

REVISIÓN

Papel del tejido adiposo marrón y perivascular en las complicaciones vasculares asociadas a la obesidad

Almudena Gómez-Hernández ^{a,b,c,*}, Liliana Perdomo ^{a,b,c}, Óscar Escribano ^{a,b,c}
y Manuel Benito ^{a,b,c}

^a Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos de Madrid (IdISSC), Madrid, España

^c CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Relacionadas, España

Recibido el 12 de noviembre de 2012; aceptado el 28 de noviembre de 2012

Disponible en Internet el 11 de enero de 2013

PALABRAS CLAVE

Obesidad;
Tejido adiposo
marrón;
Complicaciones
vasculares

Resumen En esta revisión se valora la contribución del tejido adiposo marrón y perivascular a la fisiopatología de las complicaciones metabólicas y vasculares asociadas a la obesidad. Para poder combatir la obesidad y sus complicaciones metabólicas y vasculares asociadas, además de los tratamientos establecidos, hay que avanzar en el conocimiento del tejido adiposo marrón y su prometedor potencial terapéutico. 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 la función del tejido adiposo marrón no solo para luchar contra la obesidad sino también para prevenir la diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos y vasculares asociados.

© 2012 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Obesity;
Brown adipose tissue;
Vascular
complications

Role of brown and perivascular adipose tissue in vascular complications due to obesity

Abstract The contribution of brown and perivascular adipose tissues to the pathophysiology of metabolic and vascular complications associated with obesity are analysed in this review. To combat obesity and prevent its highly prevalent metabolic and vascular complications, a new insight on our knowledge of the role of the thermogenic function of brown adipose tissue and its promising therapeutic potential in humans is needed in addition to conventional treatments. Owing to the impact of brown adipose tissue on energy expenditure related to lipid and glucose metabolism, as well as its potential resistance against inflammation along with perivascular adipose tissue, new perspectives in the treatment of obesity treatment could be focused on

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: almudenagomez@farm.ucm.es (A. Gómez-Hernández).

the design of new drugs, or different regimens or therapies, that increase the amount and activity of brown adipose tissue. These new treatments not only may contribute to combat obesity, but also prevent complications such as type 2 diabetes and other associated metabolic and vascular changes.

© 2012 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica de origen multifactorial que en las últimas décadas ha aumentado de forma considerable en los países desarrollados, siendo en la actualidad una epidemia mundial¹. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera obesas a las personas que tengan un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m², y ha estimado que en 2015 habrá 2.300 millones de adultos con sobrepeso y 700 millones de obesos. Además está aumentando de forma preocupante la obesidad infantil: en 2010, alrededor de 40 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso^{2,3}. La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública no solo 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 de desarrollar otras patologías como la diabetes tipo 2⁴, dislipidemias, hígado graso, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular⁴, 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 solo 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 organismo⁵.

Una de las alteraciones metabólicas más deletéreas de la obesidad es la dislipidemia que con frecuencia la acompaña y que resulta altamente aterogénica⁶. Su patrón fenotípico habitual es la hipertrigliceridemia preprandial, la hiperlipidemia no HDL posprandial, el aumento real en la producción de partículas densas y pequeñas de LDL, así como la baja producción de colesterol HDL.

En los mamíferos, el tejido adiposo está compuesto al menos por 2 tipos muy distintos de grasas, como son el tejido adiposo blanco (WAT) y el tejido adiposo marrón o pardo (BAT), que presentan diferencias en cuanto a su morfología, distribución, genes y función. El WAT 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 insulina⁷⁻¹⁰. El desarrollo de la obesidad no solo depende del balance entre la ingesta y el gasto energético, sino también del balance entre el WAT, como principal reservorio energético, y el BAT, especializado en el gasto energético en forma de termogénesis mediante la proteína mitocondrial desacoplante 1 (UCP-1). Además, el BAT podría afectar al metabolismo del organismo y alterar la sensibilidad a la insulina^{11,12}, así como modificar la susceptibilidad a desarrollar obesidad¹³.

Papel del tejido adiposo marrón en la obesidad y sus complicaciones metabólicas y vasculares asociadas

Morfología y distribución del tejido adiposo marrón

El BAT 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 inervado¹⁴. Originalmente, se pensó que el BAT estaba presente en los seres humanos solo durante el período neonatal. Sin embargo, datos recientes han demostrado que los adultos conservan algunos depósitos metabólicamente activos de BAT 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 BAT se ha descrito que está localizado en depósitos de la región cervical, supraclavicular, paravertebral, mediastinal, paraaórtica y suprarrenal⁹. Además, también se han localizado pequeños grupos de adipocitos marrones en el interior del músculo esquelético en adultos humanos¹³. Por otro lado, recientes datos han mostrado que los adipocitos marrones encontrados en el interior de otros depósitos de WAT no son derivados del linaje myf5, como son los clásicos adipocitos marrones del tejido interescapular de los roedores, y se denominan células beige¹⁵. Dichas células son positivas para UCP-1, con alta capacidad respiratoria, con características de WAT y BAT y con una alta sensibilidad a la hormona polipeptídica irisina¹⁶. 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 WAT subcutáneo. Sin embargo, esta proteína tiene poco efecto en los clásicos adipocitos marrones aislados del depósito interescapular¹⁷. 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 WAT subcutáneo.

