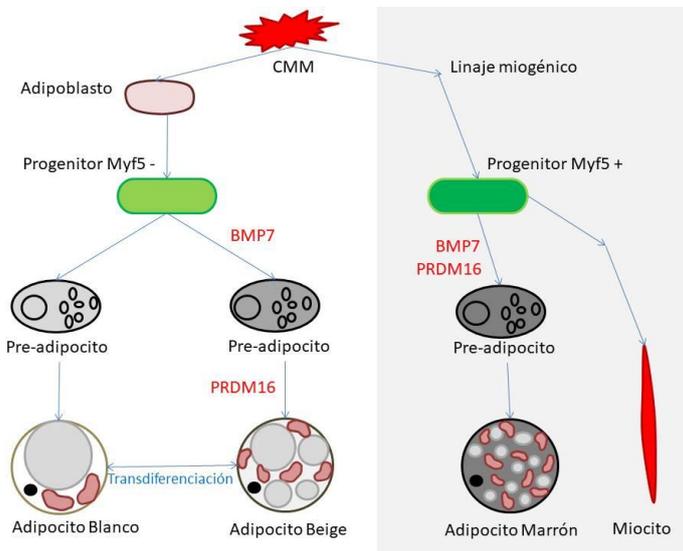


Figura 3: Linaje de tejido adiposo

Se puede producir la transformación de adipocito blanco en beige y viceversa, que dependerá de señales como frío, ejercicio físico, activación del SNS, entre otros. Esta no es la única vía de diferenciación al adipocito *brite*, ya que parecen estar involucradas además la diferenciación de precusores

de musculo liso Myh11<sup>+</sup> <sup>33</sup> o bien directamente del preadipocito; en este último podría intervenir el factor de transcripción PRM16 <sup>21</sup>. La transdiferenciación del adipocito blanco en beige se conoce como *browning* y será fundamental para obtener una diana terapéutica en el tratamiento de la obesidad <sup>26, 28, 32</sup>, como se verá más adelante.

#### 4.5.Fisiopatología de la obesidad:

En la obesidad tiene lugar una acumulación de grasa en el adipocito blanco que forma parte del TAB. Estas células podrían desarrollarse de dos modos diferentes: aumento del tamaño (hipertrofia) y aumento del número (hiperplasia). Durante la edad adulta el primer proceso que se lleva a cabo es la hipertrofia, y tras alcanzar un umbral se produce la hiperplasia debido a la estimulación de células precursoras <sup>34</sup>.

Durante la niñez predominan los procesos de hiperplasia, estando presente la hipertrofia, de modo que una persistencia de obesidad infantil hasta la edad adulta puede desencadenar Diabetes Mellitus 2, enfermedades cardiovasculares, etc <sup>35</sup>. Si el proceso de hipertrofia se extiende demasiado en el tiempo puede dar lugar a la infiltración de macrófagos, entre otras células inmunes que interviene en una inflamación tisular o también llamado “lipoinflamación”. Los macrófagos infiltrados producirán PAI-1

(Inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1), favoreciendo procesos de coagulación; e IL-6, molécula proinflamatoria, que interfiere en la sensibilidad de la insulina<sup>36</sup>.

El adipocito también contribuye a la secreción de factores bioactivos como lo son adipocinas (citoquinas liberadas por el adipocito) destacando<sup>34, 37</sup>:

- Leptina: Es una proteína secretada por el tejido adiposo (TA), aunque también se le atribuye a células endoteliales. Su liberación es directamente proporcional a la cantidad de TA pudiendo llegar a producirse una resistencia a leptina. Circula junto con la forma soluble de su receptor. A nivel muscular aumenta los niveles de AMPK favoreciendo una oxidación de AG y disminuyendo la lipogénesis; actuando sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) reduce el apetito y por tanto la ingesta de alimento. Tienen una relación con la lipoinflamación (actividad fagocítica y de producción de citoquinas proinflamatorias)<sup>38</sup>.
- Adiponectina: A diferencia de la leptina a mayor masa del TA menor es su liberación. Se relaciona con una mejora en la sensibilidad a la insulina. Es capaz de aumentar los niveles de AMPK citoplasmáticos de la fibra muscular favoreciendo así la oxidación de AG y una mayor utilización de glucosa; mientras que a nivel hepático, por el mismo mecanismo, disminuye la glucogénesis y aumenta la oxidación de AG. Algunas citoquinas proinflamatorias como TNF $\alpha$  e IL6 son capaces de inhibir la expresión y secreción de adiponectina<sup>39</sup>.
- TNF $\alpha$ : Cuando el peso es normal, induce la lipólisis y activa las isoformas de las MAPK además de mejorar la sensibilidad a la insulina. En obesidad puede condicionar niveles plasmáticos de otras adipocinas (como Adiponectina, PAI-1, etc.) además de contribuir a la inflamación del TAB. A pesar de esto la mayor parte del TNF $\alpha$  liberado en individuos obesos no procede de los adipocitos<sup>36, 37</sup>.
- IL6: Su liberación se lleva a cabo por el TAB visceral (no por el subcutáneo) y no es exclusiva de adipocitos. Tiene una relación directa con el aumento de la masa del TA, disminuyendo la resistencia a insulina<sup>36, 37</sup>.
- PAI-1: Es un inhibidor de la fibrinólisis, relacionado con complicaciones cardiovasculares. A pesar de favorecer el deterioro del sistema fibrinolítico se ha observado que un aumento en su secreción produce un efecto protector contra el crecimiento excesivo del TAB<sup>37</sup>.

#### 4.6. Tejido adiposo marrón como órgano endocrino y su papel anti-obesidad:

El TAM, como el TAB, secreta citoquinas y otros factores que pueden estar involucrados en la obesidad. Algunas de estas secreciones son exclusivas del TAM, dentro de las que están las batoquinas (adipoquinas derivadas de TAM), entre ellas el FGF21 (factor de crecimiento fibroblástico), además de FGF2, IGF-1, prostaglandinas y adenosinas, etc.<sup>40</sup>.

