



PROLIFERACIÓN Y ACTIVACIÓN DEL TEJIDO ADIPOSEO PARDO COMO POSIBLE HERRAMIENTA CONTRA LA OBESIDAD.

BROWN ADIPOSE TISSUE PROLIFERATION AND ACTIVATION AS A POSSIBLE TOOL AGAINST OBESITY.

Juárez-Ramírez Alan M.¹, García-Solís Pablo², Hernández-Puga Ana G.², Rodríguez-Morales Ángel L.³, Solís-Sáinz Juan C.^{2*}

¹ Estudiante del Programa de Doctorado en Ciencias en Biomedicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro, México.

² Departamento de Investigación Biomédica. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro, Querétaro, México.

³ Departamento de Ingeniería Molecular de Materiales. Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada, Universidad Nacional Autónoma de México.

* Autor de correspondencia, correo: carlos.solis@uaq.mx

Resumen

En México, 7 de cada 10 adultos presentan obesidad y sobrepeso. La obesidad se asocia con la presencia de Enfermedades Crónicas No Transmisibles, las cuales incluyen a las principales causas de morbi-mortalidad. Lamentablemente el tratamiento convencional para la obesidad (dieta y ejercicio) no permite obtener en forma mantenida resultados totalmente satisfactorios. De esta forma, la búsqueda de factores adyuvantes que permitan incrementar el gasto energético es de gran relevancia para lograr una trascendencia significativa en el manejo de la obesidad. En este contexto emerge la proliferación y activación metabólica del tejido adiposo pardo (TAP) como posible terapia adyuvante en el manejo de la obesidad. Se conocen diversos factores que inducen tanto la proliferación como la activación del TAP, como son el frío, la dieta, la actividad física, el trasplante de TAP y por último la cirugía bariátrica. En este trabajo de revisión se abordan los mecanismos básicos relacionados con el funcionamiento del TAP, su regulación y su posible utilización como herramienta en contra de la obesidad.

Palabras clave: *Obesidad, tejido adiposo pardo, termogénesis*

Abstract

In Mexico, 7 out of 10 adults are obese and overweight. Obesity is associated with the presence of Chronic Non-Communicable Diseases, which include the main causes of morbidity and mortality. Unfortunately, the conventional treatment for obesity (diet and exercise) does not allow the obtention of fully satisfactory results in a sustained manner. In this way, the search for adjuvant factors that allow increasing energy expenditure is of great relevance to achieve a significant response in the management of obesity. In this context, the metabolic activation of brown adipose tissue (BAT) emerges as a possible adjuvant therapy in the management of obesity. Various stimulating factors for TAP are known, such as cold, diet, physical activity, BAT transplantation and finally bariatric surgery. In this review we address the basic concepts about the physiology of BAT, its regulation and its possible utilization as a therapeutic tool against obesity.

Keywords: Obesity, brown adipose tissue, thermogenesis.

1. Introducción

Durante los últimos 50 años, la prevalencia de obesidad ha crecido preocupantemente, llegando a ser un problema de salud pública en el mundo (Blüher, 2019). En nuestro país, 4 de cada 10 adultos padecen obesidad, posicionando a México como el segundo país a nivel mundial con mayor prevalencia de esta enfermedad en adultos (OCDE, 2017; ENSANUT, 2018). La obesidad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), osteoartritis, o ciertos tipos de cáncer (Hruby y col. 2016). La obesidad es una enfermedad sistémica crónica e inflamatoria de bajo grado, con acumulación excesiva del depósito de grasa en el organismo (OMS, 2020). Esta acumulación excesiva de grasa se genera por un estado persistente de un balance energético positivo, donde la ingesta calórica excede el gasto energético (GE) (Piaggi y col. 2018).

La terapia convencional para la obesidad se basa en: 1) reducción del consumo de energía, mediante regímenes dietéticos hipocalóricos, fármacos o intervenciones quirúrgicas; o 2) incremento del GE, mediante actividad física. Sin embargo, y por razones diversas, el éxito de estos abordajes terapéuticos es limitado y variable, particularmente por la dificultad de bajar y mantener el peso a través del tiempo (Bray y col. 2016; Kushner, 2018). Debido a lo anterior es necesario buscar nuevas alternativas terapéuticas que en conjunto con el manejo tradicional y con la ayuda de un equipo multidisciplinario permitan combatir la obesidad con un mayor éxito. En este sentido recientemente se ha propuesto el aumento del GE mediante la proliferación y activación metabólica del tejido adiposo pardo (TAP). En el presente artículo de revisión se abordan conceptos básicos acerca de la proliferación y activación del TAP, su regulación y su posible utilización como herramienta contra la obesidad.