Además de estar implicado en la termogénesis, recientes estudios han demostrado que el BAT pudiera estar implicado en la liberación de triglicéridos y en la utilización de glucosa, además de servir como fuente de adipocinas y poseer distinta función inflamatoria comparada con el WAT.

Relación del tejido adiposo marrón con la obesidad y sus complicaciones vasculares y metabólicas

La activación del BAT reduce la adiposidad y protege al ratón de la obesidad inducida por la dieta rica en grasas^{18,19}. Así, la pérdida de la masa del BAT¹¹, como puede ser una lipoatrofia marrón severa por una delección del receptor de la insulina en ese tejido^{20,21}, o la pérdida de UCP-1²² confieren susceptibilidad a desarrollar obesidad en ratones. En los últimos años se ha descrito que la cantidad de BAT estaba inversamente correlacionada con el índice de masa corporal en humanos, especialmente en personas de avanzada edad²³. Además, se ha demostrado recientemente que el BAT podría proteger frente a múltiples enfermedades relacionadas con el envejecimiento¹⁴. Así, individuos con depósitos de BAT más pequeños son más susceptibles a acumular WAT y aumentar su peso corporal y tener un mayor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas y vasculares asociadas a dicha obesidad^{18,24}.

El tejido adiposo marrón y la termogénesis

Una de las principales funciones del BAT es la activación de la termogénesis mediante la activación de la proteína desacoplante 1 (UCP-1), generando calor a partir de los ácidos grasos²⁵. En la termogénesis, el BAT utiliza, en primer lugar, los lípidos almacenados como sustrato para generar calor. Esta fase temprana de la termogénesis corresponde con la liberación de noradrenalina 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 BAT

es un pequeño porcentaje del total del peso corporal, para mantener una termogénesis sostenida es necesario importar y quemar triglicéridos circulantes²⁶.

El tejido adiposo marrón y el metabolismo lipídico y glucídico

Recientes trabajos han demostrado que el BAT, además de estar implicado en la termogénesis, podría tener un papel destacado en el metabolismo lipídico y glucídico (fig. 1). En primer lugar, el BAT podría estar implicado en la eliminación de triglicéridos. Así, las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL) transportan lípidos en la circulación, donde una porción de los ácidos grasos puede ser liberada por la lipoproteína lipasa (LPL)²⁷. Otros órganos periféricos, como el WAT y el músculo esquelético, captan ácidos grasos, mientras que las partículas remanentes ricas en colesterol son eliminadas por el hígado²⁸. 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 cardiovasculares²⁹⁻³⁰. Se ha descrito que el aumento de la actividad del BAT por exposiciones cortas al frío podría controlar el metabolismo de las TRL en el ratón, regulando la eliminación de dichas lipoproteínas y el exceso de lípidos circulantes²⁶ y disminuyendo de este modo los niveles de triglicéridos y aumentando ligeramente los niveles de HDL (fig. 1). Así, los ácidos grasos son eficientemente introducidos en el propio BAT 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 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)³¹, conduce a un incremento de la permeabilidad para las lipoproteínas, permitiendo que los triglicéridos salgan de los

