

DIABETIS AVUI



TEIXIT ADIPÓS MARRÓ, OBESITAT I DIABETIS

Aleix Gavalda-Navarro i Francesc Villarroya

Departament de Bioquímica i Biomedicina Molecular, Universitat de Barcelona,
Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona (IBUB), i Institut de Recerca
Sant Joan de Déu

CIBER Fisiopatologia de la Obesidad y Nutrición

Avda Diagonal, 643

08028 Barcelona.

 fvillarroya@ub.edu

DIABETIS AVUI

Introducció. Teixit adipós marró, termogènesi i obesitat

En els darrers anys, termes com “teixit adipós marró”, “greix marró”, “greix beix” o “marronització” del teixit adipós han aparegut sovint a la bibliografia especialitzada, i fins i tot en mitjans de comunicació comuns en relació a l'obesitat, diabetis i malalties metabòliques. Què és i per què és important el teixit adipós marró en aquest context?

És ben sabut que un dels factors que determinen l'equilibri energètic en l'organisme, què acaba determinant el normopès o la obesitat, és la despesa energètica. Juntament amb el metabolisme basal i la despesa associada a exercici físic, la termogènesi adaptativa és un factor clau en la variabilitat de la despesa energètica en els individus i un component rellevant en la propensió a obesitat. Els estudis sobre la fisiologia d'aquest procés són els que han estat durant dècades associats a l'estudi del greix marró o teixit adipós marró (TAM), lloc on es produeix aquesta termogènesi adaptativa, especialment en animals d'experimentació. En els últims anys s'ha intensificat aquest estudi davant l'evidència d'un potencial paper del teixit adipós marró en relació amb l'obesitat i la diabetis en humans.

Des de finals dels 70 del segle passat sabem que l'adipòcit marró, totalment diferent i amb funcions oposades a l'adipòcit comú o adipòcit blanc, té una maquinària bioquímica única que fa d'aquest tipus cel·lular una màquina de “cremar” substrats metabòlics per a generar calor. El mecanisme de producció de calor del teixit adipós marró es basa en la presència de la proteïna desacoblant mitocondrial UCP1 a la membrana mitocondrial interna dels adipòcits marrons. UCP1 confereix permeabilitat als protons a aquesta membrana causant així el desacoblament de la cadena respiratòria respecte a la fosforilació oxidativa. Això fa que l'energia generada pel funcionament de la cadena respiratòria s'inverteixi en produir calor en lloc de la síntesi d'ATP que es dona en els mitocondris convencionals. D'altra banda, la pèrdua de control respiratori per part de l'ADP dona lloc a elevades taxes d'oxidació que sustenten la producció de calor (1). Aquesta elevada activitat respiratòria es sustenta gràcies a l'activa captació de substrats metabòlics, fonamentalment àcids grassos procedents de la hidròlisi de triglicèrids presents dins el propi adipòcit i dels triglicèrids circulants i, com veurem després, de la glucosa circulant.

DIABETIS AVUI

Què té a veure tot això amb l'obesitat i la diabetis? En principi, la termogènesi al TAM es va considerar com el mecanisme principal mitjançant el qual els mamífers mantenen la temperatura corporal quan es troben en ambients freds. A principis dels 80 del segle passat, N.Rothwell i M.Stock van observar que animals de laboratori que consumien dietes altament hipercalòriques es feien obesos però no en la proporció que es podia esperar donat l'excés de calories que ingerien, i van deduir l'existència d'un mecanisme de protecció enfront de l'acumulació de pes corporal basat en "cremar" part d'aquestes calories. Es va demostrar que el TAM s'activava en aquestes condicions i donava lloc a l'anomenada "termogènesi induïda per la dieta" (2). En els anys següents es va evidenciar mitjançant l'ús de models experimentals el paper clau del TAM en el control de l'obesitat com a lloc essencial de despesa energètica. Es va observar que els models genètics d'obesitat en rates i ratolins estaven associats a una reducció de l'activitat del TAM i, recíprocament, que l'activació del TAM donava lloc a protecció enfront de l'obesitat. Ratolins en què s'elimina bona part del TAM mitjançant manipulació genètica o en els quals se suprimeix genèticament UCP1 es fan obesos i sovint hiperglucèmics i hiperinsulinèmics, especialment sota dietes riques en greix (3,4). Tanmateix, la rellevància d'aquestes observacions en humans ha estat durant anys considerada amb escepticisme. La idea clàssica era que el TAM està present i és actiu en humans durant l'etapa neonatal i inici de la infància, però que aquest teixit, a diferència dels animals de laboratori, involuciona amb l'edat i la seva activitat és nul·la o residual en l'humà adult. Es considerava per tant improbable que la importància del TAM en l'obesitat observada en animals d'experimentació pogués tenir una translació directa a l'obesitat en humans.