2. Tejido adiposo

El tejido adiposo (TA) es un órgano con alta actividad endocrina y metabólica, conformado por diferentes tipos celulares, como los adipocitos (principal tipo celular),

preadipocitos, células madre adiposas, fibroblastos, así como células endoteliales, nerviosas e inmunes. En los seres humanos se encuentran tres tipos de tejido adiposo, el blanco (TAB), el pardo (TAP), y el beige (TABe), que difieren dependiendo de su origen, función y morfología (Zwick y col. 2018). Los adipocitos del TAB son células especializadas en almacenar energía en forma de triglicéridos (TGL) en una gran gota intracelular, por lo que constituyen el principal regulador de la homeostasis energética, a través del almacenamiento y liberación de lípidos en respuesta a las demandas nutricionales y metabólicas del organismo. Este tejido se encuentra ampliamente distribuido en el espacio subcutáneo y alrededor de las vísceras abdominales, siendo este último comúnmente asociado con la presencia de ECNT (Rosen y Spiegelman, 2014).

Por otra parte, el TAP es responsable de la generación de calor para evitar una caída de la temperatura corporal en ambientes fríos, proceso llamado termogénesis no temblorosa (TNT). Estos adipocitos de igual manera contienen gotas de lípidos, pero con la diferencia de ser más pequeñas y en mayor cantidad (multiloculares). El TAP es un órgano altamente vascularizado y con una gran densidad de inervación simpática, la cual llega a ser aproximadamente 10 veces mayor que el TAB (Zingaretti y col. 2009). Su habilidad termogénica reside en la proteína desacoplante 1 (UCP1), localizada en la membrana interna mitocondrial, la cual permite que los protones vuelvan a entrar en la matriz mitocondrial; esto resulta en pérdida de energía en forma de calor, aumentando de esta manera el GE (Figura 1) (Cannon y Nedergaard, 2004).

En el humano recién nacido, el TAP desempeña un papel importante en el mantenimiento de la temperatura corporal, debido a su desfavorable alta relación área de superficie-volumen, evitando así el riesgo a sufrir hipotermia (Lidell, 2018). En el adulto el TAP se localiza principalmente en las regiones profundas cervical-supraclavicular, así como en las regiones peri-suprarrenal y paravertebral. Por medio de la técnica de tomografía por emisión de positrones computarizada (PET/TC), se encontró que el TAP presenta una mayor actividad (medida a través de la captura de glucosa) y masa en la población adulta femenina que en la masculina;

además de que ambos parámetros [actividad y masa] declinan conforme aumenta la edad [aprox. a partir de los 40 años] y el índice de masa corporal. De esta manera, existe una menor proporción y/o una reducida actividad

termogénica en sujetos masculinos, obesos, personas mayores de edad, además de pacientes que estén siendo tratados con beta-bloqueadores [Kuryłowicz & Puzianowska-Kuźnicka, 2020; Keuper & Jastroch, 2021].