- FGF21: Es secretada fundamentalmente por el hígado, pero con una exposición al frío y activación de la vía termogénica el adipocito marrón también es capaz de producirla. Su excreción por el TAM está regulada por el SNS. Paracrinamente favorece la termogénesis de adipocitos pardos vecinos. A nivel sistémico favorece el uso de glucosa por el TA mejorando la glucemia y dislipemia<sup>41</sup>.
- NFG (Factor de Crecimiento Nervioso): Se secreta por preadipocitos marrones durante la proliferación. Favorecen la inervación simpática permitiendo una mejor estimulación noradrenérgica<sup>40,42</sup>.
- VEGF-A: Se trata de un factor de crecimiento endotelial vascular, y es liberada por el TAM como respuesta al frío. Garantiza un aumento de la perfusión por incremento de la vascularización en TAM<sup>42</sup>.
- IL6: Aunque es una proteína proinflamatoria, promueve la proliferación de macrófagos M2 a través de la sensibilización de linfocitos Th2 secretores de IL4; este tipo de macrófagos poseen propiedades antiinflamatorias inhibiendo la acción de los macrófagos M1<sup>43</sup>. Se ha visto que tiene una relación con FGF21, atenuando el incremento si se reduce IL6<sup>42</sup>. Se relacionan incluso con el proceso de *browning* y pérdida de peso (a través de la lisis de adipocitos blancos y la diferenciación de estos a beige)<sup>44</sup>.

A diferencia de TAB, el TAM no parece acumular infiltrados de macrófagos y otras células inmunes desencadenantes de la lipoinflamación. Esto puede deberse a que el adipocito marrón contiene una gran cantidad de mitocondrias, lo que le permite intensificar el metabolismo de lípidos, sin embargo en el adipocito blanco esta capacidad es mucho menor, y ello facilita la infiltración de células inmunes<sup>40</sup>.

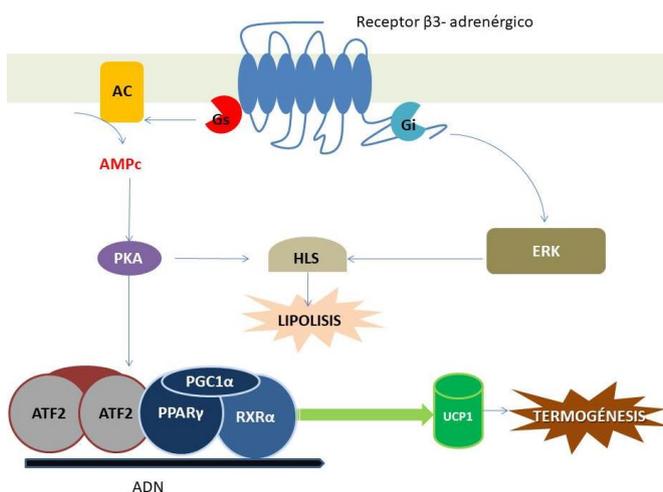
Se conoce con seguridad que el aumento de la cantidad de adipocito *brite* está inversamente relacionada con el desarrollo de la obesidad. En el adipocito beige se expresan los genes que codifican para FGF21 con una preferencia, incluso superior, a la que sucede en adipocitos pardos. Además se ha observado que en tejido adiposo subcutáneo, donde pueden encontrarse adipocitos beige, se liberan adiponectinas que

favorecen la proliferación de macrófagos M2 <sup>42</sup>. Al igual que sucede en adipocito marrón, en el beige se secretan factores autocrinos (como FGF21, IL6, endotelina 1, entre otros), además de *Metn1* (hormona relacionada con el desarrollo de la termogénesis y procesos anti-inflamatorios) que se libera preferentemente en este tipo de adipocitos, pero no es un factor exclusivo de estos <sup>45</sup>.

#### 4.7. Factores Nerviosos que influyen en TAM en su papel anti-obesidad:

##### 4.7.1. Sistema Nervioso Simpático/ receptores $\beta_3$ -Adrenérgico:

El principal neurotransmisor del SNS en neuronas postganglionares es la Noradrenalina (NA) que interacciona con receptores  $\beta_3$ -adrenérgicos en adipocitos. Ante una exposición al frío se activan los termorreceptores, transmitiendo la información a través de neuronas mielinizadas (del tipo A $\beta$  o A $\delta$ ) o no mielinizadas (del tipo C). Estas señales se integran en el hipotálamo, específicamente en el Área Preóptica Medial de su Región Preóptica. A partir de aquí se produce la estimulación de neuronas que participan en la vía eferente y que constituirán el SNS <sup>46</sup>. Este sistema actúa provocando una vasoconstricción periférica (para evitar la pérdida de calor) y activando la glándula suprarrenal, lo que favorece la liberación de adrenalina y aumenta la actividad metabólica; además de ejercer su efecto sobre el TA y otros órganos. Del hipotálamo también parten señales que aumentan la liberación de T3 y T4, lo que conduce a un incremento del metabolismo basal.



**Figura 4:** Activación de termogénesis a través de receptores  $\beta_3$ -adrenérgico .

La liberación de NA sobre el receptor  $\beta_3$ -Adrenérgico desencadena una respuesta termogénica <sup>47</sup>. Estos receptores se pueden encontrar acoplados a dos tipos diferentes de proteína G heterotrimérica: G<sub>s</sub> y G<sub>i</sub> (Figura 4). Los que están acoplados a G<sub>s</sub> aumentan la activación de PKA, favoreciendo los procesos de termogénesis a través de la activación de la vía p38 $\alpha$ , lo que da lugar a la activación de factores de transcripción como el ATF2, y aumenta la expresión de UCP1. Los receptores acoplados a la proteína G<sub>i</sub> median la vía de las quinasas reguladas por

señales extracelulares (ERK) que fosforilan la hormona sensible a lipasa (HLP), conduciendo a la lipólisis <sup>48</sup>.