El teixit adipós marró en humans: una nova visió al segle XXI

A finals de la passada dècada es va produir una veritable revolució sobre l'apreciació de la rellevància del TAM en els humans adults. De fet, la troballa es va produir inicialment de forma casual i com a conseqüència indirecta de l'ús de la tomografia per emissió de positrons ("positron emission tomography", PET) per al diagnòstic de càncer, en tant que és una tècnica basada en la detecció de zones anatòmiques amb activitat metabòlica anormalment elevada (i per tant sospitoses de

DIABETIS AVUI

constituir un tumor). Després de la injecció al pacient d'un radio fàrmac, generalment fluorodesoxiglucosa marcada amb l'isòtop 18 del fluor, les imatges van indicar l'existència de llocs metabòlicament actius i sense relació amb tumors, principalment a les zones del coll i espatlles (5).

Tres estudis independents publicats a New England Journal of Medicine el 2009 van demostrar que aquests llocs anatòmics corresponien a TAM i des de llavors s'ha demostrat inequívocament que els adults humans posseïm TAM metabòlicament actiu (6,7,8). Les zones anatòmiques principals del TAM actiu en humans adults segons les anàlisis PET se centren en les zones del coll i supraclavicular, paravertebral, al voltant de l'aorta, i en menor grau, perirenal. La zona supraclavicular és especialment activa i propera a la superfície corporal de manera que la termografia infraroja d'alta resolució (tecnologia no invasiva a diferència del PET) permet detectar l'activitat termogènica del TAM en aquesta zona (Figura 1).

Estudis posteriors en poblacions amb diferent component ètnic, d'edat o de gènere han confirmat unànimement l'observació que els pacients obesos mostren una reducció en l'activitat del TAM (9). Les limitacions òbvies dels estudis en humans no permeten encara establir si, com en els rosegadors, la baixa activitat del TAM és causa de l'obesitat, no podent-se descartar la situació oposada, és a dir, que sigui l'obesitat la qual estigui causant la baixa activitat del TAM. En pacients obesos sotmesos a cirurgia bariàtrica s'ha pogut observar que la pèrdua de pes va associada a un augment l'activitat del TAM (10), però no hi ha encara estudis que permetin establir què passa primer després de l'operació, la pèrdua ponderal o l'activitat del TAM. En qualsevol cas, la reducció de l'activitat en pacients obesos és consistent amb una reducció en la seva termogènesi adaptativa i despesa energètica.

I què és el greix beix?

La comprensió de la importància del TAM en els humans en els últims anys ha estat coincident amb el reconeixement d'una plasticitat del teixit adipós no apreciada fins al moment. La visió clàssica és que al nostre organisme tenim dos tipus de teixit adipós: el teixit adipós blanc, responsable de l'emmagatzematge d'energia en forma de

DIABETIS AVUI

triglicèrids, i el TAM, amb funció termogènica. En ambdós predominen, respectivament, els adipòcits blancs i els adipòcits marrons que s'encarreguen d'aquestes funcions. S'ha observat que quan s'indueix la termogènesi mitjançant l'exposició d'animals d'experimentació al fred durant cert temps, es produeix una activació del TAM però no només això, sinó que a més apareixen acumulacions d'adipòcits marrons en llocs anatòmics propis del teixit adipós blanc. A aquest procés se li ha denominat "marronització" (en anglès "browning") del teixit adipós blanc (11). El fenomen de aparició de cèl·lules semblants als adipòcits marrons dins el teixit adipós blanc dels humans havia ja estat observat en pacients amb feocromocitoma (11) i atribuït a la persistent exposició del teixit adipós dels pacients a les catecolamines (potents agents tròfics del TAM) alliberades pel tumor (Figura 2). Diversos estudis recents han mostrat que els adipòcits marrons que apareixen en el teixit adipós blanc tenen un llinatge cel·lular totalment diferent als adipòcits marrons "clàssics" i, per distingir-los, han estat denominats adipòcits beix o brite (de l'anglès "brown-in-white") (12). Sabem que els adipòcits beix contenen la proteïna UCP1 i produeixen calor com els adipòcits marrons clàssics (13). Mentre que alguns investigadors consideren que les cèl·lules beix apareixen a partir de la diferenciació de cèl·lules precursors residents en els dipòsits de teixit adipós blanc, uns altres consideren que els propis adipòcits blancs poden "trans-diferenciar-se" a adipòcits beix (14). En qualsevol cas, l'interès en aquest procés de "marronització" del teixit adipós blanc en relació amb l'obesitat i la diabetis ve donat per dues observacions: a) soques de ratolins que tenen baixa capacitat d'activació d'aquest procés són especialment proclius a l'obesitat i a la resistència a la insulina (15), i b) la caracterització dels tipus d'adipòcit marró presents en biòpsies de TAM d'humans adults suggereix que tenen una identitat pròpia de l'adipòcit beix (9). Tot això, juntament amb la inductivitat de l'aparició dels adipòcits beix en resposta a determinants ambientals fa especialment interessant la investigació del procés de "marronització" com a eina per a la promoció de l'activitat del TAM en l'organisme.

