

Aina Medina Dols
 NIU: 1269648
 Ciència i Tecnologia dels Aliments
 Treball de Final de Grau

Tutora: Anna Genescà Garrigosa



EL GREIX QUE APRIMA

ÍNDEX

1. Introducció	Pàg. 1
2. Un dels grans problemes de la societat actual: l'obesitat	Pàg. 3
3. El BAT	Pàg. 4
3.1 Localització	Pàg. 4
4. La termogènesi sense tremolor	
4.1 Mecanisme i regulació de la termogènesi	Pàg. 6
4.1.1 La UCP-1	Pàg. 6
4.1.2 Regulació fisiològica: la norepinefrina	Pàg. 7
5. Un nou tipus de teixit adipós: el "brite"	Pàg.10
6. Regulació de l'activitat del teixit adipós marró	
6.1 La termogènesi induïda per l'exposició al fred	Pàg.12
6.2 La termogènesi induïda per la dieta	Pàg.12
7. Relació entre l'obesitat i el BAT	Pàg.14
8. Conclusió final	Pàg.15
9. Bibliografia	Pàg.17

1. INTRODUCCIÓ

Una de les majors preocupacions de la comunitat científica mundial és l'epidèmia de l'obesitat, i és que aquesta s'ha convertit en una de les malalties més destacades de la nostra societat. El % de la població que pateix sobrepès ha augmentat de manera significativa en els darrers anys.

Un dels principals objectius del col·lectiu científic és trobar la manera de combatre-la ja que les persones obeses tenen un risc superior de patir problemes cardiovasculars, càncer o diabetis de tipus II, impulsada per la resistència a la insulina; disminuint així tan la qualitat com les expectatives de vida.

Fins fa uns anys, els mètodes que s'estudiaven incloïen dietes i activitat física, el que resultava complicat de mantenir, per el que en molts casos tenia una eficàcia transitòria. Altres maneres que es podien utilitzar eren els fàrmacs o les operacions d'estètica. Actualment, s'estan investigant possibles maneres d'activar un tipus de teixit adipós, teixit gras del cos, conegut com a teixit adipós marró (*Brown Adipose Tissue* o BAT) que té la capacitat d'oxidar àcids grassos i glucosa del cos per tal de generar calor.

En la majoria de les espècies, inclosos els humans, el BAT es desenvolupa durant la vida fetal tardana. Al llarg d'aquest període les cèl·lules precursors es diferencien per tal de convertir-se en adipòcits marrons madurs, els quals tindran la capacitat de produir calor immediatament després del naixement, quan l'exposició a la baixa temperatura ambiental requereix de la termogènesi adaptativa eficaç.

Fins fa poc, es creia que en humans aquest tipus de teixit era exclusiu en nadons o en infants de curta edat però després d'estudiar més detingudament als adults s'ha demostrat que aquests també el presenten, aproximadament entre un 0.05-0.1% del pes total (Enerback, 2010), i que la seva absència es pot trobar directament vinculada amb l'obesitat.

2. UN DELS GRANS PROBLEMES DE LA SOCIETAT ACTUAL: L'OBESITAT

Definida com el resultat d'un desequilibri entre la ingesta i la despesa energètica de la persona, l'obesitat és una malaltia crònica amb una naturalesa multifactorial complexa que normalment comença durant la infància o l'adolescència. Representa un dels problemes de salut pública més importants dels darrers anys, factor que ja s'esperava en les prediccions de les futures dolències on es deia que es veia a l'obesitat com una de les principals malalties evitables que poden causar la mort.

Actualment, el 65% de la població mundial viu en països on l'obesitat mata a més gent que no pas la malnutrició i és que l'augment, en determinades zones, de la disponibilitat d'aliments, particularment dels rics en calories, i l'evolució cap a una forma de vida més sedentària han portat a l'augment del nombre de persones que pateixen obesitat.

Tan els mètodes terapèutics, la cirurgia bariàtrica o els mètodes farmacològics, on l'orlistalt és l'únic permès (Ioannides - Donem et al, 2011), ocasionen molts riscos a més de ser limitats per a sectors de la població molt específics. És per això que el tractament més recomanat per a controlar el pes és l'estil de vida que porten les persones.