Se han desarrollado varias moléculas agonistas de estos receptores como Amibegron (con actividad ansiolítica) <sup>49</sup>, Solabegron (en tratamiento del síndrome de intestino irritable y vejiga hiperactiva) <sup>50</sup>, entre otros; pero solo Mirabegron está comercializado actualmente en Estados Unidos, Canadá, Europa y Japón como tratamiento de la vejiga hiperactiva <sup>51</sup>. Los receptores  $\beta_3$ -Adrenérgico no son exclusivos del TA, sino que también están presentes en músculo detrusor de la vejiga, corazón, vesícula biliar, tracto gastrointestinal, próstata, miometrio y cerebro <sup>52</sup>. Esto hace que con la administración de noradrenalina puedan aparecer efectos adversos como taquicardia, mareos, infección del tracto urinario, diarrea, etc. <sup>53</sup>.

A pesar de estos efectos secundarios que puedan aparecer se ha demostrado que el fármaco Mirabegron es seguro a las dosis que se comercializa (50 mg) <sup>53</sup>, sin embargo no produciría apenas efecto sobre el TA. Cypress y colaboradores en 2015 demostraron que a una dosis de 200 mg estimulaba la termogénesis en TAM así como incrementaba el metabolismo basal <sup>54</sup>. Otros autores afirman que una estimulación de receptores  $\beta_3$  podría participar en el *browning* favoreciendo la producción de adipocitos beige, sin embargo también se especula que no debería ser este el único mecanismo para tal transdiferenciación <sup>55</sup>.

#### 4.7.2. Serotonina (5-HT):

La serotonina es una monoamina derivada del triptófano con funciones tanto en el SNC como en el SNP (Sistema Nervioso Periférico). A nivel del hipotálamo actúa como inhibidor del apetito, pero también ejerce una función sobre el TAM <sup>56</sup>. Las neuronas serotoninérgicas en el hipotálamo (en Núcleo Dorsomedial del Hipotálamo) regulan la actividad simpaticomimética favoreciendo la termogénesis en TAM <sup>57</sup>; de aquí que una de las terapias para la obesidad sea la administración de agonistas serotoninérgicos e inhibidores de la receptación de serotonina <sup>58</sup>. Sin embargo un 90% de la serotonina secretada procede del SNP, fundamentalmente del tracto gastrointestinal, y tiene un efecto opuesto a la regulación central de serotonina sobre la obesidad <sup>56</sup>.

Se ha observado que una disminución de la síntesis periférica de serotonina reduce la obesidad. La inhibición de la triptófano-hidroxilasa (enzima que interviene en la síntesis de serotonina) podría disminuir la obesidad, además de aumentar la actividad el TAM y

el número de adipocitos beige <sup>59</sup>. Durante el ayuno aumenta la expresión de los receptores de serotonina en el tejido adiposo, favoreciendo la lipólisis; mientras que el contacto con la serotonina promueve la acumulación de lípidos <sup>60</sup>, así como en hipertrofia del TAB, además de evitar la secreción de adiponectina por el mismo <sup>61</sup>.

#### 4.8. Factores endocrinos que influyen en TAM en su papel anti-obesidad:

##### 4.8.1. Irisina:

La Irisina es una mioquina descubierta en 2012 por Boström y colaboradores. Se trata de una hormona polipeptídica secretada por el músculo esquelético durante el ejercicio físico. El gen que la codifica es FNDC5, inducido por PPAR $\gamma$  y el coactivador transcripcional PGC-1 $\alpha$  <sup>62</sup>. Varios estudios aseguran que el músculo no sería la única fuente de la mioquina sino que también estaría involucrado el TA <sup>63,64</sup>. La Irisina ha demostrado jugar un papel importante en el proceso del *browning*. Podría intervenir en la ruta de las kinasas relacionadas con señales extracelulares (ERK) y p38 MAPK <sup>65</sup>. Se ha observado una relación entre el aumento de la mioquina y una mejor función tiroidea <sup>62</sup>. Con el avance en la investigación de estas moléculas, podrían llegar a desarrollarse nuevas terapias anti-obesidad <sup>66</sup>.

##### 4.8.2. Hormona tiroidea:

Son derivados yodados del aminoácido tirosina. La actividad biológica de la hormona tiroidea depende de la posición y el número de yodos (I) que se incorporen al anillo fenólico de su estructura. Así se distinguen: Tiroxina (T<sub>4</sub>) con cuatro I incorporados y Triyodotironina (T<sub>3</sub>) con tres I; ambas se liberan al torrente sanguíneo desde la glándula tiroidea, aunque predomina T<sub>4</sub> sobre T<sub>3</sub> <sup>67</sup>; la T<sub>3</sub> es cuatro veces más potente <sup>20</sup>. Las hormonas tiroideas ejercen su acción tras unirse a su receptor nuclear específico, THR <sup>67</sup>. La T<sub>3</sub> interviene en la expresión de UCP-1, uniéndose a los receptores TR $\alpha$  y TR $\beta$ . Para generar T<sub>3</sub> a partir de T<sub>4</sub>, el TAM es capaz de sintetizar DIO2 (que cataliza esa transformación) <sup>68</sup>. El enzima DIO2 se expresa como una respuesta al SNS, por lo que la acción de la hormona requerirá también factores nerviosos. La unión de T<sub>3</sub> al TR $\alpha$  incrementa la sensibilidad del tejido a catecolaminas, mientras que su unión a TR $\beta$  favorece la expresión de UCP-1 a través de su interacción con el TRE (Elemento de Respuesta a hormona Tiroidea) del ADN <sup>69</sup>.

#### 4.8.3. Péptidos natriuréticos:

Son una serie de hormonas peptídicas de origen cardíaco (aunque también vascular en el caso del péptico C o CNP), distinguiéndose ANP (Péptido Natriurético Auricular o tipo A ) y BNP (Péptido Natriurético Cerebral o tipo B ). Ambos se sintetizan y almacenan como prohormona <sup>70</sup>. Cuando ANP y BNP se unen a su receptor NPRA (*Natriuretic Peptides Receptor A*) acoplado a una Guanilil-ciclasa, genera el segundo mensajero GMPc que activa a la PKG (Protein-Kinase-G). La PKG desencadena una cascada de fosforilaciones que traen como consecuencias la lipólisis y activación de la vía p38 $\alpha$ -MAPK. Esta ruta favorece la expresión de UCP-1 mediante la activación de PGC-1 $\alpha$  que actúa como coactivador sobre el factor de transcripción PPAR-RXR; además de incrementar la expresión de PGC-1 (actuando sobre ATF2) <sup>71</sup>. Los receptores de Péptidos natriuréticos no solo están en el adipocito marrón (favoreciendo la termogénesis) también se hallan en el blanco interviniendo en el proceso de transdiferenciación a adipocito beige, siendo independiente de la estimulación noradrenérgica, aunque pueden cooperar potenciando la actividad termogénica <sup>72</sup>. Los Péptidos natriuréticos podrían ser útiles en el tratamiento de la obesidad, Diabetes Mellitus 2 y Síndrome metabólico <sup>73,74</sup>.