DIABETIS AVUI

Teixit adipós marró i diabetis

L'activitat termogènica del TAM, amb la seva capacitat de cremar substrats metabòlics per a generar calor ha estat recentment enfocada no només a l'obesitat sinó també específicament en relació a la diabetis. Això és degut al reconeixement de què la captació de glucosa per part del TAM, per tal de ser "cremada" és molt activa. En ser el TAM un lloc actiu de drenatge de la glucosa circulant, la seva activitat té implicacions obvies en relació al manteniment de nivells moderats de glucèmia. De fet, com ja s'ha esmentat, el recent reconeixement de TAM en adults humans s'ha basat en la seva forta capacitat de captació activa de 18F-desoxi-glucosa. Estudis recents combinant l'anàlisi PET amb mesures de perfusió tissular han permès inferir que el TAM és un lloc de consum intens de glucosa durant la termogènesi quan és activat per fred o també en resposta a la insulina. Els adipòcits marrons expressen alts nivells dels transportadors de glucosa GLUT4 i GLUT1, proporcionant-los una sòlida capacitat per a la captació de glucosa tant dependent d'insulina com no dependent d'insulina. D'altra banda, estudis experimentals en animals de laboratori indiquen que el TAM és possiblement el teixit de l'organisme amb la més elevada sensibilitat a la insulina (16).

Tot i que el concepte clàssic ha estat que el TAM sustenta la termogènesi sobretot mitjançant l'oxidació d'àcids grassos, sabem que existeix una elevada oxidació també de glucosa, sigui de forma directa o indirecta, prèvia transformació en de la glucosa en àcids grassos dins el propi adipòcit marró. De fet, estudis experimentals en animals de laboratori mesurant les diferències arterio-venoses de glucosa i lactat a través del TAM en condicions d'activació termogènica van indicar una potent captació de glucosa sense alliberament de lactat, el que confirma que la glucosa captada pel TAM és fonamentalment oxidada (17) S'ha calculat que, en condicions d'activació termogènica, el TAM pot arribar a captar prop del 75% del total de glucosa de la circulació en ratolins (18). S'ha demostrat que si se suprimeix l'activitat d'UCP1 mitjançant la invalidació del seu gen, es perd l'elevada captació de glucosa per part del TAM, la qual cosa demostra que és el procés termogènic el que juga un paper crític en la capacitat del TAM per actuar com a lloc de drenatge de la glucosa circulant (19). També alguns estudis proposen que l'aparició d'adipòcits beix al

DIABETIS AVUI

teixit adipós blanc s'associa amb una millora en l'homeòstasi de la glucosa i la sensibilitat a la insulina (20). En els éssers humans, alguns estudis han indicat que l'exposició al fred augmenta la utilització de glucosa al TAM (21,22), però no tots coincideixen en que això doni lloc a un efecte sistèmic rellevant sobre la glucèmia (22). No obstant això, estudis recents utilitzant traçadors isotòpics estables han demostrat que l'exposició al fred lleu augmenta la utilització de glucosa i l'oxidació de la glucosa a nivell sistèmic només en els individus que posseeixen quantitats significatives de TAM (23). En un estudi amb individus sans, es va trobar que l'activitat del TAM era un predictor independent significatiu dels nivells de glucosa (24). Tot aquest escenari és consistent amb diversos estudis genètics d'associació de polimorfismes del gen UCP1 amb diabetis tipus 2 en poblacions humanes (25,26) que, tot i que no són unànimes en la literatura (27) estarien d'acord amb el paper del TAM i la seva activitat termogènica mitjançada per UCP1 en l'homeòstasi de la glucosa.