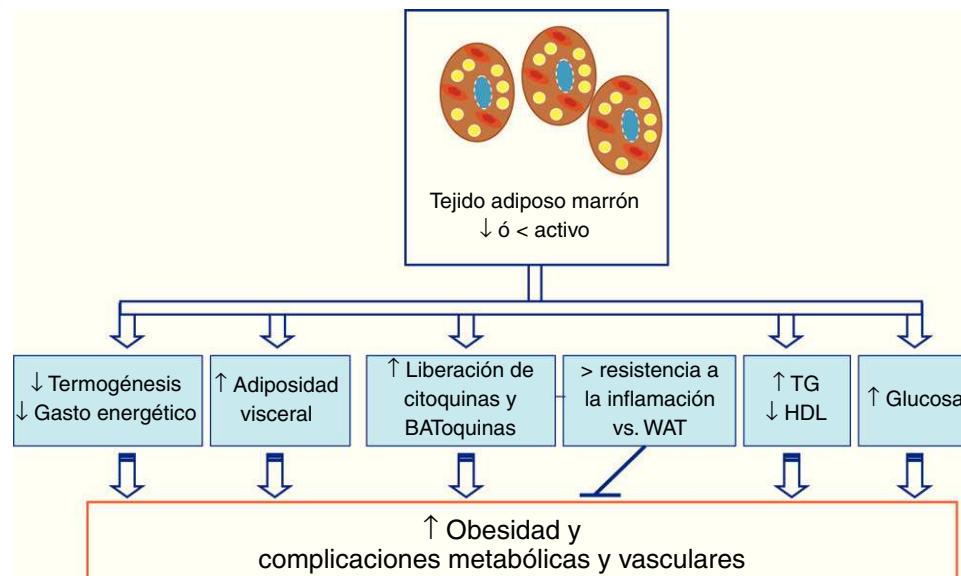


Figura 1 Contribución del tejido adiposo marrón (BAT) a la obesidad y las complicaciones metabólicas y vasculares. Una de las posibles causas que inducen el desarrollo de la obesidad podría ser una disminución de la cantidad y de la actividad del BAT. En esta situación se produciría una alteración de funciones que realiza el BAT en el metabolismo lipídico y en el glucídico, así como el perfil de expresión de citoquinas y adipocinas, favoreciéndose la obesidad y las complicaciones metabólicas y vasculares asociadas a ella.

capilares. La activación del BAT por noradrenalina no solo activa la liberación de los ácidos grasos de los triglicéridos dentro del propio BAT junto con una mayor producción de VEGF, sino que también aumenta la expresión de la LPL^{26,32}. Por tanto, la 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 de BAT por exposición al frío incrementa su metabolismo oxidativo, reduciendo el contenido de triglicéridos y contribuyendo de forma decisiva al gasto energético³³. Por tanto, la activación de BAT sería capaz de corregir las hiperlipidemias y mejorar los efectos deletéreos de la obesidad y la dislipide-mia, como pueden ser la resistencia a la insulina o el proceso aterogénico. Recientemente se ha descrito que el tejido adiposo epicárdico podría ser un depósito de BAT activo que es capaz de modificar los niveles de lípidos circulantes alterados, aumentando los niveles de HDL y disminuyendo los niveles de triglicéridos³⁴.

Por otro lado, se ha descrito que el BAT podría también estar regulando el metabolismo glucídico²⁶. 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 grasos³⁵. Asimismo, los transportadores de glucosa, GLUT-1 y GLUT-4, podrían estar implicados en la captación de glucosa por parte del BAT, ya que la actividad y la expresión de ambos transportadores están aumentadas tanto por el frío como por la noradrenalina^{26,36,37}.

El tejido adiposo marrón como órgano endocrino

El BAT es un órgano endocrino al igual que el WAT. Secreta distintas citoquinas, hormonas y otros factores, como TNF- α , adiponectina y leptina, al igual que el WAT. Sin embargo, hay un gran número de moléculas que son exclusivamente secretadas por el BAT, las llamadas BAToquinas (adipoquinas derivadas de BAT). Muchas de estas BAToquinas, incluida el factor de crecimiento fibroblástico (FGF21), son requeridas en la adaptación al frío y en la estimulación adrenérgica³⁸⁻⁴⁰. Además, el FGF21 puede actuar también de forma directa sobre el BAT, independientemente del control adrenérgico, lo que permitirá abrir nuevas vías para explorar mecanismos de control de la grasa corporal⁴⁰. Otras proteínas secretadas también por el BAT, como la adipsina, el FGF2, el IGF-1, las prostaglandinas y la adenosina, desempeñan también funciones autocrinas.

Además, el BAT 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 BAT con respecto al WAT⁴¹⁻⁴⁴. 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 noradrenalina en los adipocitos marrones. Otros factores paracrinos, además de los neurotróficos, sintetizados por el BAT son el 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 en la 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 BAT⁴⁵. Por otro lado, tanto la sintasa óxido nítrico inducible (iNOS) como la endotelial (eNOS) se expresan en el BAT, y la noradrenalina induce un aumento en la producción de óxido nítrico sintasa inducible (NO) que inhibe la oxidación mitocondrial y promueve un rápido aumento en el flujo sanguíneo⁴⁶.

A diferencia del WAT, que es rápidamente infiltrado por células inflamatorias en respuesta a la obesidad inducida por dieta grasa, el BAT no parece acumular tanto infiltrado de macrófagos⁴⁷ (fig. 1). Esto puede deberse a que el BAT tiene un mayor número de mitocondrias que le permite metabolizar los ácidos grasos a través de la β -oxidación. Sin embargo, en el WAT, 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 BAT no tienen el mismo perfil de expresión de citoquinas y quimioquinas que los macrófagos del WAT⁴⁸.

