



# Role of white, brown and perivascular adipose tissues in the vascular complications associates to obesity

**Title in Spanish:** *Papel del tejido adiposo blanco, marrón y perivascular en las complicaciones vasculares asociadas a la obesidad*

Manuel Román Benito de las Heras<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid; Instituto de Salud del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid; CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

**ABSTRACT:** Obesity is a worldwide epidemic. It represents a public health alarm associated to several metabolic diseases such as type 2 diabetes, dyslipidemia, systolic hypertension, fatty liver, gastrointestinal cancer and neurodegenerative diseases as Alzheimer disease. Some of them involve high cardiovascular disease risk and damage. The adipose organ is composed by two different kinds of adipose tissues differing in morphology, distribution, genes and function. The white adipose tissue is mainly involved in lipid storage while the brown adipose tissue participates in the adaptive thermogenesis. Both of them secrete specific adipokines such as leptin, adiponectin or resistin and also adipocytokines such as TNF $\alpha$  or Interleukins 6 and 1 $\beta$  that trigger a local inflammatory process associated with a primary insulin resistance in the adipose tissues and a vascular effect through prothrombotic molecules such as Angiotensin II or PAI-I. The activation of the brown adipose tissue confers an obesity resistance. Conversely, the loss of functional brown adipose tissue confers an obesity prone in mice and humans. In conclusion, the loss in brown adipose tissue and the adaptative thermogenesis it is of particular relevance in most of the human population.

**RESUMEN:** La obesidad es en la actualidad una epidemia mundial. La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública no sólo por el aumento de la estigmatización social, el problema económico que supone o el fallo en la calidad de vida, sino también por el riesgo asociado que presentan dichos pacientes a desarrollar otras patologías como la diabetes tipo 2, dislipidemias, hígado graso, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedades óseas y con frecuencia algunos tipos de cánceres especialmente digestivos, algunas de las cuales conllevan un riesgo cardiovascular elevado. En mamíferos el tejido adiposo está compuesto al menos por dos tipos muy distintas de grasas como son el tejido adiposo blanco (TAB) y el tejido adiposo marrón o pardo (TAM) que presentan diferencias en cuanto a su morfología, distribución, genes y función. El tejido adiposo blanco es el principal reservorio de energía y libera un gran número de hormonas y citoquinas que modulan el metabolismo del organismo y la resistencia a la insulina. Algunas de estas moléculas están implicadas en la regulación del peso corporal (leptina, adiponectina), en la respuesta inflamatoria generada localmente en una situación de obesidad (TNF- $\alpha$ , interleukina-6 e IL-1 $\beta$ ), en la función vascular (Angiotensina II y PAI-1) o reproductora (estrógenos, entre otras). El tejido adiposo marrón está formado por adipocitos marrones y células progenitoras de adipocitos. La activación del tejido adiposo marrón reduce la adiposidad y protege frente a la obesidad. Por el contrario, la pérdida de la masa del tejido adiposo marrón, confiere susceptibilidad a desarrollar obesidad en ratones y en humanos.

\*Corresponding Author: benito@farm.ucm.es

Received: May 1, 2016 Accepted: July 1, 2016

An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 64-75

Language of Manuscript: Spanish

## 1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica de origen multifactorial cuya prevalencia ha aumentado de forma considerable en los países desarrollados en las últimas décadas, siendo en la actualidad una epidemia mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera obesos a aquellas personas que tengan un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m<sup>2</sup> y ha estimado

que en el 2015 habrá 2300 millones de adultos con sobrepeso y 700 millones de obesos. Además está aumentando de forma preocupante la obesidad infantil y así en 2010, alrededor de 40 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso. La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública, no sólo por el aumento de la estigmatización social, el problema económico que supone o el fallo en la calidad de vida, sino también por el riesgo asociado que presentan dichos pacientes a

desarrollar otras patologías como la diabetes tipo 2 (1), dislipidemias, hígado graso, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedades óseas y con frecuencia algunos tipos de cánceres especialmente digestivos. Esto ocurre, al menos en parte, como resultado de la resistencia a la insulina inducida por la obesidad y el hecho de que el tejido adiposo no sólo sirve como reservorio de energía sino como un órgano endocrino secretor de hormonas, citoquinas y proteínas que afectan a la funcionalidad de las células y tejidos a lo largo de todo el organismo (2).

La obesidad se acompaña de un riesgo cardiovascular elevado por la coexistencia de otros factores de riesgo, particularmente dislipemia, hipertensión, insulinoresistencia y diabetes. De hecho, estos factores de riesgo están íntimamente ligados a un exceso de tejido adiposo, y más específicamente a una particular distribución corporal del mismo. Esta forma de distribución de la grasa en el obeso sí está claramente relacionada de manera independiente con la morbimortalidad cardiovascular a través de un síndrome metabólico aterogénico. Éste es el motivo por el que adquiere especial trascendencia clínica la medida, no sólo de la cuantía total de la grasa corporal, sino de su distribución, habida cuenta que tal distribución tiene más impacto en el riesgo cardiovascular que la obesidad por sí misma.

Una de las alteraciones metabólicas más deletéreas de la obesidad es la dislipemia que con frecuencia la acompaña y resulta altamente aterogénica. Su patrón fenotípico habitual es la hipertrigliceridemia preprandial, la hiperlipemia postprandial sin elevación de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), el aumento real en la producción de partículas densas y pequeñas de lipoproteínas de baja densidad (LDL), así como la baja producción de colesterol HDL. En mamíferos el tejido adiposo está compuesto al menos por dos tipos muy distintas como son el tejido adiposo blanco (TAB) y el tejido adiposo marrón o pardo (TAM) que presentan diferencias en cuanto a su morfología, distribución, genes y función. El tejido adiposo blanco es el principal reservorio de energía y libera un gran número de hormonas y citoquinas que modulan el metabolismo del organismo y la resistencia a la insulina. El desarrollo de la obesidad no sólo depende del balance entre la ingesta y el gasto energético sino también del balance entre el tejido adiposo blanco, como principal reservorio energético, y el tejido adiposo marrón, especializado en el gasto energético en forma de termogénesis a través de la proteína mitocondrial desacoplante 1 (UCP-1). Además el TAM podría afectar al metabolismo del organismo y alterar la sensibilidad a la insulina al igual que modificar la susceptibilidad a desarrollar obesidad (3-7).