#### 4.8.4. Proteínas Morfogenéticas Óseas (BMP):

Se trata de polipéptidos producidos por el tejido óseo y almacenado en la matriz extracelular <sup>75</sup>. Existen varias familias de estas proteínas destacadas por su papel anti-obesidad. La BMP-7 está involucrada en el desarrollo del TAM a partir de la célula precursora Myf5<sup>+</sup> induciendo a la proliferación de PRDM16 <sup>76</sup>. Sobre adipocito marrón es capaz de inducir la expresión de UCP-1 contribuyendo a la termogénesis <sup>76</sup> e incluso podría participar en el *browning* <sup>77</sup>. Una posible terapia con BMP-7 reduciría el peso corporal además de regular el apetito <sup>78</sup>. La BMP-8B induce a la termogénesis en TAM a través de la vía p38MAPK/CREB. También aumentan la actividad lipasa <sup>79</sup>.

#### 4.9. Factores dietéticos que influyen en TAM en su papel anti-obesidad:

##### 4.9.1. Capsaicina:

Es una sustancia presente en el fruto del género *Capsicum*, de la familia *Solanaceae*, a la cual pertenecen el pimiento, la guindilla o el chili. La Capsaicina o Vainillamida se

encuentran fundamentalmente en el fruto, que tiene forma de baya carnosa y hueca<sup>80</sup>. Diversos estudios afirman que podría tener la propiedad de reducir el peso corporal<sup>81</sup>. Como se ha expuesto anteriormente, el mecanismo por el que se favorece la termogénesis en TAM consiste en una activación del SNS e interacción noradrenalina-receptor  $\beta_3$ -adrenérgico. Esto se lleva a cabo por la activación de Receptores de Potencial Transitorio Vanilloide 1 (TRPV1) que es un canal no selectivo de calcio. Mediante la apertura de estos canales en el tracto gastrointestinal, el sistema nervioso podría interpretar que hay una menor temperatura poniendo en marcha la activación de la termogénesis en TAM<sup>82</sup>. Existen evidencias de que además de inducir esta termogénesis también favorecen el *browning* mediante la interacción de la Capsaicina con el receptor TRPV1 en adipocito blanco. La apertura del canal de  $Ca^{2+}$  hace que se incremente este catión en el citosol, lo que activa la CaMKII (Ca<sup>2+</sup>/Calmodulina Proteína quinasa II), serina-treonina quinasa que a su vez activa AMPK. La AMPK fosforila la SIRT-1 desacetilando PGC-1 $\alpha$  que acaba activando a PPAR $\gamma$  como factor de transcripción. La interacción de estos dos factores incrementa la síntesis y expresión de UCP-1 en adipocito, pasando a adipocito beige<sup>83</sup>.

#### 4.9.2. Ácidos Grasos Esenciales (AGE):

Los AGE son ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, con un papel importante sobre la función estructural de la membrana celular, además de servir como sustrato para diversas reacciones. La principal característica de los llamados AGE es que no somos capaces de sintetizarlos, por lo que es necesario su aporte en la dieta. Así se diferencian dos grupos de AGE:  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6. Del ácido  $\alpha$ -linolénico ( $\omega$ -3) se alarga la cadena para obtener derivados  $\omega$ -3 como ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), entre otros. Del mismo modo se genera ácido araquidónico (AA) a partir de ácido linoleico ( $\omega$ -6). De la dieta se pueden obtener tanto los precursores como los ácidos ya formados. Los ácidos  $\omega$ -3 están presentes en pescados grasos y frutos secos; mientras que los  $\omega$ -6 como el AA se hallan en carnes<sup>84</sup>. El mecanismo por el que estos ácidos desencadena la vía termogénica parece basarse en su unión a la familia de receptores nucleares con actividad de factores de transcripción, PPAR, aumentando la síntesis y expresión de UCP-1<sup>85</sup>. Además se han relacionado con una mejor tolerancia a la glucosa por parte del TA ya que favorecen la expresión de GLUT4 e inducen a la liberación de citoquinas que mejoran el perfil lipídico<sup>86</sup>.

#### 4.9.3. Otros factores dietéticos :

Existen otros factores dietéticos, además de los descritos, que podrían ser útiles como terapia anti-obesidad. Se encuentran por ejemplo el Té verde. Este contiene catequinas, con efectos sugeridos sobre el PPAR $\gamma$ . El ácido retinoico también podría inducir la termogénesis actuando sobre RXR que se asociará con PPAR $\gamma$  importante en la expresión de UCP-1. Los ácidos polifenólicos y otros compuestos aromáticos se asocian a una reducción del peso corporal, como en el caso del Resveratrol, que activa AMPK que a su vez fosforila SIRT, desacetilante y activador de PGC-1 $\alpha$ . Otro compuesto aromático que participa en la termogénesis es la Curcumina, mediante la activación del receptor  $\beta_3$ -adrenérgico (al menos en roedores). También hay que considerar la Berberina que actúa mediante un mecanismo desconocido en el que se cree que participa AMPK y PGC-1 $\alpha$ <sup>87</sup>.