Papel del tejido adiposo perivascular en la obesidad y sus complicaciones metabólicas y vasculares asociadas

Morfología y distribución del tejido adiposo perivascular

El tejido adiposo perivascular (PVAT) 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 cerebral⁴⁹. Se une al exterior de la capa adventicia sin ninguna estructura laminar o barrera organizada que separe a las dos. Dependiendo del lecho vascular, el PVAT puede tener más o menos características de WAT o BAT. Así, se ha descrito que el PVAT de la arteria abdominal sería prácticamente WAT, el PVAT de las arterias coronarias humanas tendría un fenotipo intermedio entre adiposo blanco y marrón, y el PVAT de la arteria aórtica torácica sería muy similar al BAT^{25,50}. La vascularización y la inervación del PVAT también varían de forma considerable con la localización y podrían ayudar a explicar las distintas características funcionales del PVAT.

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

El PVAT está constituido por los adipocitos, fibroblastos, células madre, células que penetran los vasa vasorum y células inflamatorias infiltradas como macrófagos y linfocitos T, pudiendo ser estas últimas relevantes en determinadas situaciones patológicas⁴⁹.

El PVAT que se extiende desde la capa adventicia es un modulador clave de la función vascular tanto en sujetos

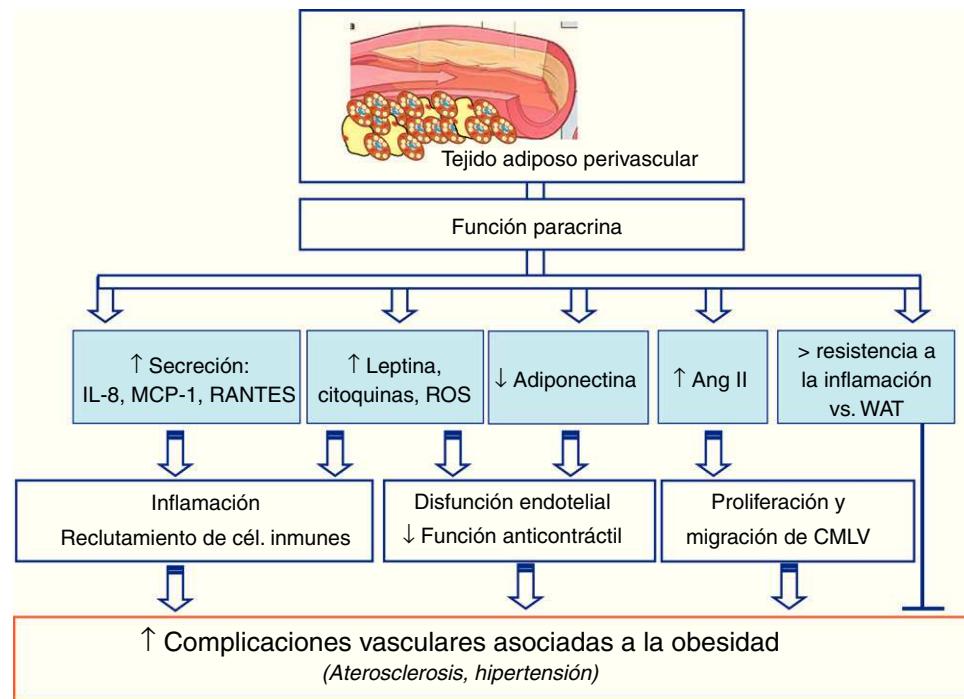


Figura 2 Contribución del tejido adiposo perivascular (PVAT) a las complicaciones vasculares asociadas a la obesidad. El PVAT interacciona con el endotelio, las células de músculo liso vascular y las células inmunes. Igualmente, se producen ciertos mediadores que estarían implicados en las posibles alteraciones vasculares asociadas a la obesidad, tales como la hipertensión y la aterogénesis.

delgados como en animales delgados de experimentación. 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 vasculares⁵⁰ (fig. 2). Además, tanto en la obesidad como en el síndrome metabólico el PVAT pierde su capacidad vasorreguladora porque hay una menor liberación de adiponiquinas vasodilatadoras y simultáneamente se liberan más factores que promueven la vasoconstricción⁵¹. Así, el PVAT tiene propiedades anticontráctiles, y algunos estudios encuentran que estas se pierden en la obesidad⁴⁹ (fig. 2). También se ha descrito que el aumento del PVAT podría estar correlacionado positivamente con la cantidad de tejido adiposo intraabdominal⁵². Por tanto, en una situación de obesidad y aterosclerosis, el PVAT, además de expandirse, puede ser infiltrado por células inmunes, como macrófagos y linfocitos T^{47,53}. 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- γ ⁵⁴. Sin embargo, los macrófagos no afectan a la expansión del PVAT, pero producen citoquinas que alteran la secreción de adiponiquinas de dicho tejido⁵⁵. Así, la producción de leptina^{56,57}, de citoquinas y de quimoquinas proinflamatorias^{58,59}, además de especies libres de oxígeno^{49,60} y ácidos grasos no esterificados⁶¹, está aumentada en el PVAT de pacientes obesos y de animales de experimentación obesos (fig. 2).