## 2. TEJIDO ADIPOSO BLANCO

### 2.1. *Morfología y distribución del tejido adiposo blanco. Implicación en el riesgo cardiovascular*

El adipocito del TAB tiene una forma variable, aunque clásicamente es esférica de tamaño entre 25-200 µm. Además, tiene un núcleo periférico y plano y un citoplasma delgado que contiene una única gota lipídica grande que ocupa el 90 % del volumen. Presenta escasas mitocondrias y un pequeño retículo endoplásmico liso y rugoso. TAB se compone de los adipocitos que se mantienen unidos por un tejido conectivo laxo que está adecuadamente vascularizado e innervado. Además de los adipocitos, TAB contiene macrófagos, leucocitos, fibroblastos, adipocitos, las células progenitoras y células endoteliales. La presencia de los fibroblastos, los macrófagos, y otros leucocitos, junto con los adipocitos, da cuenta de la gran variedad de proteínas que son secretadas por TAB bajo condiciones variables. El tejido adiposo blanco está distribuido a lo largo de todo el organismo y tiene diferentes compartimentos que varían en cuanto al tamaño celular del adipocito a la actividad metabólica y a su papel potencial en la resistencia a la insulina y otras complicaciones vasculares asociadas a la obesidad. En humanos, se diferencian dos depósitos principales de tejido adiposo blanco: el depósito subcutáneo correspondiente al tejido adiposo que se localiza bajo la piel, y el depósito visceral. Hay dos tipos de tejido adiposo visceral: el mesentérico y el omental. El primero se encuentra envolviendo al intestino, el segundo se extiende desde la parte inferior del estómago, recubriendo el abdomen y es el que normalmente se emplea en el estudio de la grasa visceral. El tejido adiposo visceral y el subcutáneo presentan numerosas diferencias anatómicas, celulares y moleculares; por ejemplo, la irrigación de ambos tejidos es diferente, y los niveles de RNA mensajero (mRNA) de leptina en el tejido adiposo subcutáneo están incrementados respecto del visceral. Estos tejidos también son diferentes en cuanto a la capacidad de movilización de ácidos grasos, la grasa omental es más sensible a los efectos lipolíticos de las catecolaminas y menos sensible a los efectos antilipolíticos de la insulina; por tanto, este tejido tiene una mayor capacidad de movilización de ácidos grasos que el depósito subcutáneo. Adicionalmente hay descritas numerosas diferencias entre el tejido adiposo visceral y subcutáneo referentes a la secreción de adipocinas. En este sentido, una obesidad periférica se caracteriza por una acumulación de tejido adiposo subcutáneo y es más frecuente en mujeres. Este tipo de obesidad no se ha asociado a un mayor riesgo de sufrir patologías asociadas. Sin embargo, la obesidad central o abdominal es más frecuente en hombres y consiste en una acumulación de tejido adiposo visceral. Este tipo de obesidad se ha asociado, mediante estudios epidemiológicos, con un mayor riesgo de sufrir enfermedades tales como resistencia a la insulina,

diabetes de tipo II e hipertensión, aumentando considerablemente el riesgo cardiovascular (8-11).

### 2.2. *El tejido adiposo blanco como reservorio de energía*

En primer lugar, el tejido adiposo blanco es un órgano que constituye el mayor reservorio energético del organismo (12). La energía es almacenada en los adipocitos en forma de triglicéridos. La principal fuente de triglicéridos procede de los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) circulantes. En los humanos, el almacenamiento de los ácidos grasos en el tejido adiposo depende prácticamente de la liberación de los mismos desde las lipoproteínas por acción de la lipoproteína lipasa (LPL). Tal es el protagonismo de esta enzima en el metabolismo lipídico, que se describe una acción proaterogénica de la LPL, expresada por el macrófago, y una acción antiaterogénica de la LPL, expresada en el tejido adiposo y músculo. Por tanto, esta enzima estaría implicada en las alteraciones lipídicas de la obesidad. Su actividad aumenta en el período postprandial y se inhibe en el ayuno y está incrementada en el tejido adiposo tanto de humanos como de animales de experimentación obesos. Sin embargo, la capacidad de respuesta de la LPL a la insulina y a la alimentación en pacientes obesos está disminuida (13,14).

Otro de los procesos metabólicos que se producen en el tejido adiposo es la lipólisis, donde los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo son hidrolizados a ácidos grasos y glicerol. El paso limitante de la lipólisis está controlado por la lipasa sensible a hormonas (HSL). Dicha hormona presenta una intensa regulación. Así, la activación de los receptores  $\beta$  adrenérgicos produce un aumento de los niveles intracelulares de AMPc y estimula la fosforilación activadora (P-Ser 552), catalizada por la proteína quinasa activada por AMPc (PKA) de la HSL. Sin embargo, la activación de los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos, favorece la reducción de los niveles intracelulares de AMPc, produciendo una menor activación de PKA y por tanto, de HSL. Así, las catecolaminas tienen un efecto dual sobre la lipólisis, y su efecto neto depende del balance entre los receptores  $\alpha_2$  y  $\beta$  adrenérgicos (15,16).

Otra de las hormonas inhibitoras de la lipólisis, es la insulina, que induce la activación de PI3K y de la fosfodiesterasa III, que a su vez produce la inactivación de AMPc. En adipocitos de pacientes obesos, la lipólisis basal está aumentada y falla la lipólisis estimulada por catecolamina además de existir un descenso en la expresión de HSL. Se ha descrito que alteraciones en la lipólisis inducidas por catecolaminas puede tener un papel importante en el desarrollo de la obesidad en humanos, así como sus complicaciones metabólicas y vasculares asociadas. La capacidad lipolítica parece tener un componente hereditario, aunque también puede verse afectada por el propio sobrepeso y por el grado de actividad física. Asimismo, se ha descrito defectos de la HSL en familias de obesos y polimorfismos de los genes para HSL y para los receptores adrenérgicos

$\beta_2$  y  $\beta_3$  en asociación a la obesidad humana. Los adipocitos de pacientes obesos se caracterizan por presentar niveles altos de receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  y un ratio elevado de receptores adrenérgicos  $\alpha_2/\beta$ . Además, en modelos animales se ha demostrado una correlación positiva entre el grado de obesidad y el ratio de receptores adrenérgicos  $\alpha_2/\beta$ .

### 2.3. *El tejido adiposo blanco como órgano endocrino*

El tejido adiposo blanco no sólo es un órgano de reservorio de energía sino también un órgano secretor de ciertas moléculas que tienen una acción endocrina, paracrina y autocrina. Algunas de estas moléculas secretadas por los adipocitos están implicadas en la regulación del peso corporal (leptina, adiponectina), en la respuesta inflamatoria generada localmente en una situación de obesidad (TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ ), en la función vascular (Ang II y PAI-1) o reproductora (estrógenos, entre otras).

La leptina es una hormona secretada principalmente por los adipocitos teniendo un papel relevante en la regulación del peso corporal a través de sus efectos centrales, sobre el apetito y periféricos, sobre el gasto energético. La concentración de leptina circulante disminuye en condiciones de ayuno o restricción calórica y aumenta en respuesta a la ingesta, principalmente en respuesta a glucosa. Sin embargo, la gran mayoría de pacientes obesos presentan concentraciones elevadas de leptina y están aumentados en relación al grado de adiposidad y de hiperinsulinemia, lo que ha llevado al concepto de leptinorresistencia. Esta hiperleptinemia se ha involucrado en la insulinoresistencia del obeso a través de alteraciones en la fosforilación del receptor de la insulina (17).

Otra de las hormonas secretadas por los adipocitos que participa en el control de la ingesta es la adiponectina (Acpr30/AdipoQ). Es una adipocitoquina implicada en la regulación del metabolismo energético del organismo, ya que estimula la oxidación de ácidos grasos, reduce los triglicéridos plasmáticos y mejora el metabolismo de la glucosa mediante un aumento de la sensibilidad a la insulina. En diversos estudios, se ha observado hipoadiponectinemia en pacientes con obesidad, diabetes mellitus y arteriopatía coronaria. Además de sus propiedades antiaterogénicas, la adiponectina posee un efecto antiaterogénico y también tiene una relación inversa con otros factores de riesgo como la presión arterial, el colesterol total y las LDL. Los estudios transversales de población muestran que concentraciones bajas de adiponectina están relacionadas con un aumento del perfil de riesgo metabólico y cardiovascular.

Recientemente, se ha identificado una nueva molécula, la resistina, secretada por los adipocitos maduros y que podría ser el nexo de unión entre la obesidad y el desarrollo de resistencia a la insulina. En roedores parece estar clara su implicación en la resistencia a la insulina. Sus niveles circulantes se

incrementan durante la obesidad, su bloqueo mejora la homeostasis de la glucosa y su administración ejerce un efecto negativo sobre los tejidos diana de la insulina. En humanos, sin embargo, el papel de la resistina no está ni mucho menos esclarecido, y los trabajos publicados son bastante contradictorios. Parece que esta hormona podría ejercer algún papel en la respuesta inflamatoria debido a su mayoritaria expresión en células mononucleares. Se requieren, por tanto, nuevos estudios para determinar el papel de esta molécula tanto en la obesidad como en la resistencia a la insulina (18).