Recentment s'ha descobert un tipus de teixit adipós, BAT, que té la capacitat de consumir energia per tal de produir calor, el que ha potenciat l'interès d'utilitzar-lo o potenciar-lo com a mètode per tal de combatre l'obesitat.

3. EL BAT

Els mecanismes reguladors alostàtics tenen la funció de mantenir les condicions d'homeostasi en l'individu o, el que és el mateix, de mantenir les condicions variables internes, les quals son sensibles als canvis ambientals (com pot ser una disminució de la ingesta o la temperatura) de manera estable i constant. Un exemple de la funció que porten a terme és la tremolor per tal de generar calor i augmentar així la temperatura corporal quan l'individu es troba en condicions de fred. El problema d'aquest mètode és que és temporal ja que amb el pas del temps el múscul es cansa i deixa d'actuar. En aquest moment és quan s'inicia la termogènesi sense tremolor.

L'òrgan que s'encarrega de portar a terme aquesta acció és el teixit adipós marró, BAT, que a diferència del teixit adipós blanc, on s'emmagatzemen els triglicèrids (un tipus de lípids presents en el cos humà i l'acumulació dels quals causa obesitat), es dedica a oxidar els lípids per tal de generar calor. Ambdós tipus d'adipòcits presenten morfologies molt diferents per el que des de un inici tampoc s'esperava que desencadenessin accions similars.

En relació als adipòcits marrons, en els primers estudis es creia que provenien de modificacions dels blancs. Gràcies a una sèrie d'investigacions s'ha vist que no és cert i que es troben emparentats amb les cèl·lules musculars. La relació entre ambdós tipus de cèl·lules és que tan les unes com les altres tenen un elevat contingut de mitocondris, caracteritzats per tenir la capacitat de generar energia en forma de ATP, com fan les musculars, o en forma de calor, com fan els adipòcits marrons.

Una altra dels factors que diferencien als adipòcits marrons dels blancs és que els primers presenten una alta vascularització per tal de garantir el subministrament de substrat i oxigen.

3.1 Localització

Els adipòcits que formen el teixit adipós marró estan distribuïts generalment al voltant de les clavícules, zona supraclavicular, i en el coll. En les zones intercostal, suprarenal i envoltant la vena aorta son altres llocs on es poden trobar, tot i que les concentracions seran inferiors.

La quantitat i la forma d'aquests dipòsits varia segons els factors ambientals, sobretot per la temperatura, o la pròpia genètica de la persona. A més, les cèl·lules que formen la part marró madura son una minoria entre les totals del teixit.

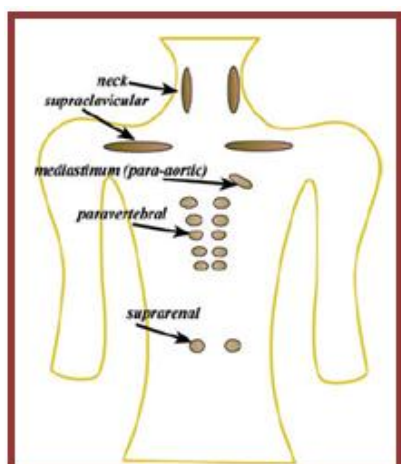


Figura 1.

Distribució del BAT en el cos humà.

Caixa 1. Presència i absència de BAT detectat per el mètode PET-CT. Es mostren les quantitats de BAT detectades en una dona de 60 anys en les zones coronal i axial per el PET (esquerra), CT (centre) i les dues juntes (dreta). Les zones grogues son les que corresponen a zones de BAT cervical i supraclavicular.