Sin embargo, se ha descrito que las propiedades inflamatorias del tejido adiposo epicárdico son independientes de la obesidad⁶². En este sentido, estudios recientes

también han demostrado que el PVAT que está alrededor de la arteria aorta torácica es muy similar al BAT en cuanto a su morfología y al perfil de expresión genética en ratones⁴⁷. Además, el PVAT de la aorta torácica y el BAT son más resistentes a la inflamación inducida por un dieta rica en grasas en un modelo murino⁴⁷ (fig. 2). Sería interesante comprobar si el PVAT en pacientes obesos con y sin enfermedad cardiovascular tiene una morfología y un perfil genético parecido también al BAT, como ocurre en los modelos murinos estudiados. Así, podría resultar beneficiosa la activación del fenotipo BAT en el PVAT con el fin de prevenir enfermedades vasculares asociadas a la obesidad, como la hipertensión y la aterogénesis.

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 de que la restricción calórica aumenta la esperanza de vida⁶³ y reduce el riesgo de desarrollar diabetes, enfermedad cardiovascular, trastornos degenerativos y algunos tipos de cáncer^{63,64}. Los dos mecanismos principales que estarían implicados en los efectos «anti-envejecimiento» y «anti-obesidad» de la restricción calórica, serían: a) una menor producción de radicales libres mitocondriales⁶⁵, y b) un aumento de la producción de proteínas resistentes al estrés celular⁶⁶. Además de la restricción calórica, hay evidencias que muestran que un balance energético mantenido