#### 5. CONCLUSION:

La obesidad es una enfermedad convertida en epidemia que está asociada a diversas patologías. Su tratamiento es fundamental en la mejora de la calidad de vida de muchos pacientes. Se ha demostrado que el TAM puede ser una diana terapéutica al respecto, debido a que este tejido tiene lugar un elevado gasto energético basado en el metabolismo de las grasas almacenadas y producción de calor, proceso conocido como “termogénesis”. El TAM como órgano endocrino juega un papel importante en la obesidad, por lo que favoreciendo la actividad de adipocitos marrones, además de fenómenos como el *browning*, podrían reducirse los efectos asociados al sobrepeso. Algunos de los posibles agentes anti-obesidad que tienen como diana el TAM son los agonistas  $\beta_3$ -adrenérgicos como el Mirabegron, que favorece la termogénesis; también la Serotonina que aumenta la actividad de dicho tejido a través de una estimulación nerviosa. Otros posibles tratamientos se basarían en agentes endocrinos que podrían administrarse de forma exógena como Irisina, BMP, péptidos natriuréticos, e incluso hormonas tiroideas. Es fundamental la dieta en el tratamiento de la obesidad, pero esta también juega un papel importante en el desarrollo de la termogénesis en TAM. Prueba de ello es que los alimentos ricos en Capsaicina, Ácidos Grasos  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 (entre otros) podrían tener efectos beneficiosos actuando sobre dicho tejido como diana terapéutica.

## 6. BIBLIOGRAFÍA:

1. Lidell ME, Betz MJ, Enerbäck S. Brown adipose tissue and its therapeutic potential. [Journal of Internal Medicine](#). 2014 Oct; 276(4): 364–377
2. [Carey AL](#), [Kingwell BA](#). Brown adipose tissue in humans: therapeutic potential to combat obesity. [Pharmacology & Therapeutics](#). 2013 Oct;140(1):26-33
3. Aherne, W., & Hull, D. Brown adipose tissue and heat production in the newborn infant. [The Journal of Pathology and Bacteriology](#). 1996; 91, 223–234.
4. Heaton JM. The distribution of brown adipose tissue in the human. [Journal of Anatomy](#). 1972; 112: 35–9.
5. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J et al. Functional Brown adipose tissue in healthy adults. [The New England Journal of Medicine](#). 2009; 360: 1518–25.
6. Cypess AM, Lehman S, Williams G et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. [The New England Journal of Medicine](#). 2009; 360: 1509–17.
7. OMS: Organización Mundial de la Salud [Internet]. Obesidad y sobrepeso. 2017 Oct [Citado 2018 Feb 06]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
8. Duelo Marcos M., Escribano Ceruelo E., Muñoz Velasco F.. Obesidad. [Rev Pediatr Aten Primaria](#) [Internet]. 2009 Oct [citado 2018 Feb 06]; 11( Suppl 16 ): 239-257. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?Script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322009000600008&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S1139-76322009000600008&lng=es).
9. Obesidad. [Rev Cubana Salud Pública](#) [Internet]. 2013 Sep [citado 2018 Feb 06]; 39( 3 ): 424-425. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?Script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662013000300001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S0864-34662013000300001&lng=es).
10. Rodríguez Scull Lidia Esther. Obesidad: fisiología, etiopatogenia y fisiopatología. [Rev Cubana Endocrinol](#) [Internet]. 2003 Ago [citado 2018 Feb 06]; 14( 2 ): . Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?Script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532003000200006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S1561-29532003000200006&lng=es).
11. Miguel Soca Pedro Enrique, Niño Peña Aluett. Consecuencias de la obesidad. [ACIMED](#) [Internet]. 2009 Oct [citado 2018 Feb 06]; 20( 4 ): 84-92. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?Script=sci\\_arttext&pid=S1024-94352009001000006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S1024-94352009001000006&lng=es).
12. Zaninovich Ángel A.. Rol de las proteínas desacoplantes UCP1, UCP2 y UCP3 en el gasto energético, diabetes tipo 2 y obesidad: Sinergismo con la tiroides. [Medicina \(B. Aires\)](#) [Internet]. 2005 Abr [citado 2018 Feb 06]; 65( 2 ): 163-169. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?Script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802005000200015&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S0025-76802005000200015&lng=es).
13. [Bartelt A](#), [Heeren J](#). Adipose tissue browning and metabolic health. [Nature Reviews Endocrinology](#). 2014 Jan;10(1):24-36. Doi: 10.1038/nrendo.2013.204.
14. Cao W, Daniel KW, Robidoux J, et al. P38 Mitogen-Activated Protein Kinase Is the Central Regulator of Cyclic AMP-Dependent Transcription of the Brown Fat Uncoupling Protein 1 Gene. [Molecular and Cellular Biology](#). 2004;24(7):3057-3067. Doi:10.1128/MCB.24.7.3057-3067.2004.
15. Müller TD, Lee SJ, Jastroch M, et al. P62 Links  $\beta$ -adrenergic input to mitochondrial function and thermogenesis. [The Journal of Clinical Investigation](#). 2013;123(1):469-478. Doi:10.1172/JCI64209.
16. King, MW. Pparg coactivador-1 (PGC-1) Familia. [The Medical Biochemistry Page](#) [Internet]. 2016 [Citado 2018 Feb 06]. Disponible en: <https://themedicalbiochemistrypage.org/es/pgc1-sp.php>
17. Uauy D Ricardo, Martínez A Jessica I., Rojas B Cecilia V.. Nutrición molecular, papel del sistema PPAR en el metabolismo lipídico y su importancia en obesidad y diabetes mellitus: regulation of lipid metabolism by peroxisome proliferator activated receptors (PPAR). Their relationship to obesity and diabetes mellitus. [Rev. Méd. Chile](#) [Internet]. 2000 Abr [citado 2018 Feb 06]; 128( 4 ): 437-446. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?Script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872000000400012&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S0034-98872000000400012&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872000000400012>.
18. [Croteau W](#), [Davey JC](#), [Galton VA](#), [St Germain DL](#). Cloning of the mammalian type II iodothyronine deiodinase. A selenoprotein differentially expressed and regulated in human and rat brain and other tissues. [J Clin Invest](#). 1996 Jul 15; 98(2): 405–417. Doi: [10.1172/JCI118806](https://doi.org/10.1172/JCI118806)
19. Drigo RA, Fonseca TL, Werneck-de-Castro JPS, Bianco AC. Role of the type 2 iodothyronine deiodinase (D2) in the control of thyroid hormone signaling. [Biochimica et biophysica acta](#). 2013;1830(7):3956-3964. Doi:10.1016/j.bbagen.2012.08.019.
20. [Robert M](#), [Sargis MD](#). How Your Thyroid Works:Controlling hormones essential to your metabolism. 2018 [Citado 2018 Feb 06]. Disponible en: <https://www.endocrineweb.com/conditions/thyroid/how-your-thyroid-works>
21. Sánchez Julio César, Romero César Ramón, Muñoz Laura Victoria, Alonso Rivera Ricardo. El órgano adiposo, un arcoiris de regulación metabólica y endocrina. [Rev Cubana Endocrinol](#) [Internet]. 2016 Abr [citado 2018 Feb 06]; 27( 1 ): . Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?Script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532016000100010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S1561-29532016000100010&lng=es).
22. [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 Apr 10;170(5):R159-71.
23. Marcano Yamileth, Torcat Jeaneth, Ayala Luisa, Verdi Beatriz, Lairat Carolina, Maldonado Merling et al . Funciones endocrinas del tejido adiposo. [Rev. Venez. Endocrinol. Metab.](#) [Internet]. 2006 Feb