<u>PET-CT</u>	<u>Inconvenients</u>
<p>Recentment, una combinació de tomografia de l'emissió de positrons i la tomografia computada (PET- CT) ha estat utilitzat per a identificar el teixit adipós marró, al tenir un elevat nivell de captació per la <i>F-fluorodeoxyglucosa</i> (F-FDG) (suposat BAT).</p> <p>Amb aquest mètode tens la possibilitat de veure teixits que utilitzen la glucosa a elevats nivells, tot i que la seva acceptació depèn de que es demostrï que aquests teixits contenen la UCP-1 que com ja s'ha comentat és específica del teixit adipós marró</p> <p>De totes maneres, la correlació d'aquest teixit, detectat amb el PET-CT, amb l'expressió de la UCP-1 o amb l'estat metabòlic no han estat demostrades.</p>	<p>Fins ara el F-FDG PET és l'únic mètode no invasiu que s'ha trobat per a examinar la presència de teixit adipós marró. Aquest tipus d'investigació té diverses limitacions pràctiques:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Són cars • Impliquen la injecció de radioactivitat en subjectes sans • L'activitat del BAT és facultativa → només és utilitzada quan el cos necessita la seva funció termogènica. El fet de que en les imatges del PET no es detecti teixit adipós marró no vol dir que en l'individu no estigui present, ja que aquests només actuen quan és necessari.



4. LA TERMOGÈNESI SENSE TREMOLOR

4.1 Mecanisme i regulació de la termogènesi

La capacitat que té el teixit adipós marró de generar calor sense tremolar, com s'ha comentat, es dona gràcies a l'elevat contingut de mitocondris presents en el seu interior. La funció d'aquests encara no es coneix a la perfecció, tot i que s'ha vist que és un jugador principal en el metabolisme de l'individu al tenir relació directa amb la crema de triglicèrids en sang per tal de generar calor, termogènesi sense tremolor, protegint d'aquesta manera el cos del fred i prevenint a l'individu contra l'obesitat.

La raó per la que els mitocondris son tan importants és per que contenen en el seu interior grans quantitats de proteïnes de desacoblament UCP-1 (*Uncoupling protein 1*), igualment necessàries per a que la termogènesi es porti a terme.

Finalment, de la mateixa manera que amb els triglicèrids, tenen la capacitat d'ajudar en l'absorció de la glucosa circulant per el torrent sanguini. Aquest factor ha ajudat en la detecció del BAT en els éssers humans.

4.1.1 La UCP-1

La proteïna de la que depèn la funció termogènica sense tremolor, la UCP-1 o també coneguda com a termogenina, es localitza en la membrana interna dels mitocondris. La seva funció és actuar com un canal de protons, proporcionant així un camí directe per que aquests tornin a la matriu mitocondrial des de l'espai intermembrana. El resultat d'això és que l'energia associada al gradient de protons es dissipa en forma de calor en lloc de ser utilitzada per a la síntesi d'ATP (Nicholls i Locke, 1984) (Figura 2).

Les hormones tiroïdals son també molt importants al jugar un paper fonamental en la maduració del BAT durant la vida fetal (Hall et al., 2010). Aquestes augmenten la despesa d'energia i com a conseqüència la pèrdua de pes a través de l'expressió de la UCP-1 per a la funció termogènica (Skarulis et al., 2010). Per tant, l'ús d'agonistes de l'hormona tiroïdal s'ha vist com una teràpia potencial per promoure la pèrdua de pes corporal i millora de l'estat metabòlic.