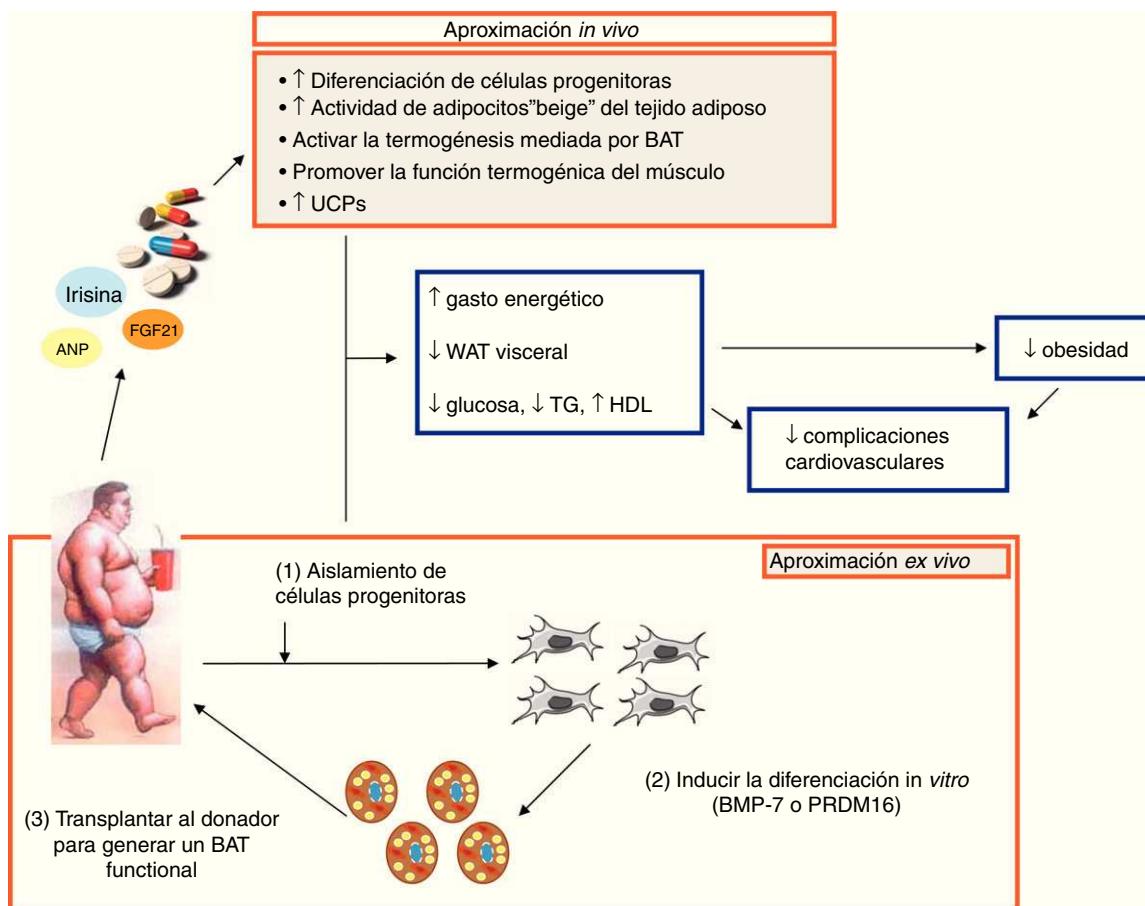


Figura 3 Nuevas perspectivas en el tratamiento de la obesidad, basándose en los conocimientos actuales y en futuras aproximaciones tanto *in vivo* como *ex vivo* para el tratamiento de la obesidad. Todas ellas están destinadas a producir la activación del tejido adiposo marrón (BAT) o la diferenciación de células progenitoras o beiges en adipocitos marrones o promover la termogénesis en el músculo con el fin de favorecer la termogénesis, el gasto energético y la reducción de la adiposidad visceral, así como un mejor control de la glucosa y del perfil lipídico, todo ello reduciendo la obesidad y las complicaciones vasculares asociadas.

durante varios meses, en el que se incluye un aumento del gasto energético, suele resultar efectivo en la disminución de la adiposidad. 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 regiones⁶⁷. Además, personas con un buen estado físico tienen la lipólisis en reposo mayor que los inactivos⁶⁸. 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 cardiovascular⁶⁹. 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 obesos⁶⁹. Asimismo, el ejercicio físico regula también disminuyendo los niveles de triglicéridos en los individuos con valores inicialmente altos, gracias a una mejora en la sensibilidad a la insulina^{70,71}. 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 carbono 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^{72,73}.

Para poder combatir esta epidemia mundial que es la obesidad y evitar así las complicaciones metabólicas y vasculares que está 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 BAT y su prometedor potencial terapéutico frente a la obesidad y las complicaciones asociadas⁷⁴⁻⁷⁶. Se ha descrito que la respuesta adaptativa del BAT a un moderado e intermitente estrés a través de la activación simpática podría aumentar la proliferación y la diferenciación de células progenitoras de adipocitos marrones, además de incrementar la masa mitocondrial y la expresión de UCP-1 en el BAT⁷⁷. Todos estos efectos, junto con la estimulación del BAT en los depósitos de WAT o en el músculo esquelético^{78,79}, 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 ella. Curiosamente, el trasplante de BAT (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 grasa⁷⁹. Por otro lado, se ha identificado que los depósitos de BAT en humanos están compuestos por adipocitos beige¹⁶, y estos resultados podrían abrir nuevas vías de investigación para determinar si este tipo de células podrían tener cierto potencial terapéutico. Así, la irisina, que es una molécula circulante endógena y 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. Finalmente, dada la capacidad del BAT en el gasto energético y los efectos sobre el metabolismo lipídico y glucídico, así como su potencial resistencia a la inflamación junto con el PVAT, 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 la función del BAT no solo para luchar contra la obesidad sino también para prevenir la diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos y vasculares asociados a ella (fig. 3).