- [citado 2018 Feb 06]; 4( 1 ): 15-21. Disponible en:  
[http://www.scielo.org/ve/scielo.php?Script=sci\\_arttext&pid=S1690-31102006000100003&lng=es](http://www.scielo.org/ve/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S1690-31102006000100003&lng=es).
24. Shen W, Wang ZM, Punyanita M, Lai J, Sinav A, Oral JG, Imielinska C, Ross R, Heymsfield SB. Adipose tissue Quantification by imaging methods: a proposed classificatio. *Obesity Res* 2003; 11: 5-16.
  25. Pérez Miguelsanz M.ª J., Cabrera Parra W., Varela Moreiras G., Garaulet M.. Distribución regional de la grasa corporal: Uso de técnicas de imagen como herramienta de diagnóstico nutricional. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2010 Abr [citado 2018 Feb 06]; 25( 2 ): 207-223. Disponible en:  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?Script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112010000200003&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S0212-16112010000200003&lng=es).
  26. [Keipert S](#), [Jastroch M](#). Brite/beige fat and UCP1 - is it thermogenesis?. *Biochimica et biophysica acta*: 2014 Jul;1837(7):1075-82. Doi: 10.1016/j.bbabi.2014.02.008.
  27. Cinti S. El órgano adiposo : las consecuencias para la prevención y el tratamiento de la obesidad. 2018[Citado 2018 Feb 06]. Disponible en: <http://ebook.ecog-obesity.eu/es/biologia/el-organo-adiposo-las-consecuencias-para-la-prevencion-y-el-tratamiento-de-la-obesidad/>
  28. [Cinti S](#). UCP1 protein: The molecular hub of adipose organ plasticity. *Biochimie.*: doi: 10.1016/j.biochi.2016.09.008.
  29. Sanchez-Gurmaches J, Guertin DA. Adipocyte Lineages: Tracing Back the Origins of Fat. *Biochimica et biophysica acta*. 2014;1842(3):340-351. Doi:10.1016/j.bbadis.2013.05.027.
  30. Sanchez-Gurmaches J, Guertin DA. Adipocytes arise from multiple lineages that are heterogeneously and dynamically distributed. *Nature communications*. 2014;5:4099. Doi:10.1038/ncomms5099.
  31. Seale P, Bjork B, Yang W, et al. PRDM16 Controls a Brown Fat/Skeletal Muscle Switch. *Nature*. 2008;454(7207):961-967. Doi:10.1038/nature07182.
  32. Esteve Ràfols M. Tejido adiposo: heterogeneidad celular y diversidad funcional. *Endocrinol Nutr.* 2014;61:100-12. Doi: 10.1016/j.endonu.2013.03.011
  33. Long JZ, Svensson KJ, Tsai L, et al. Ribosomal Profiling Provides Evidence for a Smooth Muscle-Like Origin of Beige Adipocytes. *Cell metabolism*. 2014;19(5):810-820. Doi:10.1016/j.cmet.2014.03.025.
  34. Suárez-Carmona Walter, Sánchez-Oliver Antonio Jesús, González-Jurado José Antonio. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev. Chil. Nutr.* [Internet]. 2017 [citado 2018 Feb 06]; 44( 3 ): 226-233. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?Script=sci\\_arttext&pid=S0717-75182017000300226&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S0717-75182017000300226&lng=es). [Http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75182017000300226](http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75182017000300226).
  35. Chueca M, Azcona C, Oyarzábal M. Obesidad infantil. *Anales del sistema sanitario de Navarra*. 2009; 25.
  36. Izaola O, de Luis D, Sajoux I, Domingo JC, Vidal M. Inflamación y obesidad (lipoinflamación). *Nutr Hosp.* 2015;31(6):2352-2358
  37. Sánchez-Muñoz Fausto, García-Macedo Rebeca, Alarcón-Aguilar Francisco, Cruz Miguel. Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gac. Méd. Méx* [revista en la Internet]. 2005 Dic [citado 2018 Feb 06]; 141( 6 ): 505-512. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?Script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132005000600009&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S0016-38132005000600009&lng=es).
  38. Morales Clavijo Martha, Carvajal Garcés Carola F.. OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA LEPTINA. *Gac Med Bol* [Internet]. 2010 [citado 2018 Feb 06]; 33( 1 ): 63-68. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.bo/scielo.php?Script=sci\\_arttext&pid=S1012-29662010000100013&lng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S1012-29662010000100013&lng=es).
  39. Elissondo Natalia, Gómez Rosso Leonardo, Maidana Patricia, Brites Fernando. Adiponectina: una adipocitoquina con múltiples funciones protectoras. *Acta bioquím. Clín. Latinoam.* [Internet]. 2008 Mar [citado 2018 Feb 06]; 42( 1 ): 17-33. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?Script=sci\\_arttext&pid=S0325-29572008000100004&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S0325-29572008000100004&lng=es).
  40. Gómez-Hernández A, Perdomo L, Escribano O, Benito M. Papel del tejido adiposo marrón y perivascular en las complicaciones vasculares asociadas a la obesidad. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* 2013;25(1): 36-44
  41. [Giralt M](#), [Gavalda-Navarro A](#), [Villarroya F](#). Fibroblast growth factor-21, energy balance and obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2015 Dec 15; 418(Pt 1): 66–73.
  42. [Villarroya F](#), [Cereijo R](#), [Villarroya J](#), [Giralt M](#). Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Jan;13(1):26-35. Doi: 10.1038/nrendo.2016.136.
  43. [Duque Corre, M. A](#); [Rojas López, M](#). Activación alternativa del macrófago: la diversidad en las respuestas de una célula de la inmunidad innata ante la complejidad de los eventos de su ambiente. *Inmunología*. 2007; 26(2): 73-86.
  44. [Han J](#), [Meng Q](#), [Shen L](#), [Wu G](#). Interleukin-6 induces fat loss in cancer cachexia by promoting white adipose tissue lipolysis and browning. *Lipids Health Dis*. 2018 Jan 16;17(1):14. Doi: 10.1186/s12944-018-0657-0.
  45. Rao RR, Long JZ, White JP, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell*. 2014;157(6):1279-1291. Doi:10.1016/j.cell.2014.03.065.
  46. López Dávila, A. Actualidad en termorregulación. *Pensar en Movimiento: Revista de Ciencias del Ejercicio y la Salud*. 2014; 12(2): 1-36. Doi:<http://dx.doi.org/10.15517/pensarmov.v12i2.14918>
  47. Galitzky J, Langin D, Verwaerde P, Montastruc J-L, Lafontan M, Berlan M. Lipolytic effects of conventional  $\beta_3$ -adrenoceptor agonists and of CGP 12,177 in rat and human fat cells : preliminary pharmacological evidence for a putative  $\beta_4$ -adrenoceptor. *British Journal of Pharmacology*. 1997;122(6):1244-1250. Doi:10.1038/sj.bjp.0701523.