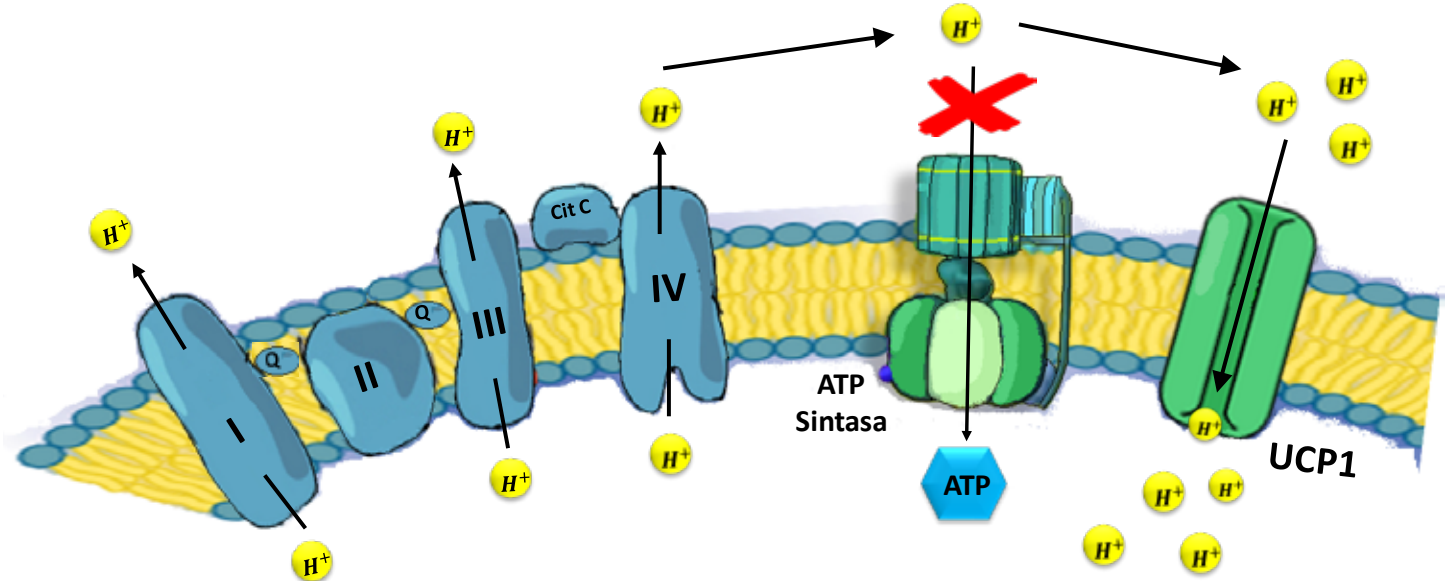


Figura 1. Acción de la proteína desacoplante 1 [UCP1] sobre el gradiente de protones en la membrana mitocondrial interna. Se muestra como la UCP1 actúa permitiendo la entrada de protones desde el espacio intermembrana [arriba] hacia la matriz mitocondrial [abajo], lo cual se traduce en generación de calor. Donde: I, II, III y IV, complejos homónimos de la cadena de transporte de electrones; H⁺, hidrogeniones; Q, ubiquinona; Cit. C, citocromo C. Modificado de Cannon y Nedergaard, 2004.

3. Activación del TAP y TABE por exposición al frío

El ser humano al percibir la sensación de un descenso en la temperatura ambiental, aproximadamente <20°C [aunque esta sensación de temperatura puede variar entre individuos según la edad, el género, la composición corporal, el tipo de ropa o piel, o por la temperatura corporal central] [Kingma y col. 2014], comienza con la respuesta a esta sensación de frío, provocando la activación de receptores iónicos localizados en neuronas termorreceptoras de la piel [Vriens y col. 2014].

La información térmica asciende hasta llegar principalmente al núcleo preóptico medial, donde dicha información se integra y se generan señales de respuesta como la activación del sistema nervioso simpático [SNS] y del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides [HPT]. Ambos mecanismos homeostáticos incrementan la temperatura corporal de manera autónoma [Tan & Knight, 2018].

La estimulación adrenérgica, principalmente por receptores β₃ adrenérgicos [ADRβ₃] en el adipocito

pardo, provoca a través de una cascada de señalización por proteínas G_s, la activación termogénica de la UCP1, y una lipólisis intracelular para obtener ácidos grasos libres [AGL] que son utilizados en la β-oxidación y en la generación de acetil coenzima A [acetil-CoA]. Dicha acetil-CoA se oxida, a través del ciclo del ácido tricarbóxico [ciclo de Krebs], para generar nicotin adenin dinucleótido reducido [NADH+H⁺] y flavín adenin dinucleótido reducido [FADH₂]. Estos compuestos son utilizados en la cadena transportadora de electrones para producir un gradiente de protones, el cual es disipado por la UCP1, en lugar de generar ATP a través de la ATP sintetasa [Cannon y Nedergaard, 2004; Heeren y Scheja, 2018; Yau y Yen, 2020]. Por parte de la activación del eje HPT, mecanismo homeostático alterno en la termogénesis, las hormonas tiroideas [HT] tiroxina [T₄] y su metabolito activo triyodotironina [T₃] intervienen en la regulación de la termogénesis al incrementar el GE en ciertos tejidos. Así, la T₃ desempeña diversas funciones termogénicas como favorecer la movilización de TGL almacenados en el

TAB para generar AGL. Asimismo esta hormona induce la expresión de genes involucrados en la movilización de lípidos y oxidación de ácidos grasos, y en el TAP favorece la traducción y síntesis de UCP1. Lo anterior se acompaña de un aumento en la captación de glucosa, incrementando la biogénesis mitocondrial, lo cual permite aumentar la densidad en el número de mitocondrias. Esto permite incrementar el funcionamiento de la UCP1 y por ende inducir un aumento en la termogénesis y generar el fenómeno llamado “pardeamiento” en el TAB (Mullur y col. 2014; Obregón, 2014; Yau y Yen, 2020).

El pardeamiento en el TAB, favorecido por la exposición al frío, consiste en la generación del tercer tipo de adipocito, el tejido adiposo beige (TABe). Los adipocitos beige presentan una morfología multilocular, y a través de HT incrementan la biogénesis mitocondrial y la expresión de UCP1 en su interior. Este tipo celular es generado en respuesta a condiciones ambientales como la exposición al frío a largo plazo, ejercicio, agonistas $ADR\beta3$ o en enfermedades hipermetabólicas como ciertos tipos de cáncer o hipertiroidismo en modelos murinos; aunque falta aún más conocimiento en la explicación del fenómeno de pardeamiento en el TAB humano. De esta forma se adquiere una mayor capacidad termogénica que pudiera llegar a contribuir al GE total (GET), que es la cantidad total de energía utilizada por una persona durante un periodo de 24 horas; de esta forma el TABe también puede ser considerado como otro blanco para el tratamiento de alteraciones metabólicas (Cinti, 2009; Thyagarajan y Foster, 2017; Krause, 2020; Kurylowicz y Puzianowska-Kuznicka, 2020).