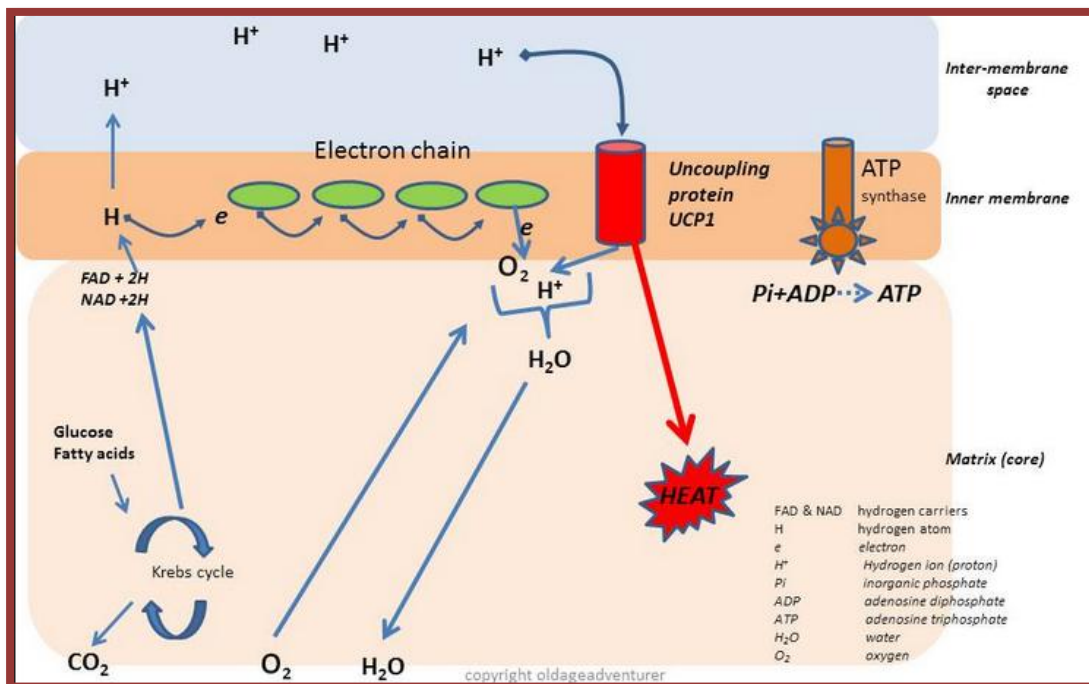


Figura 2.

Comparació entre el gradient de protons que s'acopla a la síntesi d'ATP gràcies a l'enzim ATP sintasa i la proteïna de desacoplament UCP-1 que es porta a terme en la membrana mitocondrial interna.

4.1.3 Regulació fisiològica: la norepinefrina

Els canals receptors transitoris de potencial (TRP), en resposta a condicions de fred o a la ingesta d'uns aliments determinats, desencadenen un input nerviós que a través dels nervis simpàtics alliberen la norepinefrina (NE), un transmissor que s'uneix als receptors β_3 -adrenèrgics (βAR) presents en la membrana mitocondrial. Una vegada units activen l'AMPC i aquest a la proteïna kinasa A, PKA, la que fosforilarà un seguit de proteïnes les quals actuaran com a senyal per a l'activació de la lipoprotein lipasa, LPL, de començar a degradar en cascada els triglicèrids alliberant així àcids grassos lliures, FA, i glicerol. Alguns d'aquests FA són considerats reguladors o activadors de la UCP-1 mentre que la resta són importats fins a l'interior de la mitocondria on seran cremats (oxidació). Aquesta combustió provoca l'alliberament d'energia en forma de calor. (Figura 3).

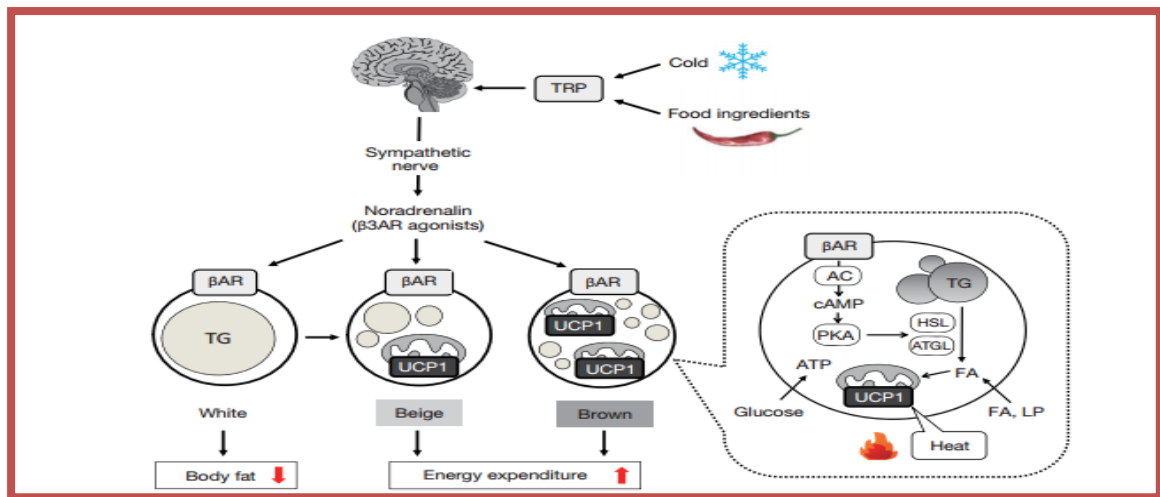


Figura 3.