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev.* 2007;29:1–5.
- Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva n.º 311. Organización Mundial de la Salud. Marzo de 2011 [consultado 1 May 2012]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>
- Nguyen T, Lau DC. The obesity epidemic and its impact on hypertension. *Can J Cardiol.* 2012;28:326–33.
- Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell.* 2007;131:242–56.
- Mathieu P, Lemieux I, Després JP. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87:407–16.
- Grundy SM. Metabolic complications of obesity. *Endocrine.* 2000;13:155–65.
- Aldahhi W, Hamdy O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. *Curr Diab Rep.* 2003;3:293–8.
- Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:355–65.
- Farmer SR. Transcriptional control of adipocyte formation. *Cell Metab.* 2006;4:263–73.
- Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature.* 2006;444:847–53.
- Lowell BB, S-Suslic 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.
- Yang X, Enerbäck S, Smith U. Reduced expression of FOXC2 and brown adipogenic genes in human subjects with insulin resistance. *Obes Res.* 2003;11:1182–91.
- Almind K, Manieri M, Sivitz WI, Cinti S, Kahn CR. Ectopic brown adipose tissue in muscle provides a mechanism for differences in risk of metabolic syndrome in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:2366–71.
- Mattson MP. Perspective: Does brown fat protect against diseases of aging? *Ageing Res Rev.* 2010;9:69–76.
- Ishibashi J, Seale P. Medicine. Beige can be slimming. *Science.* 2010;328:1113–4.
- Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell.* 2012;150:366–76.
- Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481:463–8.
- Ghorbani M, Claus TH, Himms-Hagen J. Hypertrophy of brown adipocytes in brown and white adipose tissues and reversal of diet-induced obesity in rats treated with a beta3-adrenoceptor agonist. *Biochem Pharmacol.* 1997;54:121–31.
- Guerra C, Koza RA, Yamashita H, Walsh K, Kozak LP. Emergence of brown adipocytes in white fat in mice is under genetic control. Effects on body weight and adiposity. *J Clin Invest.* 1998;102:412–20.
- Gómez-Hernández A, Otero YF, de las Heras N, Escribano O, Cachofeiro V, Lahera V, et al. Brown fat lipodystrophy and increased visceral adiposity through a concerted adipocytokines overexpression induces vascular insulin resistance and dysfunction. *Endocrinology.* 2012;153:1242–55.
- Guerra C, Navarro P, Valverde AM, Arribas M, Brüning J, Kozak LP, et al. Brown adipose tissue-specific insulin receptor knockout shows diabetic phenotype without insulin resistance. *J Clin Invest.* 2001;108:1205–13.
- Kontani Y, Wang Y, Kimura K, Inokuma KI, Saito M, Suzuki-Miura T, et al. UCP1 deficiency increases susceptibility to diet-induced obesity with age. *Aging Cell.* 2005;4:147–55.
- 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.
- Hansen JB, Kristiansen K. Regulatory circuits controlling white versus brown adipocyte differentiation. *Biochem J.* 2006;398:153–68.
- Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004;84:277–359.
- Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, Hohenberg H, Ittrich H, Peldschus K, et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat Med.* 2011;17:200–5.
- Williams KJ. Molecular processes that handle – and mishandle – dietary lipids. *J Clin Invest.* 2008;118:3247–59.
- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 1996;3:213–9.
- Austin MA, McKnight B, Edwards KL, Bradley CM, McNeely MJ, Psaty BM, et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: a 20-year prospective study. *Circulation.* 2000;101:2777–82.
- Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009;5:150–9.
- Fredriksson JM, Nikami H, Nedergaard J. Cold-induced expression of the VEGF gene in brown adipose tissue is independent of thermogenic oxygen consumption. *FEBS Lett.* 2005;579:5680–4.