La exposición al frío en el TAP es capaz de modificar el GET, ya que se ha reportado que la exposición leve al frío induce el consumo de 15-25 kcal/día (a una temperatura de 15.5°C durante 2h), además de observarse un aumento marcado del consumo de oxígeno y del flujo sanguíneo hacia este tejido (Muzik y col. 2013). Por medio de la técnica de PET/TC, diversos estudios han estimado que, bajo condiciones de 17-19°C durante aprox. 2h, con una masa de 50-100 gramos del TAP por individuo, la activación del TAP inducida por frío puede llegar a contribuir desde un 5 hasta un 77% en el GET (Ouellet y col. 2012; Lee y col. 2013).

También se ha observado que la exposición al frío mejora el metabolismo de la glucosa, lípidos,

y la sensibilidad a la insulina. Por lo que la inducción metabólica del TAP además de tener efecto positivo en el GET, también podría tener efectos benéficos en el manejo de otras enfermedades metabólicas (Matsushita y col. 2014; Chondronikola y col. 2014). También se ha observado que la exposición al frío favorece modificaciones en el TAB, generando movilización y cambios en el contenido de lípidos (Xu y col. 2019).

Considerando lo anterior, y aunque la evidencia claramente indica que la exposición al frío puede ser una estrategia complementaria o adjunta efectiva para el manejo de la obesidad y progresión de la DM2, en realidad los estudios que han examinado la respuesta metabólica en la población son muy escasos (Ivanova y Blondin, 2021). De esta forma, el consenso actual apunta a que se requiere más información y evidencia acerca de los beneficios significativos y de la presencia de cualquier contraindicación en ciertos grupos de individuos, antes de recomendar la exposición controlada al frío como posible tratamiento contra la obesidad.

4. TAP y dieta

El mecanismo nombrado como termogénesis inducida por la dieta (TID), además del proceso de TNT, es capaz de incidir en el GET y de activar al TAP (Hibi y col. 2016). La TID se refiere a la energía disipada en forma de calor después de la ingesta de los alimentos, y dependiendo de la composición y carga de los alimentos, la TID puede contribuir entre un 10-15% en el GET (Ho, 2018). Diversos estudios han sugerido que el mecanismo por el cual la TID es capaz de activar al TAP es por medio del SNS (Van Baak, 2008; Saito y col. 2020).

Algunos alimentos que se han reportado ser capaces de regular la actividad del TAP son:

- Capsaicina: La capsaicina y sus análogos se unen al receptor de potencial transitorio (TRP) de la subfamilia vaniloide 1 (TRPV1), expresado en las terminales nerviosas del tracto gastrointestinal y del TAP, esta unión induce la activación nerviosa simpática en el TAP (Kawabata y col. 2009; Ludy y col. 2012). Estudios en humanos muestran que la ingesta de estos compuestos provoca un aumento en la oxidación de lípidos, con un incremento en la termogénesis, incidiendo de esta manera en el GE

[Yoneshiro y col. 2011; Sun y col. 2018]. Además de encontrarse que estos compuestos son capaces de inducir el “pardeamiento” del TAB [Baskaran y col. 2016].

- Catequinas y cafeína: son compuestos que se encuentran presentes abundantemente en las hojas de té verde [*Camellia sinensis* L.], la cafeína, del grupo metilxantinas, representa del 3-5 % del peso seco del té verde. La administración del extracto de té verde ha mostrado un aumento en la densidad y actividad de captación de glucosa en el TAP, junto con la oxidación de lípidos; llegando a incidir en el aumento del GET (en promedio 4.7%), con una pérdida de peso en las personas, así como la inducción del TABe [Yoneshiro y col. 2017; Hibi y col. 2018]. El mecanismo que se ha sugerido causa los efectos termogénicos es a través de la inhibición de la enzima catecol-*O*-metiltransferasa (COMT), la cual degrada a la noradrenalina, por parte de las catequinas, y la inhibición de la fosfodiesterasa por medio de la cafeína, aumentando así el tiempo de vida del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) en la célula [Dulloo y col. 1999].

- Resveratrol (RSV): compuesto polifenólico presente en el hollejo de la uva, cacahuates, bayas y ciertos tés. Tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*, se ha encontrado que el RSV es capaz de inducir la expresión de marcadores relacionados tanto con la termogénesis, el pardeamiento y biogénesis mitocondrial. Estos marcadores incluyen al receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- γ), el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisoma coactivador-1 alfa (PGC-1 α) y la UCP1 [Hui y col. 2020; Liu y col. 2020].