Termogènesi simpàtica activada en el teixit adipós marró, mobilització dels lípids del teixit adipós blanc i la inducció cap als “brite”. L’activitat dels nervis simpàtics augmenta en resposta a factors com el fred o a través de la ingesta oral d’aliments a través de l’activació dels canals receptors transitoris de potencial (TRP), el que activa la noradrenalina (NE) i fa que s’ajunti als receptors β -adrenèrgics (β AR) el que inicia la hidròlisi en cascada de triglicèrids (TG). El conjunt d’àcids grassos que hi ha en el medi activen la proteïna de desacoblament UCP-1 a l’hora que son oxidats per a servir com a font d’energia en la termogènesi dissipant calor. L’activació dels nervis simpàtics també promou el pas dels adipòcits marrons a adipòcits “brite”.

L’adipòcit marró no pot funcionar de manera continuada disposant únicament de les reserves energètiques que es troben en l’interior del mateix adipòcit marró. És per això que no pot treballar de manera aïllada al dependre de l’entrega adequada d’oxigen i de substrat (lípid) procedent de diferents fonts d’energia circulant a través dels capil·lars que rodegen cada una de les cèl·lules. La calor que produeix serà alliberada a la sang ja calenta de la cèl·lula.

El resultat d’això és que una part de la fracció del menjar i de l’oxigen que es trobaven disponibles en la sang s’han absorbit i cremat en l’interior de la cèl·lula, el que comporta una major producció de calor.

La participació del teixit adipós marró en el metabolisme energètic total és, almenys en els mamífers més petits, molt important, ja que a temperatures ambientals normals pot arribar a produir la meitat de l’energia. En el cas dels individus que viuen en zones fredes aquesta font d’energia és la predominant.

Energia adicional prové de la glucosa circulant. Una altra de les funcions que se li han atribuït al BAT és l’ajuda en l’eliminació de la glucosa, ja que una gran fracció del que ingerim se’n va al BAT lloc on, al igual que passava amb els lípids, es crema. La major part de la combustió de glucosa a l’interior de la mitocòndria és en forma de piruvat. Aquesta termogènesi induïda per la

glucosa encara s'està investigant tot i que es creu que de la mateixa manera que passa amb els triglicèrids aquest mètode és dona gràcies a la UCP-1 activada per als àcids grassos lliures.

Els transportadors de glucosa, GLUT 1 i GLUT 4, es troben directament relacionats amb el procés ja que la seva activitat es veu afavorida si l'individu està sotmès a condicions de fred o per la norepinefrina, NE.

5. UN NOU TIPUS DE TEIXIT ADIPÓS: EL “BRITE”

Amb el pas dels anys s’ha descobert l’existència d’un tercer tipus de teixit adipós, considerat una subpoblació, que es troba en l’interior dels adipòcits blancs i que, al igual que els marrons, tenen la capacitat d’expressar la UCP-1 per tal de generar calor. Aquest tercer tipus es coneix com a bru o “brite” (Cinti, 2006). Per a convertir-se en adipòcits “brite” han de patir un procés d’obscuriment o embruniment.