Diversas citoquinas proinflamatorias son secretadas por distintos tipos celulares incluidos los adipocitos. Tienen una acción paracrina o autocrina en el propio tejido y participan en la respuesta inflamatoria local que se produce en los adipocitos de pacientes obesos. Se ha descrito que los niveles de TNF- $\alpha$  en el adipocito están correlacionados positivamente con el tamaño de los depósitos adiposos. Además, la expresión del RNA mensajero del TNF- $\alpha$  está aumentada en el tejido adiposo de distintos modelos murinos de obesidad y diabetes y de pacientes obesos, relacionándose dicho aumento con el desarrollo de resistencia a la insulina. Por un lado, el TNF- $\alpha$  activa la lipólisis e inhibe los niveles de LPL y GLUT-4 como un mecanismo que trata de reducir el tamaño excesivo de los depósitos grasos. Sin embargo, los niveles altos de TNF- $\alpha$  en el tejido adiposo podría deberse a alguna de las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad como es la resistencia a la insulina. Así, el TNF- $\alpha$  aumenta los niveles de ácidos grasos libres, reduciendo la sensibilidad a insulina, y tiene un efecto inhibitorio directo en la acción de la insulina en el hígado, incrementando la producción de glucosa hepática. Sin embargo, las acciones biológicas del TNF- $\alpha$  podría estar influenciadas por la expresión de dos receptores: p60 TNFR (TNF-R1) y p80 TNFR (TNF-R2). La expresión de TNF-R1 está positivamente correlacionada con el índice de masa corporal y el tamaño de los adipocitos, mientras que la expresión de TNF-R2 muestra asociaciones positivas con la concentración circulante de insulina y triglicéridos. Así, interfiriendo la vía de señalización del TNF- $\alpha$  se protege la resistencia a la insulina inducida por obesidad. La neutralización del TNF- $\alpha$  usando un anticuerpo monoclonal reduce los niveles de glucosa del modelo murino diabético KKAy y mejora el control glicémico en pacientes con diabetes tipo 2. Del mismo modo, el tratamiento con un anticuerpo anti-TNF- $\alpha$  durante seis semanas redujo la hiperglucemia en el ayuno, la intolerancia a la glucosa y mejoró la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo blanco visceral, principalmente en el compartimento gonadal, del ratón BATIRKO de 52 semanas, que presenta un aumento de la adiposidad asociado a una lipoatrofia marrón severa. En este modelo, el tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  redujo la activación de NF- $\kappa$ B en ambos tejidos adiposos, y la expresión de moléculas controladas por dicho factor de transcripción tanto en el tejido adiposo blanco gonadal, en el tejido adiposo marrón así como en

la aorta. Además, las alteraciones vasculares, como la resistencia a la insulina vascular, y disfunción vascular fueron revertidas por el tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ .

El angiotensinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) son moléculas secretadas también por los adipocitos y cuya expresión génica está aumentada en situaciones de obesidad, teniendo un efecto deletéreo sobre la función vascular. Además, otro componente del sistema renina-angiotensina que también tiene el adipocito es la angiotensina II, que posee un efecto estimulante sobre la diferenciación del tejido adiposo y tiene su implicación en la regulación de la adiposidad debido a sus acciones lipogénicas. En relación a la secreción de PAI-1 por el tejido adiposo, se ha observado una mayor producción en la grasa visceral que en la grasa subcutánea. En este sentido, los niveles de PAI-1 estaban aumentados en la obesidad central relacionándose con las alteraciones vasculares asociados a la misma.

#### *2.4. Papel del tejido adiposo blanco en la inflamación generada en la obesidad y en las alteraciones vasculares asociadas*

En una situación de obesidad asociada a una resistencia a la insulina, tanto el exceso de dieta como la propia obesidad producen una acumulación de lípidos en los adipocitos, iniciándose un estrés en la célula y la activación de la vía de las JNK y del factor nuclear de transcripción  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). (19,20). Estas vías de señalización inflamatorias regulan la fosforilación de proteínas y distintos eventos celulares transcripcionales que conducen a un aumento por parte del adipocito en la producción de moléculas proinflamatorias, incluidas el TNF- $\alpha$ , IL-6, leptina y resistina, de quimioquinas tales como la proteína quimioattractante de monocitos (MCP-1), y de otros mediadores proaterogénicos, como por ejemplo PAI-1. Moléculas de adhesión endotelial (ej.: ICAM-1 y VCAM-1), y moléculas quimioattractantes (ej.: CCX) se unen a integrinas y receptores de quimioquinas (CCR), respectivamente, y favorecen el reclutamiento de monocitos y otras células inflamatorias al tejido adiposo. Los monocitos una vez en el interior se diferencian a macrófagos y amplifican la respuesta inflamatoria produciendo muchas de las mismas citoquinas y quimioquinas inflamatorias mencionadas previamente (**Figura 1**).

Un número reciente de artículos han sugerido también que los linfocitos T podrían desempeñar un papel importante en la producción de citoquinas proinflamatorias y en el reclutamiento de macrófagos al tejido adiposo en obesos. Al igual que los monocitos, las células T que circulan a través del organismo, infiltran los tejidos periféricos en respuesta a las señales de quimioquinas y citoquinas (21). El infiltrado de linfocitos precede a la población de monocitos en respuesta a dieta grasa y podría proporcionar mediadores proinflamatorios que promueven el reclutamiento y la activación de macrófagos (**Figura 1**). Los linfocitos T citotóxicos del linaje CD8 están muy enriquecidos en el tejido adiposo

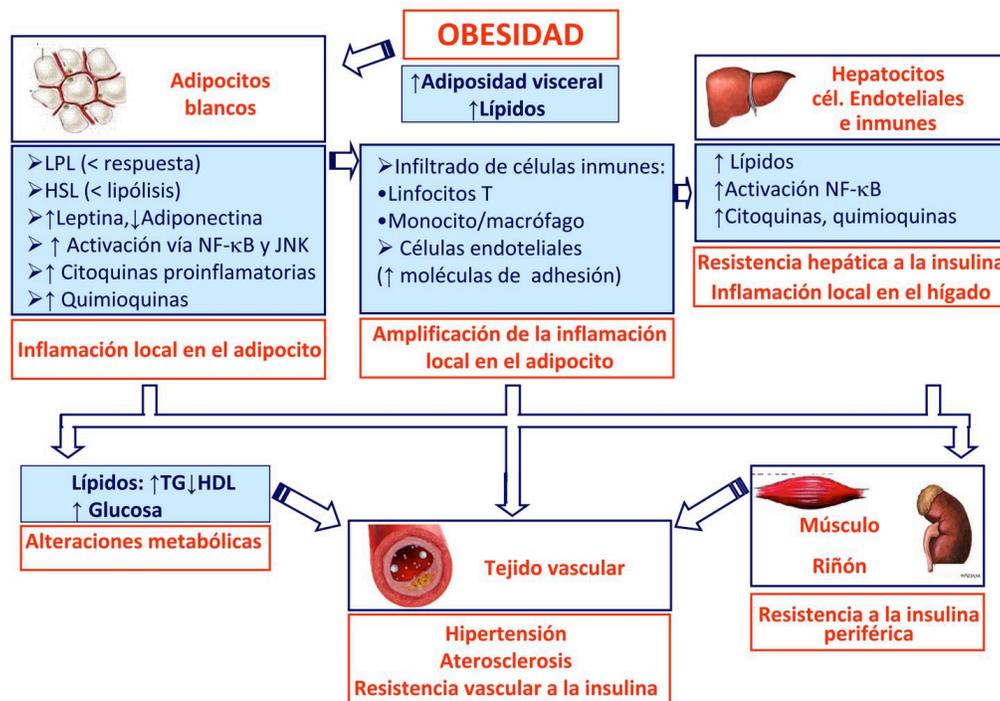
de ratones sometidos a dieta grasa, resultando consistente con el aumento significativo de células CD8 en pacientes obesos. Así, ratones deficientes en CD8 fueron parcialmente resistentes a desarrollar obesidad inducida por dieta rica en grasas, mientras que la transferencia de células CD8 agravaba la inflamación del tejido adiposo (22-24).