- Aceites de pescados, ricos en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI- ω 3): en específico el ácido eicosapentaenoico (AEP) y el ácido docosahexaenoico (ADH) han mostrado tanto *in vivo* como *in vitro* un aumento en la expresión de genes relacionados con la TNT, la inducción en la biogénesis mitocondrial y el proceso de pardeamiento [Kim y col. 2016; Pahlavani y col. 2017]. Se han encontrado más compuestos relacionados con propiedades termogénicas, como berberina,

curcumina, ácido retinoico, pimienta blanca y negra, jengibre, semillas de “*grains of paradise*” [*Aframomum melegueta*], mentol, mostaza, wasabi y hasta el cinamaldehído [Kuryłowicz y Puzianowska-Kuźnicka, 2020; Saito y col. 2020]. Sin embargo, aún falta elucidar más los efectos de estos compuestos en humanos.

5. Actividad física

La actividad física, la cual incrementa el GE ha mostrado efectos benéficos en todo el cuerpo, como adaptaciones en el musculo esquelético y el sistema cardiovascular. En el TAB se ha observado una disminución en su tamaño y contenido lipídico, un incremento en su actividad mitocondrial, una reducción inflamatoria, así como la modificación en la liberación de componentes endocrinos como la leptina y adiponectina. Los estudios *in vitro* e *in vivo* en modelos murinos han mostrado que algunos de los factores liberados durante la actividad física o el ejercicio pueden incidir en la regulación termogénica, tal es el caso de la irisina, secretada por el músculo durante el ejercicio, la cual promueve la expresión de genes relacionados con la termogénesis y estimula el desarrollo del TAP. Asimismo, se ha encontrado que el factor de crecimiento de fibroblastos-21 (FGF-21) induce expresión de UCP1, biogénesis mitocondrial y pardeamiento de los adipocitos. Aunque existen estudios que mencionan que el incremento en la actividad física provoca la generación de adipocitos pardos esto solo se ha descrito en modelos murinos, y aún se continúa profundizando el tema en los humanos, donde actualmente se considera que el ejercicio disminuye la actividad mitocondrial y la termogénesis [Dewal y Stanford, 2019; Arhire y col. 2019; Martin y col. 2020; Vidal y Stanford, 2020].

6. Injerto de TAP

Diversos estudios han mencionado que el injerto de TAP en modelos murinos ha provocado una mejora en fenotipos metabólicos como el aumento de peso, en los niveles de glucosa, colesterol y TGL, en la inflamación del tejido adiposo, la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa, además de un incremento en el TAP endógeno

y desarrollo de pardeamiento; proporcionando resultados positivos futuros para el tratamiento de la obesidad (Hoppela y col. 2018; White y col. 2019; Xu y col. 2020).

7. Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica es un método, aunque invasivo, más efectivo para la disminución del peso corporal. El *bypass* gástrico en Y de Roux (BGYR) y la gastrectomía vertical en manga (GVM) son los dos procedimientos más comunes utilizados para este tratamiento, con una pérdida de peso marcadamente sostenible y la remisión de otras comorbilidades metabólicas. Sin embargo, estos procedimientos son tomados como último recurso debido a su irreversibilidad, su costo y sus probables complicaciones (Panteliou y Miras, 2017; Barros y col. 2019). Se ha encontrado que el BGYR puede inducir el proceso de pardeamiento, aunque existen resultados contradictorios. (Hankir y col. 2015; Piquer-García y col. 2020). En el caso de la GVM en humanos, se ha sugerido que pudiera inducir el pardeamiento, y un incremento en la actividad del TAP; sin embargo, se desconoce la aportación de estos mecanismos en relación al GET (Jahansouz y col. 2018; Tarabra y col. 2020).

Conclusiones

La obesidad es actualmente una epidemia con implicaciones mayores en términos de morbi-mortalidad en nuestro país. En este sentido la búsqueda de terapias no convencionales, como la inducción en la activación metabólica del TAP con el consecuente incremento en el gasto energético, se vuelve necesaria. Actualmente se conocen varios factores que pueden inducir esta activación metabólica, como son el frío, dieta, actividad física, trasplante de TAP y por último la cirugía bariátrica. Sin embargo, todavía no existe información suficiente acerca de estos mecanismos y su utilización directa en los humanos, así como de sus posibles contraindicaciones en ciertos grupos de sujetos, por lo que es necesario llevar a cabo más investigación en este sentido. De esta forma, los mecanismos de inducción metabólica del TAP poseen el potencial para ser utilizados como terapias adyuvantes en el manejo multidisciplinario del paciente obeso y con mayor riesgo metabólico, en los cuales el tratamiento convencional ha arrojado pobres resultados.

Agradecimientos

Agradecemos al Fondo para el Fortalecimiento de la Investigación de la Universidad Autónoma de Querétaro por el financiamiento otorgado al proyecto FME-2018-07, del cual deriva este artículo de revisión. Agradecemos también al CoNaCyT por la beca otorgada para estudios de doctorado a AMJR.