D'altra banda, cal no oblidar que l'activitat del TAM pot també generar efectes beneficiosos per a la diabetis mitjançant mecanismes indirectes. Un efecte de reducció ponderal mitjançant per l'activació del TAM en pacients obesos podria tenir òbviament efectes positius sobre l'estatus metabòlic dels pacients. A més, el TAM actiu no és només un lloc potent de drenatge de la glucosa circulant sinó també dels triglicèrids (18). Tots els efectes beneficiosos que són ben coneguts de la promoció de l'aclariment de lípids sobre l'homeòstasi de la glucosa (per exemple, la prevenció de la lipotoxicitat al pàncrees i altres teixits i la posterior millora en la sensibilitat a la insulina) es donarien en el context d'un TAM activat.

Activar el teixit adipós marró per combatre l'obesitat i la diabetis, un desafiament farmacològic i nutricional

Vist tot l'anterior és evident que en el context de la recerca en obesitat i diabetis, l'activació del TAM és una estratègia a explorar amb la finalitat d'activar la despesa energètica, contribuir a evitar que l'individu estableixi un balanç energètic positiu i es previngui o disminueixi l'obesitat, i es promogui un lloc actiu de drenatge i

DIABETIS AVUI

oxidació de la glucosa circulant. Com s'ha comentat, la temperatura ambiental baixa és l'estímul més potent per a l'activació del TAM així com per a la “marronització” del teixit adipós blanc. Hi ha estudis que proposen que la prolongació del temps de permanència a temperatures ambientals elevades en les últimes dècades a causa de l'expansió de la calefacció i l'augment en la temperatura preferent de confort poden estar contribuint a l'expansió de l'obesitat en les societats occidentals (28). Als EUA s'han comercialitzat ja alguns equips per refredar localment les zones superiors del tòrax per a potenciar la inducció de l'activitat del TAM; no obstant això, no existeixen proves fefaents de la seva utilitat. Possiblement la major importància futura en la consideració de la temperatura en relació amb l'obesitat i l'activació del TAM provindrà d'avaluar adequadament fins a quin punt la temperatura ambiental de confort en els llocs de treball o en la llar ha de tenir-se en compte com a factor ambiental més o menys obesogènic.

El fred ambiental activa el TAM a través del sistema nerviós simpàtic que, mitjançant les terminacions nervioses que innerven al TAM, allibera noradrenalina que actua sobre receptors β -adrenèrgics de la superfície de l'adipòcit marró i genera les cascades intracel·lulars d'activació de la termogènesi (1). Per tant, la utilització de simpatomimètics seria en principi una estratègia òbvia per activar el TAM en individus obesos i/o diabètics. Malauradament, fins al moment no es disposa de molècules amb suficient especificitat i l'ús de simpatomimètics s'ha anat descartant pels seus efectes secundaris deleteris sobre el sistema cardiovascular (29). Un estudi recent ha indicat que el mirabegron, activador β_3 -adrenèrgic aprovat per al tractament de la síndrome de bufeta hiperactiva, activa el TAM en voluntaris sans, però es desconeix si es pot produir aquest efecte en pacients obesos i/o diabètics i a dosis no perilloses (30). Aquesta situació ha propiciat en els últims anys una activa investigació per a la identificació de mecanismes no adrenèrgics d'activació del TAM (i/o de la “marronització”). Diversos factors hormonals d'origen hepàtic, intestinal i fins i tot cardíac han estat identificats (31), destacant entre ells el factor hormonal FGF21 (“fibroblast growth factor-21”) que és una molècula en activa investigació com a agent anti-diabètic i anti-obesitat (32). Aquest factor endocrí, que es va identificar originalment en la cerca de nous anti-diabètics per la seva forta capacitat per reduir la

DIABETIS AVUI

hiperglucèmia en models de diabetis tipus 2 en rosegadors (33), actua directament sobre els adipòcits marrons promovent l'expressió de GLUT1 i l'oxidació de la glucosa (34). Justament, una component de la forta acció anti-diabètica de FGF21 s'ha atribuït a la seva capacitat per activar l'oxidació de glucosa al TAM. També hi ha dades que indiquen que FGF21 activa la “marronització” del teixit adipós blanc i, en augmentar la presència d'adipòcits beix, promou el catabolisme de la glucosa (35). Ja hi ha alguns estudis pilot en pacients obesos diabètics de tractament amb anàlegs de FGF21, els quals indiquen per ara un efecte més potent en la millora de la hiperlipèmia i el pes que en la glucèmia pròpiament (36,37).