Además de los propios adipocitos y las células inflamatorias, otros tipos celulares podría participar en dicha respuesta inflamatoria. Así, el tejido adiposo está vascularizado, con múltiples capilares en contacto con cada adipocito. En este sentido, para la expansión de la grasa, la microcirculación podría desempeñar un papel clave en la inflamación del tejido adiposo. Así, en un endotelio normal que es antiadherente, los leucocitos no se adhieren, mientras que después de la administración de dieta rica en grasas se ha demostrado que dicho endotelio expresa moléculas de adhesión. Las células endoteliales del tejido adiposo podrían aumentar la expresión de proteínas de adhesión, como ICAM-1, VCAM-1, E-selectina o P-selectina en respuesta a un aumento de la adiposidad y favorecer así la adhesión de células inflamatorias como linfocitos T y monocitos.

El aumento de la adiposidad no sólo activa la respuesta inflamatoria en el adipocito sino también a través de la vía portal en el hígado (**Figura 1**). Esto sugiere que la acumulación lipídica en los hepatocitos o esteatosis podría inducir una respuesta inflamatoria subaguda en el

hígado, que es similar a la inflamación en el tejido adiposo que sigue a la acumulación lipídica en el adipocito. Las moléculas proinflamatorias producidas en la grasa abdominal a través de la circulación portal podrían ser las responsables del inicio de la inflamación hepática. Además en el propio hepatocito graso se produce la activación de NF- $\kappa$ B y un aumento de la expresión de citoquinas, incluidas el TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ .

Las citoquinas proinflamatorias participan en el desarrollo de la resistencia a la insulina y activan a los macrófagos hepáticos residentes llamadas células Kupffer. El hígado está densamente poblado por células Kupffer que representan aproximadamente el 5 % del total de las células. En la obesidad con el aumento de la adiposidad no aumenta el número de células Kupffer sino su activación (25). En el hígado, al igual que en el tejido adiposo hay distintos tipos de células que participan en el inflamación y en la resistencia a la insulina a nivel local del hepatocito como son las células inmunes y las células endoteliales. Por tanto, los mediadores proinflamatorios y proaterogénicos que son producidos por el tejido adiposo y el hígado y asociados a las células inmunes generan una inflamación sistémica que produce resistencia a la insulina en el músculo esquelético y otros tejidos periféricos. En el tejido vascular, además de producir resistencia a la insulina vascular, podrían contribuir a iniciar el proceso aterogénico (**Figura 1**) (26).



**Figura 1. Contribución del tejido adiposo blanco en la obesidad y las complicaciones metabólicas y vasculares asociadas.** En una situación de obesidad se produce una acumulación de lípidos en los adipocitos, iniciándose un estrés en la célula y la activación de la vía de las JNK y del NF- $\kappa$ B, generándose una inflamación local en el adipocito blanco. Ésta puede exportarse a través de la vía portal al hígado y finalmente, a otros tejidos periféricos, como el territorio vascular donde podría producir aterosclerosis, hipertensión y resistencia vascular a la insulina.

### 3. TEJIDO ADIPOSO MARRÓN

#### 3.1. *Morfología y distribución del tejido adiposo marrón (TAM)*

El tejido adiposo marrón está formado por adipocitos marrones y células progenitoras de adipocitos. Así, el adipocito marrón tiene una forma poligonal con un núcleo oval y centrado en un citoplasma grande que contiene múltiples y pequeñas gotas lipídicas. Posee un gran número de mitocondrias y un retículo endoplasmático poco desarrollado. Además, se encuentra altamente vascularizado e inervado. Originalmente, se pensó que el TAM estaba presente en los seres humanos sólo durante el período neonatal. Sin embargo, datos recientes han demostrado que los adultos conservan algunos depósitos metabólicamente activos de TAM que responden al frío y a la activación simpática del sistema nervioso. Dichos depósitos son UCP-1 positivos y son detectados por tomografía por emisión de positrones (PET).

Actualmente, en humanos, el tejido adiposo marrón se ha descrito que está localizado en depósitos de la región cervical, supraclavicular, paravertebral, mediastinal, para-aórtica y suprarrenal. Además, también se han localizado pequeños grupos de adipocitos marrones en el interior del músculo esquelético en adultos humanos.

Por otro lado, recientes datos han mostrado que los adipocitos marrones encontrados en el interior de otros depósitos de tejido adiposo blanco no son derivados del linaje myf5, como son los clásicos adipocitos marrones del tejido interescapular de los roedores, y se denominan células beige. Dichas células son positivas para UCP-1, con alta capacidad respiratoria, con características de tejido adiposo blanco y marrón y con una alta sensibilidad a la hormona polipeptídica irisina. En este sentido, se habría mostrado previamente que la irisina secretada por el músculo esquelético y que se incrementa con el ejercicio, induce la “marronización” del tejido adiposo blanco subcutáneo. Sin embargo, esta proteína tiene poco efecto en los clásicos adipocitos marrones aislados del depósito interescapular. Todo ello, sugiere que la respuesta a la irisina podría ser una característica selectiva de las células beige localizadas en el interior de los depósitos de tejido adiposo blanco subcutáneo.

El tejido adiposo marrón además de estar implicado en la termogénesis, recientes estudios han demostrado que pudiera estar implicado en la liberación de triglicéridos y en la utilización de glucosa, además de servir como fuente de adipoquinas y poseer distinta función inflamatoria comparada con el tejido adiposo blanco.

#### 3.2. *Relación del tejido adiposo marrón con la obesidad y sus complicaciones vasculares y metabólicas*

La activación del tejido adiposo marrón reduce la adiposidad y protege al ratón de la obesidad inducida por la dieta rica en grasas. Así, la pérdida de la masa del tejido adiposo marrón, como puede ser una lipoatrofia marrón severa por una delección del receptor de la

insulina en ese tejido, o la pérdida de UCP-1 confiere susceptibilidad a desarrollar obesidad en ratones (27). En los últimos años, se ha descrito que la cantidad de TAM estaba inversamente correlacionada con el índice de masa corporal en humanos, especialmente en personas de avanzada edad. Además, se ha demostrado recientemente que el tejido adiposo marrón podría proteger frente a múltiples enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Así, individuos con depósitos de TAM más pequeños son más susceptibles a acumular tejido adiposo blanco y aumentar su peso corporal y tener un mayor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas y vasculares asociadas a dicha obesidad.

#### 3.3. *Tejido adiposo marrón y la termogénesis*

Una de las principales funciones del tejido adiposo marrón es la activación de la termogénesis a través de la activación de la proteína desacoplante 1 (UCP-1), generando calor a partir de los ácidos grasos (28). En la termogénesis, el tejido adiposo marrón utiliza, en primer lugar, los lípidos almacenados como sustrato para generar calor. Esta fase temprana de la termogénesis corresponde con la liberación de norepinefrina del sistema nervioso simpático activando la liberación de ácidos grasos de las gotas de triglicéridos. Algunos de estos ácidos grasos activan a UCP-1. Los ácidos grasos remanentes son importados a la mitocondria y allí se realiza la termogénesis con la disipación de energía en forma de calor debido a la acción de UCP-1. Como el tejido adiposo marrón es un pequeño porcentaje del total del peso corporal, para mantener una termogénesis sostenida es necesario importar y quemar triglicéridos circulantes (29).