32. 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.
33. 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.
34. Chechi K, Blanchard PG, Mathieu P, Deshaies Y, Richard D. Brown fat like gene expression in the epicardial fat depot correlates with circulating HDL-cholesterol and triglycerides in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2012 Jun 22 [epub ahead of print]. PMID: 22727960 doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.008.
35. Shabalina IG, Jacobsson A, Cannon B, Nedergaard J. Native UCP1 displays simple competitive kinetics between the regulators purine nucleotides and fatty acids. *J Biol Chem.* 2004;279:38236-48.
36. 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.
37. 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.
38. Chartoumpekis DV, Habeos IG, Ziros PG, Psyrogiannis AI, Kyriazopoulou VE, Papavassiliou AG. Brown adipose tissue responds to cold and adrenergic stimulation by induction of FGF21. *Mol Med.* 2011;17:736-40.
39. Hondares E, Iglesias R, Giralt A, Gonzalez FJ, Giralt M, Mampel T, et al. Thermogenic activation induces FGF21 expression and release in brown adipose tissue. *J Biol Chem.* 2011;286:12983-90.
40. Hondares E, Rosell M, Gonzalez FJ, Giralt M, Iglesias R, Villarroya F. Hepatic FGF21 expression is induced at birth via PPARalpha in response to milk intake and contributes to thermogenic activation of neonatal brown fat. *Cell Metab.* 2010;11:206-12.
41. 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.
42. Nisoli E, Tonello C, Benarese M, Liberini P, Carruba MO. Expression of nerve growth factor in brown adipose tissue: implications for thermogenesis and obesity. *Endocrinology.* 1996;137:495-503.
43. Néchad M, Ruka E, Thibault J. Production of nerve growth factor by brown fat in culture: relation with the in vivo developmental stage of the tissue. *Comp Biochem Physiol Comp Physiol.* 1994;107:381-8.
44. Sornelli F, Fiore M, Chaldakov GN, Aloe L. Adipose tissue-derived nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: results from experimental stress and diabetes. *Gen Physiol Biophys.* 2009;28:179-83.
45. Tonello C, Giordano A, Cozzi V, Cinti S, Stock MJ, Carruba MO, et al. Role of sympathetic activity in controlling the expression of vascular endothelial growth factor in brown fat cells of lean and genetically obese rats. *FEBS Lett.* 1999;442: 167-72.
46. Kikuchi-Utsumi K, Gao B, Ohnata H, Hashimoto M, Yamamoto N, Kuroshima A. Enhanced gene expression of endothelial nitric oxide synthase in brown adipose tissue during cold exposure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;282:R623-6.
47. Fitzgibbons TP, Kogan S, Aouadi M, Hendricks GM, Straubhaar J, Czech MP. Similarity of mouse perivascular and brown adipose tissues and their resistance to diet-induced inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301:H1425-37.
48. Ortega MT, Xie L, Mora S, Chapes SK. Evaluation of macrophage plasticity in brown and white adipose tissue. *Cell Immunol.* 2011;271:124-33.
49. Meijer RL, 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.
50. Police SB, Thatcher SE, Charnigo R, Daugherty A, Cassis LA. Obesity promotes inflammation in periaortic adipose tissue and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:1458-64.
51. Greenstein AS, Khavandi K, Withers SB, Sonoyama K, Clancy O, Jeziorska M, et al. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients. *Circulation.* 2009;119:1661-70.
52. 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.
53. Rittig K, Staib K, Machann J, Böttcher M, Peter A, Schick F, et al. Perivascular fatty tissue at the brachial artery is linked to insulin resistance but not to local endothelial dysfunction. *Diabetologia.* 2008;51:2093-9.
54. Feldon SE, O'Loughlin CW, Ray DM, Landskroner-Eiger S, Seweryniak KE, Phipps RP. Activated human T lymphocytes express cyclooxygenase-2 and produce proadipogenic prostaglandins that drive human orbital fibroblast differentiation to adipocytes. *Am J Pathol.* 2006;169:1183-93.
55. Chatterjee TK, Stoll LL, Denning GM, Harrelson A, Blomkalns AL, Idelman G, et al. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of high-fat feeding. *Circ Res.* 2009;104:541.
56. Payne GA, Borbouse L, Kumar S, Neeb Z, Alloosh M, Sturek M, et al. Epicardial perivascular adipose-derived leptin exacerbates coronary endothelial dysfunction in metabolic syndrome via a protein kinase C-beta pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:1711-7.
57. Takaoka M, Suzuki H, Shiota S, Sekikawa K, Saito Y, Nagai R, et al. Endovascular injury induces rapid phenotypic changes in perivascular adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:1576-82.
58. Henrichot E, Juge-Aubry CE, Pernin A, Pache JC, Velebit V, Dayer JM, et al. Production of chemokines by perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:2594-9.
59. Marchesi C, Ebrahimian T, Angulo O, Paradis P, Schiffrian 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.
60. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial fat: what is new and what is missing? *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011;38:879-87.
61. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation.* 2003;108:2460-6.
62. Redman LM, Ravussin E. Endocrine alterations in response to calorie restriction in humans. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;299:129-36.
63. Howell A, Chapman M, Harvie M. Energy restriction for breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res.* 2009;181:97-111.
64. 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.
65. 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.

66. Kamel EG, McNeill G, Van Wijk MC. Change in intra-abdominal adipose tissue volume during weight loss in obese men and women: correlation between magnetic resonance imaging and anthropometric measurements. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:607–13.
67. Seidell JC. Environmental influences on regional fat distribution. *Int J Obes.* 1991;15 Suppl 2:31–5.
68. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM. Comparison of effects of diet versus exercise weight loss regimens on LDL and HDL particle size in obese adults. *Lipids Health Dis.* 2011;10:119.
69. Saris WH. Effects of energy restriction and exercise on the sympathetic nervous system. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19 Suppl 7:S17–23.
70. Zorba E, Cengiz T, Karacabey K. Exercise training improves body composition, blood lipid profile and serum insulin levels in obese children. *J Sports Med Phys Fitness.* 2011;51:664–9.
71. Lamarche B, Després JP, Moorjani S, Nadeau A, Lupien PJ, Tremblay A, et al. Evidence for a role of insulin in the regulation of abdominal adipose tissue lipoprotein lipase response to exercise training in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993;17:255–61.
72. Tremblay A, Nadeau A, Després JP, St-Jean L, Thériault G, Bouchard C. Long-term exercise training with constant energy intake. 2. Effect on glucose metabolism and resting energy expenditure. *Int J Obes.* 1990;14:75.
73. 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.
74. Enerbäck S. Human brown adipose tissue. *Cell Metab.* 2010;11:248–52.
75. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. New powers of brown fat: fighting the metabolic syndrome. *Cell Metab.* 2011;13: 238–40.
76. 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.
77. Farmer SR. Brown fat and skeletal muscle: unlikely cousins? *Cell.* 2008;134:726–7.
78. Schulz TJ, Huang TL, Tran TT, Zhang H, Townsend KL, Shadrach JL, et al. Identification of inducible brown adipocyte progenitors residing in skeletal muscle and white fat. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:143–8.
79. Townsend KL, Tseng YH. Brown adipose tissue. Recent insights into development, metabolic function and therapeutic potential. *Adipocyte.* 2012;1:13–24.