Dins d'aquest àmbit, també és especialment interessant la investigació sobre possibles molècules presents en la dieta que poguessin tenir efectes sobre el TAM. Diverses investigacions indiquen que molècules de la família de les capsacines, presents en la dieta i que interaccionen amb canals iònics TRP ("transient receptor potential") podrien activar tant directament com indirectament el TAM en models animals i en humans (38). Dades recents indiquen també que els receptors GPR120, activats per àcids grassos poliinsaturats, serien potents mediadors de la inducció de l'activitat del TAM (39).

En darrer lloc, cal esmentar recerques recents que vinculen l'exercici físic amb l'activació del TAM. Estudis en animals d'experimentació han indicat inequívocament que l'exercici continuat provoca la “marronització” del teixit adipós i es proposa que part dels efectes sistèmics saludables per al metabolisme causats per l'activitat física sostinguda serien deguts a la promoció d'un fenotip marró-versus-blanc en el greix subcutani (40). Ja s'han identificat algunes molècules produïdes pel múscul esquelètic (miocines) en resposta a l'exercici que actuarien com a senyalitzadores promovent la “marronització” del teixit adipós marró; d'entre elles la irisina, descoberta el 2012, és una de les què estan sent més activament estudiades (41). En resum, la identificació de mecanismes de control de l'activitat del TAM és un àrea d'intensa recerca per tal de trobar candidats a molècules que, sigui com a fàrmacs o nutrients, puguin activar el TAM i/o activar la “marronització” del teixit adipós blanc de forma específica i segura, i generin els efectes metabòlics associats a un TAM actiu.

DIABETIS AVUI

El paper secretor del teixit adipós marró: noves oportunitats en la identificació de candidats en el tractament de la diabetis?.

Recentment, un nou paper fisiològic del TAM està emergint basat en les seves propietats secretores. Múltiples estudis han demostrat, de forma unànimement sorprenent i en laboratoris molt diversos del món, que el trasplantament de petites quantitats de TAM a ratolins de laboratori millora potentment la diabetis i fins tot la obesitat. Això no és explicable per l'activitat termogènica intrínseca del TAM trasplantat, i s'ha postulat que el TAM alliberaria factors endocrins amb efecte sistèmic sobre el metabolisme (42). Estaríem assistint a un escenari semblant al que va passar fa unes dècades amb el teixit adipós blanc al que, després del descobriment de la leptina, se li va reconèixer un paper endocrí i la capacitat de produir les anomenades adipoquines. Recentment, S. Corvera i col·laboradors han descrit que el trasplantament d'adipòcits humans beix, obtinguts al laboratori, a models experimentals de ratolins intolerants a la glucosa i resistent a la insulina millora de manera espectacular el seu perfil metabòlic (43). Tot i algunes propostes de futur sobre si una estratègia de trasplantament de greix marró, encara que fos en petites quantitats, podria tenir utilitat terapèutica en el futur, la principal recerca en aquest àmbit es dirigeix a identificar les "adipoquines marrons" o "batoquines" que serien responsables d'aquesta acció sistèmica saludable mitjançada per el TAM. Algunes molècules que actuen com a adipoquines marrons ja han estat identificades (el propi FGF21, la neuroregulina-4 que senyalitza de TAM a fetge, possiblement la interleukina-6,...) però som encara lluny d'un coneixement complet de les molècules senyalitzadores emeses pel TAM i amb efecte sistèmic.

DIABETIS AVUI

Conclusions

En resum, la recerca recent indica que un TAM actiu s'associa a un estatus metabòlic saludable, preventiu de la hiperglucèmia i hiperlipèmia, i possiblement protector front l'obesitat. Alhora, estem assistint actualment a una intensa investigació que pugui aprofitar les propietats fisiològiques úniques del TAM. Múltiples estratègies farmacològiques i nutricionals s'estan dissenyant per tal d'intentar activar el TAM (o "marronitzar" el teixit adipós blanc) en pacients obesos i/o diabètics i afavorir així les seves propietats intrínseques favorables a la despesa energètica i la seva capacitat de drenar glucosa i lípids per tal d'oxidar-los. Un fascinant nou món en la farmacologia i la nutrició aplicades a les malalties metabòliques complexes pot aflorar en un futur proper en la cerca de eines per a l'activació del TAM.