#### 3.4. *Tejido adiposo marrón y metabolismo lipídico y glucídico*

El tejido adiposo marrón, además de estar implicado en la termogénesis, recientes trabajos han demostrado que podría tener un papel destacado en el metabolismo lipídico y glucídico (Figura 2) (30). En primer lugar, el tejido adiposo marrón podría estar implicado en la eliminación de triglicéridos. Así, las lipoproteínas ricas en triacilglicéridos (TAG) transportan lípidos en la circulación, donde una porción de los ácidos grasos puede ser liberada por la LPL. Otros órganos periféricos, como el tejido adiposo blanco y el músculo esquelético captan ácidos grasos, mientras que las partículas remanentes ricas en colesterol son eliminadas por el hígado. Además, niveles elevados de triglicéridos y de partículas remanentes ricas en colesterol, como ocurre en la dislipidemia diabética, representan factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares. Se ha descrito que el aumento de la actividad del tejido adiposo marrón por exposiciones cortas al frío podría controlar el metabolismo de las TRL en ratón, regulando la eliminación de dichas lipoproteínas y el exceso de lípidos circulantes y así disminuyendo los niveles de triacilglicéridos y aumentando ligeramente los niveles de HDL (Figura 2). Así, los ácidos grasos son

eficientemente introducidos en el propio tejido adiposo marrón debido a un programa metabólico que empuja a las TRL a una captación muy eficiente de los ácidos grasos. Este proceso asociado con un aumento de la expresión de VEGF, conduce a un incremento de la permeabilidad para las lipoproteínas, permitiendo que los triglicéridos salgan de los capilares. La activación del tejido adiposo marrón por norepinefrina no sólo activa la liberación de los ácidos grasos de los triglicéridos dentro del propio tejido adiposo marrón junto con una mayor producción de VEGF, también aumenta la expresión de la LPL. Por tanto, LPL degrada los triglicéridos y permite que los ácidos grasos puedan estar disponibles a través de transportadores de membrana plasmática como el CD36. Además, se ha demostrado en humanos que la activación del TAM por exposición al frío, incrementa su metabolismo oxidativo, reduciendo el contenido de triacilglicéridos y contribuyendo de forma decisiva al gasto energético. Por tanto, la activación de TAM sería capaz de corregir las hiperlipidemias y mejorar los efectos deletéreos de la obesidad y la dislipidemia como pueden ser la resistencia a la insulina o el proceso aterogénico. Recientemente, se ha descrito que el tejido adiposo epicárdico (TAE) podría ser un depósito de tejido adiposo marrón activo que es capaz de modificar los niveles de lípidos circulantes alterados, aumentado así los niveles de HDL y disminuyendo los niveles de triglicéridos.

Por otro lado, también se ha descrito que el tejido adiposo marrón, podría también estar regulando el metabolismo glucídico. Dicho tejido tiene una alta captación de glucosa debido probablemente a una intensa combustión de glucosa en la mitocondria, más que por acción de la insulina. La mitocondria del tejido marrón utiliza el piruvato para la combustión siempre que UCP-1 esté activo por los ácidos grasos. Asimismo, los transportadores de glucosa, GLUT-1 y GLUT-4, podrían estar implicados en la captación de glucosa por parte del TAM ya que la actividad y expresión de ambos transportadores está aumentada tanto por frío como por norepinefrina.

### 3.5. Tejido adiposo marrón como órgano endocrino.

El tejido adiposo marrón es un órgano endocrino al igual que el tejido adiposo blanco. Secreta distintas citoquinas, hormonas y otros factores, como TNF- $\alpha$ , adiponectina y leptina al igual que el tejido adiposo blanco. Sin embargo, hay un gran número de moléculas que son exclusivamente secretadas por el tejido adiposo marrón, las llamadas BAToquinas (adipoquinas derivadas de TAM). Muchas de estas BAToquinas, incluida el factor de crecimiento

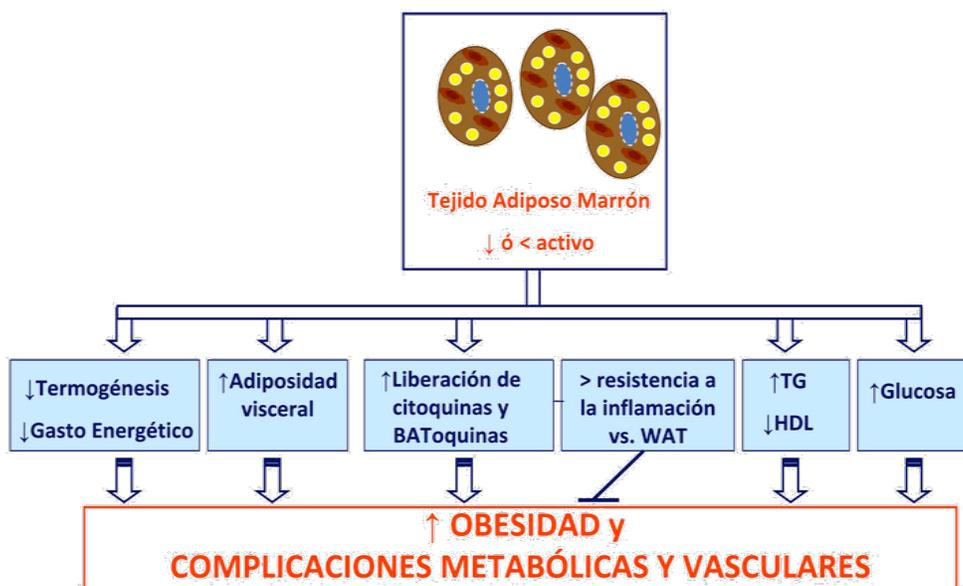
fibroblástico (FGF21), son requeridas en la adaptación al frío y en la estimulación adrenérgica. Además, FGF21 puede actuar también de forma directa sobre el tejido adiposo marrón, independientemente del control adrenérgico, lo que permitirá abrir nuevas vías para explorar mecanismos de control de la grasa corporal. Otras proteínas secretadas también por el TAM, como adiposina, FGF2, IGF-1, prostaglandinas y la adenosina, desempeñan también funciones autocrinas (31).

Además, el tejido adiposo marrón secreta otros factores como IL-6 y factores neurotróficos, como el BDNF y el factor de crecimiento nervioso (NGF), los cuales podrían tener papeles únicos en el TAM con respecto al TAB. La secreción de NGF se produce principalmente por la proliferación de preadipocitos marrones, que promueve la inervación simpática del tejido, y a su vez permite una mayor estimulación por norepinefrina en los adipocitos marrones (32). Otros factores paracrinos, además de los neurotróficos, sintetizados por el TAM son el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el angiotensinógeno y el óxido nítrico.

La expresión de VEGF con sus receptores, FLK-1 y FLK-4, es alta en la proliferación y madurez de adipocitos marrones, manteniendo alto el nivel de vascularización de este tejido.

Tanto la noradrenalina como la exposición al frío inducen un aumento de la expresión de VEGF en TAM. Por otro lado, tanto la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), como la endotelial (eNOS), se expresan en el TAM y la noradrenalina induce un aumento en la producción de óxido nítrico (NO) que inhibe la oxidación mitocondrial y promueve un rápido aumento en el flujo sanguíneo.