Referencias bibliográficas

- Arhire, L. I., Mihalache, L., & Covasa, M. (2019). Irisin: A Hope in Understanding and Managing Obesity and Metabolic Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 524. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00524>
- Barros, F. de, Negrão, M. G., & Negrão, G. G. (2019). Weight loss comparison after sleeve and Roux-en-Y gastric bypass: Systematic review. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 32(4), e1474. <https://doi.org/10.1590/0102-672020190001e1474>
- Baskaran, P., Krishnan, V., Ren, J., & Thyagarajan, B. (2016). Capsaicin induces browning of white adipose tissue and counters obesity by activating TRPV1 channel-dependent mechanisms: TRPV1 activates browning of WAT to counter obesity. *British Journal of Pharmacology*, 173(15), 2369-2389. <https://doi.org/10.1111/bph.13514>
- Blüher, M. (2019). Obesity: Global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(5), 288-298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- Bray, G. A., Frühbeck, G., Ryan, D. H., & Wilding, J. P. H. (2016). Management of obesity. *The Lancet*, 387(10031), 1947-1956. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00271-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00271-3)
- Cannon, B., & Nedergaard, J. (2004). Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiological Reviews*, 84(1), 277-359. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2003>
- Chondronikola, M., Volpi, E., Borsheim, E., Porter, C., Annamalai, P., Enerback, S., ... & Sidossis, L. S. (2014). Brown Adipose Tissue Improves Whole-Body Glucose Homeostasis and Insulin Sensitivity in Humans. *Diabetes*, 63(12), 4089-4099. <https://doi.org/10.2337/db14-0746>
- Cinti, S. (2009). Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. *American Journal*

- of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 297(5), E977-E986. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00183.2009>
- Dewal, R. S., Stanford, K. I. (2019). Effects of exercise on brown and beige adipocytes. *BBA Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1864, 71-78. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.04.013>
- Dulloo, A. G., Duret, C., Rohrer, D., Girardier, L., Mensi, N., Fathi, M., ... & Vandermander, J. (1999). Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 70(6), 1040-1045. <https://doi.org/10.1093/ajcn/70.6.1040>
- ENSANUT, Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-2019 (2018). Resultados nacionales, 1-268.
- Hankir, M. K., Bronisch, F., Hintschich, C., Krügel, U., Seyfried, F., & Fenske, W. K. (2015). Differential effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on brown and beige adipose tissue thermogenesis. *Metabolism*, 64(10), 1240-1249. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.06.010>
- Heeren, J., & Scheja, L. (2018). Brown adipose tissue and lipid metabolism: Current Opinion in Lipidology, 29(3), 180-185. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000504>
- Hibi, M, Oishi, S., Matsushita, M., Yoneshiro, T., Yamaguchi, T., Usui, C., ... & Saito, M. (2016). Brown adipose tissue is involved in diet-induced thermogenesis and whole-body fat utilization in healthy humans. *International Journal of Obesity*, 40(11), 1655-1661. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.124>
- Hibi, Masanobu, Takase, H., Iwasaki, M., Osaki, N., & Katsuragi, Y. (2018). Efficacy of tea catechin-rich beverages to reduce abdominal adiposity and metabolic syndrome risks in obese and overweight subjects: A pooled analysis of 6 human trials. *Nutrition Research*, 55, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.03.012>
- Ho, K. K. Y. (2018). Diet-induced thermogenesis: Fake friend or foe? *Journal of Endocrinology*, 238(3), R185-R191. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0240>
- Hoppela, E., Grönroos, T. J., Saarikko, A. M., Tervala, T. V., Kauhanen, S., Nuutila, P., ... & Hartiala, P. (2018). Fat Grafting Can Induce Browning of White Adipose Tissue: Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open, 6(6), e1804. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001804>
- Hruby, A., Manson, J. E., Qi, L., Malik, V. S., Rimm, E. B., Sun, Q., ... & Hu, F. B. (2016). Determinants and Consequences of Obesity. *American Journal of Public Health*, 106(9), 1656-1662. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303326>
- Hui, S., Liu, Y., Huang, L., Zheng, L., Zhou, M., Lang, H., ... & Mi, M. (2020). Resveratrol enhances brown adipose tissue activity and white adipose tissue browning in part by regulating bile acid metabolism via gut microbiota remodeling. *International Journal of Obesity*, 44(8), 1678-1690. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0566-y>
- Ivanova, Y., Blondin, D. P. (2021). Examining the benefits of cold exposure as a therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes. *J Appl Physiol*, 130, 1448-1459. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00934.2020>
- Jahansouz, C., Xu, H., Hertzfel, A. V., Kizy, S., Steen, K. A., Foncea, R., ... & Bernlohr, D. A. (2018). Partitioning of adipose lipid metabolism by altered expression and function of PPAR isoforms after bariatric surgery. *International Journal of Obesity*, 42(2), 139-146. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.197>
- Kawabata, F., Inoue, N., Masamoto, Y., Matsumura, S., Kimura, W., Kadowaki, M., ... & Fushiki, T. (2009). Non-Pungent Capsaicin Analogs (Capsinoids) Increase Metabolic Rate and Enhance Thermogenesis via Gastrointestinal TRPV1 in Mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 73(12), 2690-2697. <https://doi.org/10.1271/bbb.90555>
- Keuper, M., Jastroch, M. (2021). The good and the BAT of metabolic sex differences in thermogenic human adipose tissue. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 533: 111337. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111337>
- Kim, M., Goto, T., Yu, R., Uchida, K., Tominaga, M., Kano, Y., ... & Kawada, T. (2016). Fish oil intake induces UCP1 upregulation in brown and white adipose tissue via the sympathetic nervous system. *Scientific Reports*, 5(1), 18013. <https://doi.org/10.1038/srep18013>
- Kingma, B. R., Frijns, A. J., Schellen, L., & van Marken Lichtenbelt, W. D. (2014). Beyond the classic thermoneutral zone: Including thermal comfort. *Temperature*, 1(2), 142-149. <https://doi.org/10.4161/temp.29702>