48. [Ursino MG, Vasina V, Raschi E, Crema F, De Ponti F](#). The beta3-adrenoceptor as a therapeutic target: current perspectives. [Pharmacol Res](#). 2009 Apr;59(4):221-34. Doi: 10.1016/j.phrs.2009.01.002.
49. [Tanyeri P, Buyukokuroglu ME, Mutlu O, Ulak G, Akar FY, Celikyurt IK, Erden BF](#). Evidence that the anxiolytic-like effects of the beta3 receptor agonist amibegron involve serotonergic receptor activity. [Pharmacol Biochem Behav](#). 2013 Sep;110:27-32. Doi: 10.1016/j.pbb.2013.05.017.
50. [Grudell AB, Camilleri M, Jensen KL, Foxx-Orenstein AE, Burton DD, Ryks MD, Baxter KL, Cox DS, Dukes GE, Kelleher DL, Zinsmeister AR](#). Dose-response effect of a beta3-adrenergic receptor agonist, solabegron, on gastrointestinal transit, bowel function, and somatostatin levels in health. [Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol](#). 2008 May;294(5):G1114-9. Doi: 10.1152/ajpgi.00051.2008.
51. Alcántara Montero, A. Novedades en el tratamiento médico de la vejiga hiperactiva. *Semergen*. 2015: 48:557-565.doi:10.1016/j.semereg.2015.10.006
52. Sanz-Rosa, D. Los receptores beta- adrenérgicos en la enfermedad cardiovascular. *Elsevier Doyma*. 2011: 28:55-62.
53. AEMPS [Internet]. Madrid [Citado 2018 Feb 06]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/112809010/FT\\_112809010.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/112809010/FT_112809010.pdf)
54. Cypess AM, Weiner LS, Roberts-Toler C, et al. Activation of Human Brown Adipose Tissue by a  $\beta$ 3-Adrenergic Receptor Agonist. *Cell metabolism*. 2015;21(1):33-38. Doi:10.1016/j.cmet.2014.12.009.
55. [De Jong JMA, Wouters RTE, Boulet N, Cannon B, Nedergaard J, Petrovic N](#). The  $\beta$ 3-adrenergic receptor is dispensable for browning of adipose tissues. [Am J Physiol Endocrinol Metab](#). 2017 Jun 1;312(6):E508-E518. Doi: 10.1152/ajpendo.00437.2016.
56. Oh C-M, Namkung J, Go Y, et al. Regulation of systemic energy homeostasis by serotonin in adipose tissues. *Nature Communications*. 2015;6:6794. Doi:10.1038/ncomms7794.
57. Galicia Martín I, Simal Antón A. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Del sistema Nacional de Salud* [Internet]. 2002 [citado 2018 Feb 06]; 26 (5): 119-127. Disponible en [www.msc.es/bibliopublic/publicaciones/docs/vol26\\_5\\_obesidad.pdf](http://www.msc.es/bibliopublic/publicaciones/docs/vol26_5_obesidad.pdf)
58. Crane JD, Palanivel R, Mottillo EP, et al. Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis. *Nature medicine*. 2015;21(2):166-172. Doi:10.1038/nm.3766.
59. Jeong JH, Lee DK, Blouet C et al. Cholinergic neurons in the dorsomedial hypothalamus regulate mouse brown adipose tissue metabolism. *Mol Metab* 2015; 4: 483–492
60. Cataldo LR, Cortés VA, Galgani JE, Olmos PR, Santos JL. Papel de la serotonina periférica en la secreción de insulina y la homeostasis de la glucosa. *Nutrición Hospitalaria*. 2014: 30(3), 498-508. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2014.30.3.7531>
61. Oh C-M, Park S, Kim H. Serotonin as a New Therapeutic Target for Diabetes Mellitus and Obesity. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2016;40(2):89-98. Doi:10.4093/dmj.2016.40.2.89.
62. Trujillo G Luz María, García L Daniela, von Oetinger G Astrid. Actualizaciones sobre "Irisina": la nueva mioquina. *Rev. Chil. Nutr.* [Internet]. 2016 Sep [citado 2018 Feb 17]; 43( 3 ): 308-314. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?Script=sci\\_arttext&pid=S0717-75182016000300012&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S0717-75182016000300012&lng=es). [Http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182016000300012](http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182016000300012).
63. [Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Crujeiras AB, et al. \(2013\) FNDC5/Irisin Is Not Only a Myokine but Also an Adipokine. Plos ONE 8\(4\): e60563. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060563](#)
64. [Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, Ricart W, Fernandez-Real JM. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance," J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98\(4\):E769 –E78](#)
65. Zhang Y, Xie C, Wang H et al. Irisin exerts dual effects on browning and adipogenesis of human white adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; 311: E530–E541.
66. Irving BA, Still CD, Argyropoulos G. Does IRISIN Have a BRITE Future as a Therapeutic Agent in Humans? *Current Obesity Reports*. 2014;3(2):235-241. Doi:10.1007/s13679-014-0091-1.
67. Arce, Victor M. Fisiología de la glándula tiroidea. En: [V́ctor M. Arce, Pablo F. Catalina, Federico Mallo](#), editores. *Endocrinología*
68. *Endocrinología*. Universidad Santiago de Compostela. Editado por V́ctor M. Arce, Pablo F. Catalina, Federico Mallo. ISBN: 84-7650-622-7 Dep. Legal: C-1125/06
69. [Montanari T, Pořćić N, Colitti M](#). Factors involved in white-to-brown adipose tissue conversion and in thermogenesis: a review. [Obes Rev](#). 2017 May;18(5):495-513. Doi: 10.1111/obr.12520.
70. Almenar Bonet L, Martínez-Dolz L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006;6(F):15-26 - Vol. 6 Núm.Supl.F DOI: 10.1157/13091622
71. Bordicchia M, Liu D, Amri E-Z, et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *The Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(3):1022-1036. Doi:10.1172/JCI59701.
72. [Collins S](#). A heart-adipose tissue connection in the regulation of energy metabolism. [Nat Rev Endocrinol](#). 2014 Mar;10(3):157-63. Doi: 10.1038/nrendo.2013.234.