A diferencia del tejido adiposo blanco que rápidamente es infiltrado por células inflamatorias en respuesta a la obesidad inducida por dieta grasa, el tejido adiposo marrón no parece acumular tanto infiltrado de macrófagos (**Figura 2**) (33). Esto puede deberse, a que el TAM tiene un mayor número de mitocondrias que le permite metabolizar los ácidos grasos a través de la  $\beta$ -oxidación. Sin embargo, en el TAB, la capacidad para metabolizar los lípidos estaría superada, teniendo efectos lipotóxicos y desencadenando la respuesta inflamatoria y facilitando el infiltrado de macrófagos y células inmunes. En este sentido, otro grupo reciente ha demostrado que los macrófagos del tejido adiposo marrón no tienen el mismo perfil de expresión de citoquinas y quimioquinas que los macrófagos del tejido adiposo blanco.



**Figura 2. Contribución del tejido adiposo marrón en la obesidad y las complicaciones metabólicas y vasculares asociadas.** Una de las posibles causas que inducen el desarrollo de la obesidad podría ser una disminución de la cantidad y actividad del tejido adiposo marrón. En esta situación se produciría una alteración de funciones que realiza el tejido adiposo marrón en el metabolismo lipídico, glucídico así como el perfil de expresión de citoquinas y adipocinas, favoreciéndose la obesidad y las complicaciones metabólicas y vasculares asociadas a la misma.

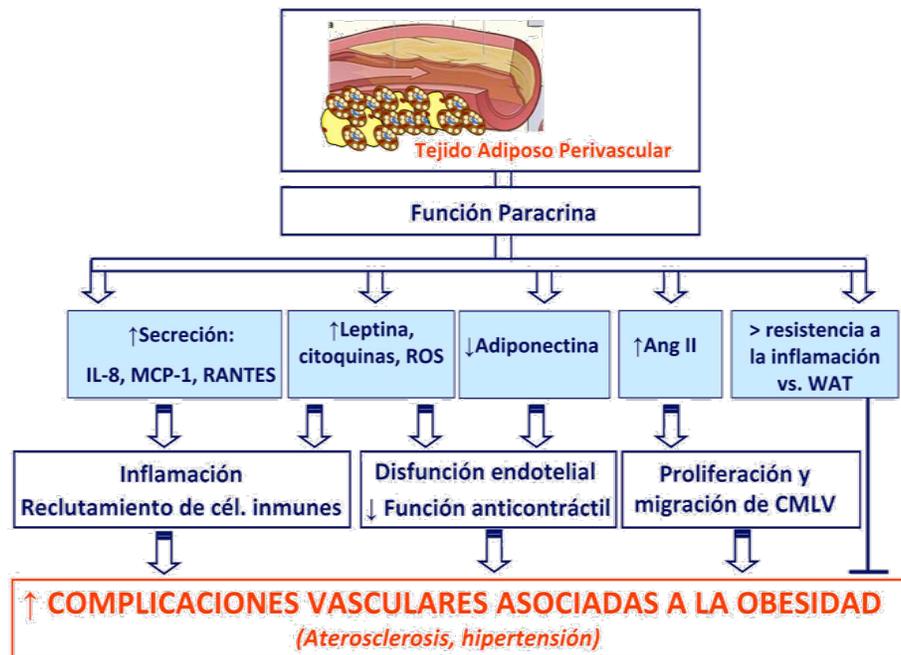
El tejido adiposo perivascular se encuentra rodeando la arteria coronaria (o tejido adiposo epicárdico), la aorta (tejido adiposo periaórtico) y otros vasos sistémicos así como el lecho microcirculatorio de las mesentéricas, músculo, riñón y tejido adiposo a excepción de la circulación cerebral. Se une al exterior de la capa adventicia sin ninguna estructura laminar o barrera organizada que separe a las dos. Dependiendo del lecho vascular, TAPV puede tener más o menos características de tejido adiposo blanco o marrón. Así, se ha descrito que el TAPV de la arteria abdominal sería prácticamente tejido adiposo blanco, el TAPV de las arterias coronarias humanas tendría un fenotipo intermedio entre adiposo blanco y marrón y el TAPV de la arteria aórtica torácica sería muy similar al tejido adiposo marrón. La vascularización y la innervación del TAPV también varían de forma considerable con la localización y podría ayudar a explicar las distintas características funcionales de este tejido.

### 3.6. Papel del tejido adiposo perivascular en la obesidad y en las complicaciones vasculares asociadas

El TAPV está constituido por los adipocitos, fibroblastos, células madre, células que penetran los *vaso vasorum* y células inflamatorias infiltradas como macrófagos y linfocitos T, pudiendo ser estas últimas relevantes en determinadas situaciones patológicas (34).

El tejido adiposo perivascular que se extiende desde la capa adventicia es un modulador clave de la función vascular tanto en sujetos delgados como en animales delgados de experimentación (35). Sin embargo, en una situación de obesidad, el tejido perivascular aumenta su

tamaño, creando un entorno de hipoxia que podría disminuir la producción de adiponectina que tiene efectos protectores frente a la aterogénesis y otras complicaciones vasculares (Figura 3). Además, en la obesidad así como en el síndrome metabólico TAPV pierde su capacidad vasoregulatora porque hay una menor liberación de adipocinas vasodilatorias y simultáneamente se liberan más factores que promueven la vasoconstricción. Así, el tejido adiposo perivascular tiene propiedades anticontráctiles y algunos estudios encuentran que éstas se pierden en la obesidad (Figura 3). También se ha descrito, que el aumento de TAPV podría estar relacionado positivamente con la cantidad de tejido adiposo intra-abdominal. Por tanto, en una situación de obesidad y aterosclerosis, el TAPV además de expandirse puede ser infiltrado por células inmunes, como macrófagos y linfocitos T. La acumulación de linfocitos T favorecería la expansión del tejido adiposo debido a la estimulación de la adipogénesis por producción de 15d-PGJ2 y activación de PPAR- $\gamma$ . Sin embargo, los macrófagos no afectan a la expansión del TAPV, pero producen citoquinas que alteran la secreción de adipocinas de dicho tejido. Así, la producción de leptina, de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias, además de especies reactivas de oxígeno y ácidos grasos no esterificados está aumentada en el TAPV de pacientes obesos y de animales de experimentación obesos (Figura 3) (36).



**Figura 3. Contribución del tejido adiposo perivascular en las complicaciones vasculares asociadas a la obesidad.** El tejido adiposo perivascular interactúa con el endotelio, las células de músculo liso vascular y las células inmunes. Igualmente, se producen ciertos mediadores que estarían implicados en las posibles alteraciones vasculares asociadas a la obesidad, tales como la hipertensión y la aterogénesis.

Sin embargo, se ha descrito que las propiedades inflamatorias del tejido adiposo epicárdico son independientes de la obesidad. En este sentido, estudios recientes también han demostrado que el TAPV que está alrededor de la arteria aorta torácica es muy similar al TAM en cuanto a su morfología y el perfil de expresión genético en ratones. Además, el tejido adiposo perivascular de la aorta torácica junto con el tejido adiposo marrón son más resistentes a la inflamación inducida por una dieta rica en grasas en un modelo murino (**Figura 3**) (37). Sería interesante, comprobar si el tejido adiposo perivascular en pacientes obesos con y sin enfermedad cardiovascular tiene una morfología y un perfil genético parecido también al TAM como ocurre en los modelos murinos estudiados. Así, podría resultar beneficiosa la activación del fenotipo tejido adiposo marrón en el tejido adiposo perivascular con el fin de prevenir enfermedades vasculares asociadas a la obesidad, como hipertensión y la aterogénesis.