DIABETIS AVUI

Bibliografia

1. **Cannon B, Nedergaard J.** Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84:277-359.
2. **Rothwell NJ, Stock MJ.** A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature*. 1979; 281:31-35.
3. **Lowell BB, S-Susulic V, Hamann A, Lawitts JA, Himms-Hagen J, Boyer BB, Kozak LP, Flier JS.** Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue. *Nature*. 1993; 366:740-742
4. **Feldmann HM, Golozoubova V, Cannon B, Nedergaard J.** UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality. *Cell Metab*. 2009; 9:203-209.
5. **Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B.** Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 293:444-452.
6. **Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, Taittonen M, Laine J, Savisto NJ, Enerbäck S, Nuutila P.** Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009; 360:1518-1525.
7. **van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, Schrauwen P, Teule GJ.** Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009; 360:1500-1508.
8. **Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR.** Identification and

importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009; 360:1509-1517.

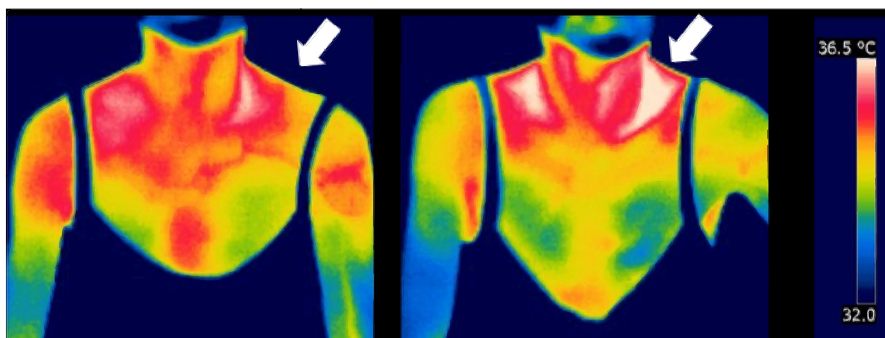
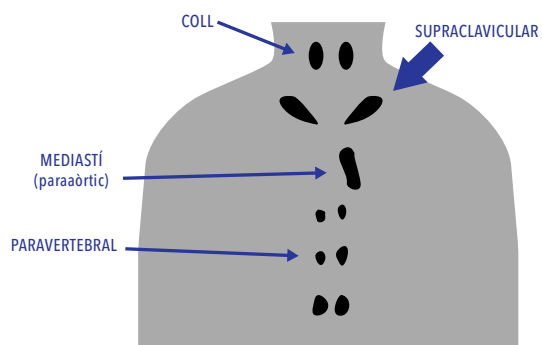
9. **Betz MJ, Enerbäck S.** Human Brown Adipose Tissue: What We Have Learned So Far. *Diabetes* 2015; 64(7):2352-2360.
10. **Vijgen GH, Bouvy ND, Teule GJ, Brans B, Hoeks J, Schrauwen P, van Marken Lichtenbelt WD.** Increase in brown adipose tissue activity after weight loss in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:E1229-33.
11. **Giralt M, Villarroya F.** White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology* 2013; 154:2992-3000.
12. **Seale P, Bjork B, Yang W, Kajimura S, Chin S, Kuang S, Scimè A, Devarakonda S, Conroe HM, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Rudnicki MA, Beier DR, Spiegelman BM.** PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature.* 2008; 454:961-967.
13. **Shabalina IG, Petrovic N, de Jong JM, Kalinovich AV, Cannon B, Nedergaard J.** UCP1 in brite/beige adipose tissue mitochondria is functionally thermogenic. *Cell Rep* 2013; 5:1196-1203.
14. **Cinti S.** Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 297:E977-86.
15. **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; 102:412-420.
16. **Giralt M, Villarroya F** Mitochondrial Uncoupling and the Regulation of Glucose Homeostasis *Curr Diabetes Rev.* 2016; Feb 17. (Epub ahead of print)
17. **López-Soriano FJ, Fernández-López JA, Mampel T, Villarroya F, Iglesias R, Alemany M.** Amino acid and glucose uptake by rat brown adipose tissue. Effect of cold-exposure and acclimation. *Biochem J* 1988; 252:843-849.