- Krause, K. (2020). Novel Aspects of White Adipose Tissue Browning by Thyroid Hormones. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 128(06/07), 446-449. <https://doi.org/10.1055/a-1020-5354>
- Kuryłowicz, A., & Puzianowska-Kuźnicka, M. (2020). Induction of Adipose Tissue Browning as a Strategy to Combat Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6241. <https://doi.org/10.3390/ijms21176241>
- Kushner, R. F. (2018). Weight Loss Strategies for Treatment of Obesity: Lifestyle Management and Pharmacotherapy. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 61(2), 246-252. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.06.001>
- Lee, P., Swarbrick, M. M., & Ho, K. K. Y. (2013). Brown Adipose Tissue in Adult Humans: A Metabolic Renaissance. *Endocrine Reviews*, 34(3), 413-438. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1081>
- Lidell, M. E. (2018). Brown Adipose Tissue in Human Infants. En A. Pfeifer, M. Klingenspor, & S. Herzig (Eds.), *Brown Adipose Tissue* (Vol. 251, pp. 107-123). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/164_2018_118
- Liu, Z., Liao, W., Yin, X., Zheng, X., Li, Q., Zhang, H., ... & Feng, X. (2020). Resveratrol-induced brown fat-like phenotype in 3T3-L1 adipocytes partly via mTOR pathway. *Food & Nutrition Research*, 64(0). <https://doi.org/10.29219/fnr.v64.3656>
- Ludy, M.-J., Moore, G. E., & Mattes, R. D. (2012). The Effects of Capsaicin and Capsiate on Energy Balance: Critical Review and Meta-analyses of Studies in Humans. *Chemical Senses*, 37(2), 103-121. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjr100>
- Martin, A. R., Chung, S., & Koehler, K. (2020). Is Exercise a Match for Cold Exposure? Common Molecular Framework for Adipose Tissue Browning. *International Journal of Sports Medicine*, 41(07), 427-442. <https://doi.org/10.1055/a-1100-7118>
- Matsushita, M., Yoneshiro, T., Aita, S., Kameya, T., Sugie, H., & Saito, M. (2014). Impact of brown adipose tissue on body fatness and glucose metabolism in healthy humans. *International Journal of Obesity*, 38(6), 812-817. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.206>
- Mullur, R., Liu, Y.-Y., & Brent, G. A. (2014). Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiological Reviews*, 94(2), 355-382. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2013>
- Muzik, O., Mangner, T. J., Leonard, W. R., Kumar, A., Janisse, J., & Granneman, J. G. (2013). 150 PET Measurement of Blood Flow and Oxygen Consumption in Cold-Activated Human Brown Fat. *Journal of Nuclear Medicine*, 54(4), 523-531. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.111336>
- Obregon, M.-J. (2014). Adipose tissues and thyroid hormones. *Frontiers in Physiology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00479>
- OCDE (2017), "Obesity Update", OECD Publishing, Paris. <http://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf>.OMS, 2017. Nota descriptiva OMS, 2020. Nota descriptiva. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
- Ouellet, V., Labbé, S. M., Blondin, D. P., Phoenix, S., Guérin, B., Haman, F., ... & Carpentier, A. C. (2012). Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *Journal of Clinical Investigation*, 122(2), 545-552. <https://doi.org/10.1172/JCI60433>
- Pahlavani, M., Razafimanjato, F., Ramalingam, L., Kalupahana, N. S., Moussa, H., Scoggin, S., & Moustaid-Moussa, N. (2017). Eicosapentaenoic acid regulates brown adipose tissue metabolism in high-fat-fed mice and in clonal brown adipocytes. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 39, 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.08.012>
- Panteliou, E., & Miras, A. D. (2017). What is the role of bariatric surgery in the management of obesity? *Climacteric*, 20(2), 97-102. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1262638>
- Piaggi, P., Vinales, K. L., Basolo, A., Santini, F., & Krakoff, J. (2018). Energy expenditure in the etiology of human obesity: Spendthrift and thrifty metabolic phenotypes and energy-sensing mechanisms. *Journal of Endocrinol Investigation*, 41(1), 83-89. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0732-9>
- Piquer-García, I., Cereijo, R., Corral-Pérez, J., Pellitero, S., Martínez, E., Taxerås, S. D., ... & Sánchez-Infantes, D. (2020). Use of Thermography to Estimate Brown Fat Activation After a Cooling Protocol in Patients with Severe Obesity That Underwent Bariatric Surgery. *Obesity Surgery*, 30(6), 2375-2381. <https://doi.org/10.1007/s00438-020-04500-0>