#### 4. NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Las primeras indicaciones para el tratamiento de la obesidad junto con la restricción calórica es el ejercicio físico de manera dosificada y con cargas adecuadas a la condición física de cada paciente obeso. Existen considerables evidencias que la restricción calórica aumenta la esperanza de vida y reduce el riesgo de desarrollar diabetes, enfermedad cardiovascular, desórdenes degenerativos y algunos tipos de cáncer. Los dos mecanismos principales que estarían implicados

en los efectos “anti-envejecimiento” y “anti-obesidad” de la restricción calórica, serían:

1) una menor producción de radicales libres mitocondriales y

2) un aumento de la producción de proteínas resistentes al estrés celular.

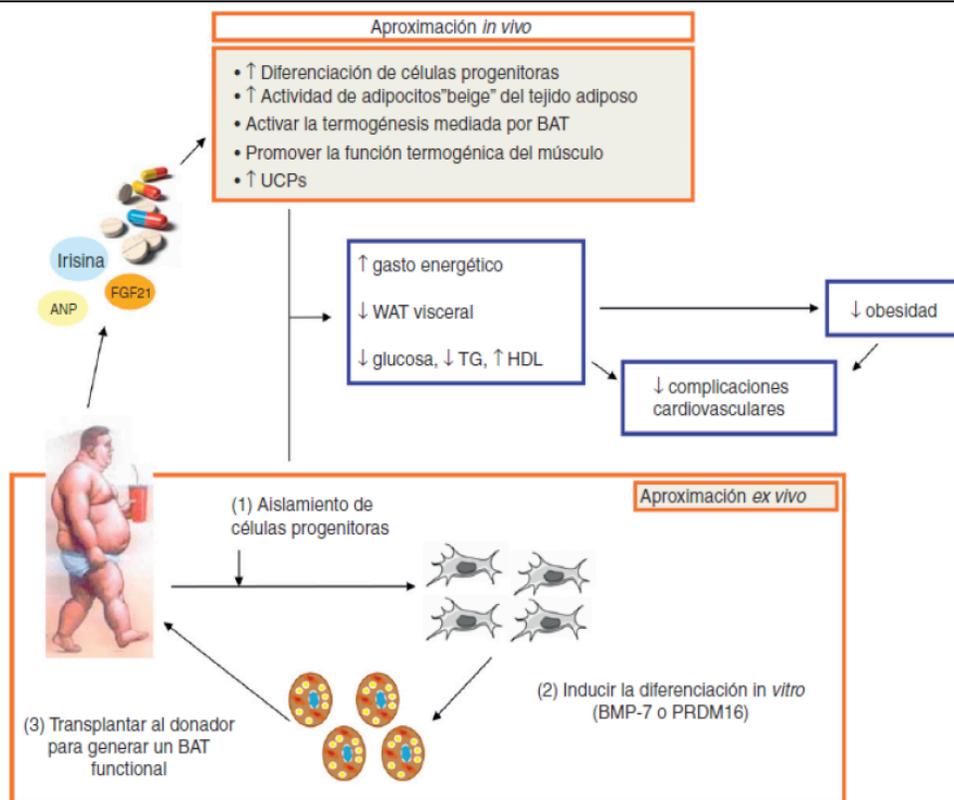
3) Además de la restricción calórica (38), hay evidencias que muestran que un balance energético mantenido durante varios meses, donde se incluya un aumento del gasto energético suele resultar efectivo en la disminución de la adiposidad (39). Esta reducción se produce principalmente en la grasa visceral, que es la que posee receptores y actividad lipolítica mayor que el tejido adiposo de otras regiones. Además, personas con un buen estado físico tienen la lipólisis en reposo mayor que los inactivos. Otro aspecto que mejora el ejercicio físico en pacientes obesos es el perfil lipídico. En primer lugar, eleva las HDL y por tanto disminuye el cociente LDL/HDL y el riesgo cardiovascular. Además, el ejercicio aumenta el tamaño de las partículas de LDL y HDL resultando un perfil lipídico menos aterogénico que las partículas pequeñas de LDL y HDL, propias de los pacientes obesos. Asimismo, un ejercicio físico regular también disminuye los niveles de triacilglicéridos en aquellos individuos con valores inicialmente altos, a través de una mejora en la sensibilidad a la insulina. También el ejercicio físico produce distintas adaptaciones metabólicas que pueden resultar beneficiosas para el tratamiento de la obesidad. Se produce un aumento del potencial oxidativo y así, se favorece que se metabolicen más lípidos e hidratos de

carbóno de forma aeróbica, produciendo adaptaciones periféricas muy deseables. Por tanto, el ejercicio físico normaliza el perfil metabólico y permite la disminución de la morbimortalidad por estas causas.

Para poder combatir esta epidemia mundial que es la obesidad y evitar así las complicaciones metabólicas y vasculares que están continuamente creciendo, además de los tratamientos establecidos, tanto la restricción calórica, el ejercicio, los distintos fármacos o la cirugía, hay que aunar esfuerzos para avanzar en el conocimiento del tejido adiposo marrón y su prometedor potencial terapéutico frente a la obesidad y las complicaciones asociadas (40). Se ha descrito que la respuesta adaptativa del tejido adiposo marrón a un moderado e intermitente estrés a través de la activación simpática, podría aumentar la proliferación y diferenciación de células progenitoras de adipocitos marrones, además de incrementar la masa mitocondrial y la expresión de UCP-1 en tejido adiposo marrón. Todos estos efectos, junto con la estimulación de tejido adiposo marrón en los depósitos de tejido adiposo blanco o en el músculo esquelético, podrían aumentar el gasto energético y reducir el estrés oxidativo y la adiposidad visceral y en consecuencia, una mayor resistencia a desarrollar obesidad y enfermedades metabólicas y vasculares asociadas a la misma (41-45).

Curiosamente, el trasplante de tejido adiposo marrón (0.1-0.4 g) a la cavidad visceral de un ratón es capaz de prevenir la ganancia de peso y mejorar la homeostasis glucídica en el ratón obeso sometido a dieta grasa. Por otro lado, como se han identificado que los depósitos de tejido adiposo marrón en humanos están compuestos por adipocitos beige; estos resultados podrían abrir nuevas vías de investigación para determinar si este tipo de células podrían tener cierto potencial terapéutico. Así, la irisina, una molécula circulante endógena que media algunos beneficios que produce el ejercicio y además activa a los adipocitos beige en roedores, podría representar uno de los caminos aplicables a humanos (46).

Finalmente, dada la capacidad del tejido adiposo marrón en el gasto energético y los efectos sobre el metabolismo lipídico y glucídico, así como su potencial resistencia a la inflamación junto con el tejido adiposo perivascular; las nuevas perspectivas del tratamiento de la obesidad podrían centrarse en el diseño de nuevos fármacos o distintos regímenes o terapias que incrementen la cantidad y función del tejido adiposo marrón no sólo para luchar contra la obesidad sino también para prevenir la diabetes tipo 2 y otros desórdenes metabólicos y vasculares (**Figura 4**).



**Figura 4. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la obesidad.** Basado en los conocimientos actuales como futuras aproximaciones tanto in vivo como ex vivo para el tratamiento de la obesidad. Todas ellas están destinadas a producir la activación del tejido adiposo marrón o la diferenciación de células progenitoras o beige en adipocitos marrones o promover la termogénesis en el músculo con el fin de favorecer la termogénesis, el gasto energético, la reducción de la adiposidad visceral así como un mejor control de la glucosa y el perfil lipídico, todo ello reduciendo la obesidad y las complicaciones vasculares asociadas.