73. [Schlueter N](#), [de Sterke A](#), [Willmes DM](#), [Spranger J](#), [Jordan J](#), [Birkenfeld AL](#). Metabolic actions of natriuretic peptides and therapeutic potential in the metabolic syndrome. [Pharmacol Ther](#). 2014 Oct;144(1):12-27. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.04.007.
74. [Moro C](#). Targeting cardiac natriuretic peptides in the therapy of diabetes and obesity. [Expert Opin Ther Targets](#). 2016 Dec;20(12):1445-1452.
75. Uribe F, Cantín M, Alister J P, Vilos C, Fariña R, Olate S. Proteína Morfogenética Ósea y su Opción como Tratamiento de la Fisura Alveolar. *Int. J. Morphol.* [Internet]. 2017 Mar [citado 2018 Feb 17]; 35( 1): 310-318. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?Script=sci\\_arttext&pid=S0717-95022017000100049&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S0717-95022017000100049&lng=es). [Http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022017000100049](http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022017000100049).
76. [Modica S](#), [Wolfrum C](#). Bone morphogenic proteins signaling in adipogenesis and energy homeostasis. [Biochim Biophys Acta](#). 2013 May;1831(5):915-23. Doi: 10.1016/j.bbaliip.2013.01.010
77. Okla M, Ha J-H, Temel RE, Chung S. BMP7 drives human adipogenic stem cells into metabolically active beige adipocytes. *Lipids*. 2015;50(2):111-120. Doi:10.1007/s11745-014-3981-9.
78. Townsend KL, Suzuki R, Huang TL, et al. Bone morphogenetic protein 7 (BMP7) reverses obesity and regulates appetite through a central mtor pathway. *The FASEB Journal*. 2012;26(5):2187-2196. Doi:10.1096/fj.11-199067.
79. Whittle AJ, Carobbio S, Martins L, et al. BMP8B Increases Brown Adipose Tissue Thermogenesis through Both Central and Peripheral Actions. *Cell*. 2012;149(4):871-885. Doi:10.1016/j.cell.2012.02.066.
80. *Real Farmacopea Española* (2002). 5ª Ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.
81. [Whiting S](#), [Derbyshire EJ](#), [Tiwari B](#). Could capsaicinoids help to support weight management? A systematic review and meta-analysis of energy intake data. [Appetite](#). 2014 Feb;73:183-8. Doi: 10.1016/j.appet.2013.11.005.
82. [Yoneshiro T](#), [Saito M](#). Activation and recruitment of brown adipose tissue as anti-obesity regimens in humans. [Ann Med](#). 2015 Mar;47(2):133-41. Doi: 10.3109/07853890.2014.911595.
83. Baskaran P, Krishnan V, Ren J, Thyagarajan B. Capsaicin induces browning of white adipose tissue and counters obesity by activating TRPV1 channel-dependent mechanisms. *British Journal of Pharmacology*. 2016;173(15):2369-2389. Doi:10.1111/bph.13514.
84. Valenzuela B Rodrigo, Tapia O Gladys, González E Marcela, Valenzuela B Alfonso. ácidos grasos omega-3 (epa y dha) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. *Rev. Chil. Nutr.* [Internet]. 2011 Sep [citado 2018 Feb 17]; 38( 3 ): 356-367. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?Script=sci\\_arttext&pid=S0717-75182011000300011&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S0717-75182011000300011&lng=es). [Http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182011000300011](http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182011000300011).
85. [Calder PC](#). Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. [J Nutr](#). 2012 Mar;142(3):592S-599S. Doi: 10.3945/jn.111.155259.
86. [Bargut TC](#), [Silva-e-Silva AC](#), [Souza-Mello V](#), [Mandarim-de-Lacerda CA](#), [Aguila MB](#). Mice fed fish oil diet and upregulation of brown adipose tissue thermogenic markers. [Eur J Nutr](#). 2016 Feb;55(1):159-69. Doi: 10.1007/s00394-015-0834-0.
87. [Okla M](#), [Kim J](#), [Koehler K](#), [Chung S](#). Dietary Factors Promoting Brown and Beige Fat Development and Thermogenesis. [Adv Nutr](#). 2017 May 15;8(3):473-483. Doi: 10.3945/an.116.014332.