- doi.org/10.1007/s11695-020-04502-7
- Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2014). What We Talk About When We Talk About Fat. *Cell*, 156(1-2), 20-44. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.012>
- Saito, Masayuki, Matsushita, M., Yoneshiro, T., & Okamatsu-Ogura, Y. (2020). Brown Adipose Tissue, Diet-Induced Thermogenesis, and Thermogenic Food Ingredients: From Mice to Men. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 222. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00222>
- Sun, L., Camps, S. G., Goh, H. J., Govindharajulu, P., Schaefferkoetter, J. D., Townsend, D. W., ... & Leow, M. K.-S. (2018). Capsinoids activate brown adipose tissue (BAT) with increased energy expenditure associated with subthreshold 18-fluorine fluorodeoxyglucose uptake in BAT-positive humans confirmed by positron emission tomography scan. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 107(1), 62-70. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqx025>
- Tan, C. L., & Knight, Z. A. (2018). Regulation of Body Temperature by the Nervous System. *Neuron*, 98(1), 31-48. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.022>
- Tarabra, E., Nouws, J., Vash-Margita, A., Nadzam, G. S., Goldberg, R., Van Name, M., ... & Caprio, S. (2020). The omentum of obese girls harbors small adipocytes and browning transcripts. *JCI Insight*, 5(6), e135448. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.135448>
- Thyagarajan, B., & Foster, M. T. (2017). Being of white adipose tissue as a therapeutic strategy for weight loss in humans. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 31(2). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0016>
- van Baak, M. A. (2008). Meal-induced activation of the sympathetic nervous system and its cardiovascular and thermogenic effects in man. *Physiology & Behavior*, 94(2), 178-186. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.12.020>
- Vidal, P., & Stanford, K. I. (2020). Exercise-Induced Adaptations to Adipose Tissue Thermogenesis. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 12.
- Vriens, J., Nilius, B., & Voets, T. (2014). Peripheral thermosensation in mammals. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(9), 573-589. <https://doi.org/10.1038/nrn3784>
- White, J. D., Dewal, R. S., & Stanford, K. I. (2019). The beneficial effects of brown adipose tissue transplantation. *Molecular Aspects of Medicine*, 68, 74-81. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.06.004>
- Xu, Z., You, W., Zhou, Y., Chen, W., Wang, Y., & Shan, T. (2019). Cold-induced lipid dynamics and transcriptional programs in white adipose tissue. *BMC Biology*, 17(1), 74. <https://doi.org/10.1186/s12915-019-0693-x>
- Xu, K., Xie, R., Lin, X., Jia, J., Zeng, N., Li, W., ... & Du, T. (2020). Brown Adipose Tissue: A Potential Site for Islet Transplantation. *Transplantation*, 104(10), 2059-2064. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003322>
- Yau, W. W., & Yen, P. M. (2020). Thermogenesis in Adipose Tissue Activated by Thyroid Hormone. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8), 3020. <https://doi.org/10.3390/ijms21083020>
- Yoneshiro, T., Aita, S., Matsushita, M., Okamatsu-Ogura, Y., Kameya, T., Kawai, Y., ... & Saito, M. (2011). Age-Related Decrease in Cold-Activated Brown Adipose Tissue and Accumulation of Body Fat in Healthy Humans. *Obesity*, 19(9), 1755-1760. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.125>
- Yoneshiro, T., Matsushita, M., Hibi, M., Tone, H., Takeshita, M., Yasunaga, K., ... & Saito, M. (2017). Tea catechin and caffeine activate brown adipose tissue and increase cold-induced thermogenic capacity in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 105(4), 873-881. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.144972>
- Zingaretti, M. C., Crosta, F., Vitali, A., Guerrieri, M., Frontini, A., Cannon, B., ... & Cinti, S. (2009). The presence of UCP1 demonstrates that metabolically active adipose tissue in the neck of adult humans truly represents brown adipose tissue. *The FASEB Journal*, 23(9), 3113-3120. <https://doi.org/10.1096/fj.09-133546>
- Zwick, R. K., Guerrero-Juarez, C. F., Horsley, V., & Plikus, M. V. (2018). Anatomical, Physiological, and Functional Diversity of Adipose Tissue. *Cell Metabolism*, 27(1), 68-83. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.12.002>