18. **Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, Hohenberg H, Ittrich H, Peldschus K, Kaul MG, Tromsdorf UI, Weller H, Waurisch C, Eychmüller A, Gordts PL, Rinninger F, Bruegelmann K, Freund B, Nielsen P, Merkel M, Heeren J.** Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat Med* 2011; 17:200-205.
19. **Inokuma K, Ogura-Okamatsu Y, Toda C, Kimura K, Yamashita H, Saito M.** Uncoupling protein 1 is necessary for norepinephrine-induced glucose utilization in brown adipose tissue. *Diabetes* 2005; 54:1385-1391.
20. **Sidossis L, Kajimura S.** Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2015; 125:478-486.
21. **Orava J, Nuutila P, Lidell ME, Oikonen V, Noponen T, Viljanen T, Scheinin M, Taittonen M, Niemi T, Enerbäck S, Virtanen KA.** Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin. *Cell Metab* 2011; 14:272-279.
22. **Ouellet V, Labbé SM, Blondin DP, Phoenix S, Guérin B, Haman F, Turcotte EE, Richard D, Carpentier AC.** Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J Clin Invest* 2012; 122:545-552.
23. **Chondronikola M, Volpi E, Børsheim E, Porter C, Annamalai P, Enerbäck S, Lidell ME, Saraf MK, Labbe SM, Hurren NM, Yfanti C, Chao T, Andersen CR, Cesani F, Hawkins H, Sidossis LS.** Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2014; 63:4089-4099.
24. **Matsushita M, Yoneshiro T, Aita S, Kameya T, Sugie H, Saito M.** Impact of brown adipose tissue on body fatness and glucose metabolism in healthy humans. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38:812-817.
25. **Del Mar Gonzalez-Barroso M, Ricquier D, Cassard-Doulcier AM.** The human uncoupling protein-1 gene (UCP1): present status and perspectives in obesity research. *Obes Rev* 2000; 1:61-72.

26. **Jia JJ, Tian YB, Cao ZH, Tao LL, Zhang X, Gao SZ, Ge CR, Lin QY, Jois M.** The polymorphisms of UCP1 genes associated with fat metabolism, obesity and diabetes. *Mol Biol Rep* 2010; 37:1513-1522.
27. **Brondani Lde A, de Souza BM, Assmann TS, Bouças AP, Bauer AC, Canani LH, Crispim D.** Association of the UCP polymorphisms with susceptibility to obesity: case-control study and meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2014; 41:5053-5067.
28. **Johnson F, Mavrogianni A, Ucci M, Vidal-Puig A, Wardle J.** Could increased time spent in a thermal comfort zone contribute to population increases in obesity? *Obes Rev.* 2011; 12:543-551.
29. **Yen M, Ewald MB.** Toxicity of weight loss agents. *J Med Toxicol.* 2012; 8:145-152.
30. **Cypess AM, Weiner LS, Roberts-Toler C, Franquet Elía E, Kessler SH, Kahn PA, English J, Chatman K, Trauger SA, Doria A, Kolodny GM.** Activation of human brown adipose tissue by a β 3-adrenergic receptor agonist. *Cell Metab.* 2015; 21:33-38.
31. **Villarroya F, Vidal-Puig A.** Beyond the sympathetic tone: the new brown fat activators. *Cell Metab.* 2013; 17:638-644.
32. **Giralt M, Gavaldà-Navarro A, Villarroya F.** Fibroblast growth factor-21, energy balance and obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; 418 Pt 1:66-73.
33. **Kharitononkov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, Sandusky GE, Hammond LJ, Moyers JS, Owens RA, Gromada J, Brozinick JT, Hawkins ED, Wroblewski VJ, Li DS, Mehrbod F, Jaskunas SR, Shanafelt AB.** FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest* 2005; 115:1627-1635.
34. **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; 11:206-212.

35. **Fisher FM, Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F, Wu J, Kharitonov A, Flier JS, Maratos-Flier E, Spiegelman BM.** FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Dev.* 2012; 26:271-281.
36. **Gaich G, Chien JY, Fu H, Glass LC, Deeg MA, Holland WL, Kharitonov A, Bumol T, Schilske HK, Moller DE.** The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2013; 18:333-340.
37. **Talukdar S, Zhou Y, Li D, Rossulek M, Dong J, Somayaji V, Weng Y, Clark R, Lanba A, Owen BM, Brenner MB, Trimmer JK, Gropp KE, Chabot JR, Erion DM, Rolph TP, Goodwin B, Calle RA.** A Long-Acting FGF21 Molecule, PF-05231023, Decreases Body Weight and Improves Lipid Profile in Non-human Primates and Type 2 Diabetic Subjects. *Cell Metab.* 2016; 23:427-440.
38. **Saito M, Yoneshiro T, Matsushita M.** Food Ingredients as Anti-Obesity Agents. *Trends Endocrinol Metab.* 2015; 26:585-587.
39. **Quesada-López T, Cereijo R, Turatsinze JV, Planavila A, Cairó M, Gavalda-Navarro A, Peyrou M, Moure R, Iglesias R, Giral M, Eizirik DL, Villarroya F.** The lipid sensor GPR120 promotes brown fat activation and FGF21 release from adipocytes. *Nat Commun.* 2016; 7:13479.
40. **Stanford KI, Middelbeek RJ, Goodyear LJ.** Exercise Effects on White Adipose Tissue: Beiging and Metabolic Adaptations. *Diabetes.* 2015; 64:2361-2368.
41. **Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Boström EA, Choi JH, Long JZ, Kajimura S, Zingaretti MC, Vind BF, Tu H, Cinti S, Højlund K, Gygi SP, Spiegelman BM** A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481:463-468.
42. **Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, Giral M.** Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol.* 2017; 13:26-35.