## 5. CONCLUSIONES

La obesidad es una enfermedad crónica de origen multifactorial que ha aumentado de forma considerable en los países desarrollados en las últimas décadas, siendo en la actualidad una epidemia mundial. La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública no sólo por el aumento de la estigmatización social, el problema económico que supone o el fallo en la calidad de vida, sino también por el riesgo asociado a desarrollar otras patologías como la diabetes tipo 2, hígado graso, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedades óseas y con frecuencia algunos tipos de cánceres especialmente digestivos. Una de las alteraciones metabólicas más deletéreas de la obesidad es la dislipemia que con frecuencia la acompaña y resulta altamente aterogénica. Su patrón fenotípico habitual es la hipertrigliceridemia preprandial, la hiperlipidemia no HDL postprandial, el aumento real en la producción de partículas densas y pequeñas de LDL, así como la baja producción de colesterol HDL. En mamíferos el tejido adiposo está compuesto al menos por dos tipos muy distintas de grasas como son el tejido adiposo blanco (TAB) y el tejido adiposo marrón o pardo (TAM) que presentan diferencias en cuanto a su morfología, distribución, genes y función. El tejido adiposo blanco es el principal reservorio de energía y libera un gran número de hormonas y citoquinas que modulan el metabolismo del organismo y la resistencia a la insulina. El desarrollo de la obesidad no sólo depende del balance entre la ingesta y el gasto energético sino también del balance entre el tejido adiposo blanco, como principal reservorio energético, y el tejido adiposo marrón, especializado en el gasto energético en forma de termogénesis a través de la proteína mitocondrial desacoplante 1 (UCP-1). Además el TAM podría afectar al metabolismo del organismo y alterar la sensibilidad a la insulina al igual que modificar la susceptibilidad a desarrollar obesidad.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Aldhahi W y Hamdy O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. *Curr Diab Rep* 2003; 3: 293–8.
2. Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev* 2007; 29: 1-5.
3. Cannon B, Nedergaard J Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84: 277-359.
4. Cereijo R, Giralt M, Villarroya F. Thermogenic brown and beige/brite adipogenesis in humans *Ann Med* 2014; 18: 1-9
5. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 1509-17.
6. Enerbäck S. Human brown adipose tissue. *Cell Metab* 2010; 11: 248-52.

7. Sidossis L y Kajimura S. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2015; 125, 478-86.
8. Farmer SR. Transcriptional control of adipocyte formation. *Cell Metab* 2006; 4, 263–73.
9. Farmer SR. Brown fat and skeletal muscle: unlikely cousins? *Cell* 2008; 134: 726-7.
10. Gesta S, Tseng YH y Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell* 2007; 131: 242-56.
11. Johnson PR, Zucker LM, Cruce JA, Hirsch J. Cellularity of adipose depots in the genetically obese Zucker rat. *J Lipid Res* 1971; 12:706-14.
12. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006; 444: 847–53.
13. Mitchell JR, Jacobsson A, Kirchgessner TG, Schotz MC, Cannon B, Nedergaard J. Regulation of expression of the lipoprotein lipase gene in brown adipose tissue. *Am J Physiol* 1992; 263(3 Pt 1): E500-6.
14. Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: E271-88.
15. Langin D. Adipose tissue lipolysis as a metabolic pathway to define pharmacological strategies against obesity and the metabolic syndrome. *Pharmacol Res* 2006; 53: 482-91.
16. Llorente-Cebrián S, Kulyté A, Hedén P, Näslund E, Arner P, Rydén M. Relationship between site-specific HSL phosphorylation and adipocyte lipolysis in obese women. *Obes Facts*. 2011; 4: 365-71.
17. Nakata M, Yada T, Soejima N, Maruyama I. Leptin promotes aggregation of human platelets via the long yform of its receptor. *Diabetes* 1999; 48: 426-9.
18. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
19. Gustafson B, Hedjazifar S, Gogg S, Hammarstedt A, Smith U. Insulin resistance and impaired adipogenesis. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26: 193-200.
20. Shoelson SE, Lee J y Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116: 1793-801.
21. Ortega MT, Xie L, Mora S, Chapes SK. Evaluation of macrophage plasticity in brown and white adipose tissue. *Cell Immuno* 2011; 271: 24-33.
22. Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF-κB, inflammation, and metabolic disease. *Cell Metab* 2011; 13: 11-22.
23. Chawla A, Nguyen KD, Goh YP. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 738-49.
24. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic

- disorders. *Nature* 2006; 444: 860–7.
25. Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology* 2006; 43, (Suppl 1): S54-62.
  26. Mathieu P, Lemieux I, Després JP. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 407-16.
  27. Lowell BB, S-Susulic V, Hamann A, Lawitts JA, Himms-Hagen J, Boyer BB, et al. Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue. *Nature* 1993; 366: 740–2.
  28. Nisoli E, Tonello C, Carruba MO. Nerve growth factor, beta3-adrenoceptor and uncoupling protein 1 expression in rat brown fat during postnatal development. *Neurosci Lett* 1998; 246: 5-8.
  29. Ouellet V, Labbé SM, Blondin DP, Phoenix S, Guérin B, Haman F, et al. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J Clin Invest* 2012; 122: 545-52.
  30. Nikami H, Shimizu Y, Endoh D, Yano H, Saito M. Cold exposure increases glucose utilization and glucose transporter expression in brown adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 185: 1078-82.
  31. Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectin: a new link between obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 88-95.
  32. Dallner OS, Chernogubova E, Brolinson KA, Bengtsson T. Beta3-adrenergic receptors stimulate glucose uptake in brown adipocytes by two mechanisms independently of glucose transporter 4 translocation. *Endocrinology* 2006; 147: 5730-9.
  33. Hansen JB, Kristiansen K. Regulatory circuits controlling white versus brown adipocyte differentiation. *Biochem J* 2006; 398: 153-68
  34. Eringa EC, Bakker W, van Hinsbergh VW. Paracrine regulation of vascular tone, inflammation and insulin sensitivity by perivascular adipose tissue. *Vascul Pharmacol* 2012; 56: 204-9.
  35. Meijer RI, Serne EH, Smulders YM, van Hinsbergh VW, Yudkin JS, Eringa EC. Perivascular adipose tissue and its role in type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Curr Diab Rep* 2011; 11: 211-7.
  36. Marchesi C, Ebrahimian T, Angulo O, Paradis P, Schiffrin EL. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling and perivascular adipose oxidative stress and inflammation contribute to vascular dysfunction in a rodent model of metabolic syndrome. *Hypertension* 2009; 54: 1384–92.
  37. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial fat: what is new and what is missing? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011; 38: 879–87.
  38. Redma López-Lluch G, Hunt N, Jones B, Zhu M, Jamieson H, Hilmer S, et al. Calorie restriction induces mitochondrial biogenesis and bioenergetic efficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 1768-73.
  39. Liu D, Pitta M, Mattson MP. Preventing NAD (+) depletion protects neurons against excitotoxicity: bioenergetic effects of mild mitochondrial uncoupling and caloric restriction. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1147: 275-82.
  40. Townsend KL, Tseng YH. Brown adipose tissue. Recent insights into development, metabolic function and therapeutic potential. *Adipocyte* 2012; 1: 13-24.
  41. Ishibashi J, Seale P. Medicine. Beige can be slimming. *Science* 2010; 328: 1113-4.
  42. Langin D. Recruitment of brown fat and conversion of white into brown adipocytes: strategies to fight the metabolic complications of obesity? *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 372-6.
  43. Mattson MP. Perspective: Does brown fat protect against diseases of aging? *Ageing Res Rev* 2010; 9: 69-76.
  44. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. New powers of brown fat: fighting the metabolic syndrome. *Cell Metab* 2011; 13: 238-40.
  45. Pöher AL, Altirriba J, Veyrat-Durebex C, Rohner-Jeanrenaud F. Brown adipose tissue activity as a target for the treatment of obesity/insulin resistance *Front Physiol* 2015; 30: 6:4.
  46. Elsen M, Raschke S, Eckel J. Browning of white fat: does irisin play a role in humans? *J Endocrinol* 2014; 222: R25-38.