43. **Min SY, Kady J, Nam M, Rojas-Rodriguez R, Berkenwald A, Kim JH, Noh HL, Kim JK, Cooper MP, Fitzgibbons T, Brehm MA, Corvera S.** Human 'brite/beige' adipocytes develop from capillary networks, and their implantation improves metabolic homeostasis in mice. *Nat Med.* 2016; 22:312-318.
44. **Symonds ME, Henderson K, Elvidge L, Bosman C, Sharkey D, Perkins AC, Budge H.** Thermal imaging to assess age-related changes of skin temperature within the supraclavicular region co-locating with brown adipose tissue in healthy children. *J Pediatr.* 2012; 161:892-898.

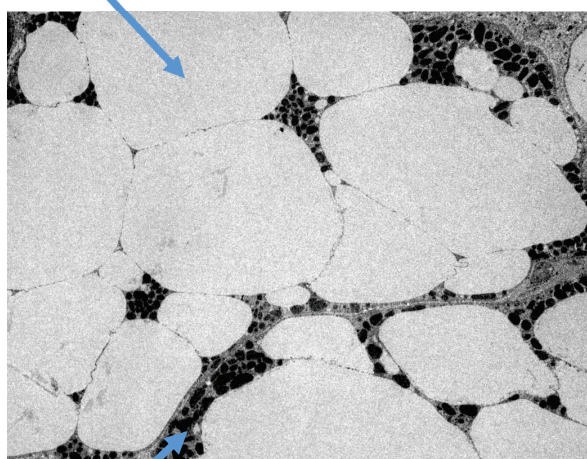
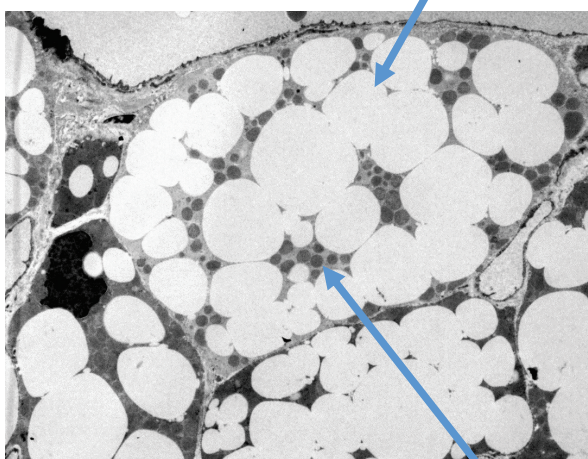


DIABETIS AVUI

Figura 1

Determinació de l'activitat del teixit adipós marró en humans. A l'esquerra, esquema dels llocs anatòmics de presència de teixit adipós marró actiu obtinguts a partir de tomografia per emissió de positrons després de l'administració de 18F-2-deoxiglucosa. A la dreta, determinació per termografia infraroja d'alta sensibilitat de l'activació del teixit adipós marró supraclavicular; al centre es mostra la termografia d'un individu en condicions basals i a la dreta 5 minuts després de mantenir la ma en aigua freda (16°C), com a sistema d'inducció a nivell central de l'estímul termogènic (44). La localització superficial del dipòsit supraclavicular de teixit adipós marró permet la mesura de la seva activitat mitjançant termografia infraroja de superfície (imatges obtingudes per P.Llorens i R.Cereijo, Universitat de Barcelona).

Dipòsits de lípids amb distribució multivacuolar



Abundants mitocondris

DIABETIS AVUI

Figura 2

Morfologia dels adipòcits marrons i beix. Esquerra, imatge de microscòpia electrònica d'adipòcits marrons de ratolí. Dreta, imatge de microscòpia electrònica del teixit adipós beix que apareix en pacients de feocromocitoma. Es mostra la disposició multilocular dels dipòsits de lípids i l'abundant presència de mitocondris. (Imatges obtingudes per M. Cairó i J. Gallego-Escuredo, Universitat de Barcelona, amb la col·laboració de A. Goday, Hospital del Mar, Barcelona).

DIABETIS AVUI