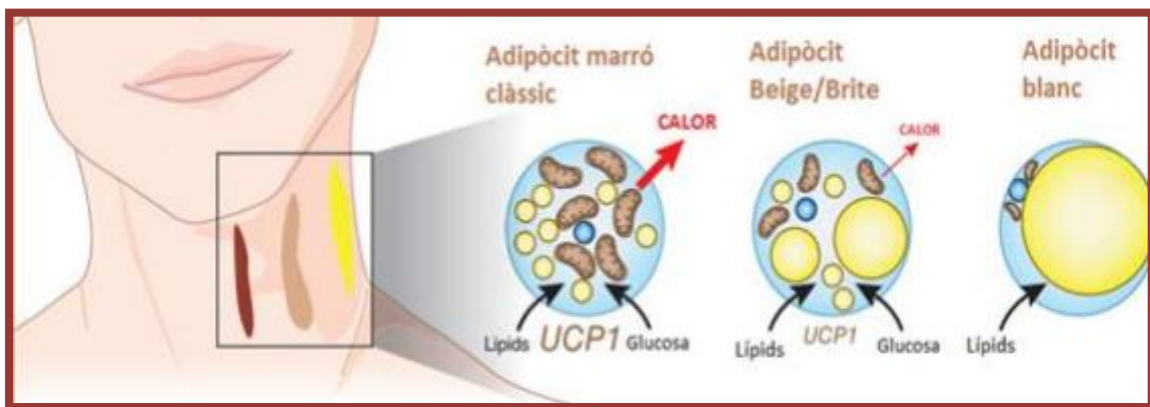


Figura 4.

Comparació dels tres tipus d’adipòcits presents en l’organisme. El primer és el teixit adipós marró, el qual conté petites gotes de lípids i un elevat nombre de mitocondris, els quals en el seu interior contenen elevades quantitats de UCP-1. En segon lloc els adipòcits “beige” amb un contingut és elevat de lípids però encara amb elevades concentracions de mitocondris i UCP-1. Finalment, els adipòcits blancs, els quals els lípids formen la major part de l’interior a més de no contenir mitocondris, i els que tenen sense la proteïna de desacoblament UCP-1.

La diferenciació de nous adipòcits marrons a partir de cèl·lules precursors està regulat per múltiples hormones i factors de creixement. Tot i això, no està clar si els mecanismes implicats en el procés coincideixen amb els dels adipòcits marrons.

L’encarregada d’estimular el procés és la ja anomenada norepinefrina, sempre que l’estímul termogènic persisteixi (continuada expressió de la UCP-1), desencadenant l’activació en cascada de la transcripció que regula l’expressió de gens necessaris per a l’adquisició d’un fenotip similar al de l’adipòcit marró.

Segons una sèrie d’estudis en el moment en que apareixien adipòcits “brite” enfront a l’estimulació de la norepinefrina, es va observar que no hi havia canvis ni en el nombre total d’adipòcits blancs (Ghorbani i HIMMS - Hagen, 1997) ni en l’aparició de senyals de

proliferació cel·lular (Cousin et al., 1996; Barbatelli et al., 2010). En conseqüència, es va concloure que els nous adipòcits “brite” deriven de preexistents adipòcits blancs.

D'altra banda, un estudi revela que les cèl·lules que contenen la proteïna UCP-1 formen dues poblacions morfològicament diferents. Una d'elles, engloba el 57% del total dels adipòcits “brite”, aproximadament. Aquests presenten les característiques típiques dels adipòcits marrons, amb múltiples i petites vacuoles de lípids, un nucli central i un gran mitocondri amb alta densitat de crestes. La resta, aproximadament el 43%, té una morfologia intermèdia entre adipòcit blanc i marró, amb un nucli perifèric, un gran vacúol central de lípids i múltiples petites gotetes de lípids, a més de nombrosos mitocondris allargats que s'assemblen als que es troben en els adipòcits blancs (Barbatelli et al., 2010).

No obstant això, la diferenciació dels adipòcits blancs i la seva posterior transformació és encara un tema de debat i els mecanismes implicats continuen sent desconeguts. Tot i això, hi ha una hormona, que si es troba directament relacionada, encarregada de portar a terme el procés d'obscuriment, la irisina.

6. REGULACIÓ DE L'ACTIVITAT DEL TEIXIT ADIPÓS MARRÓ

6.1 La termogènesi induïda per l'exposició al fred

En diferents estudis que s'han portat a terme s'ha vist que el individus que han estat sotmesos a períodes d'estrés per fred han augmentat en un 80% el seu metabolisme basal enfront als que han mantingut els nivells "calents" on, aproximadament la meitat de la calor es generada per la tremolor i l'altra meitat per el BAT. En aquests es va veure que abans de detectar la tremolor en l'individu es podia observar un augment del metabolisme del mateix, per el que podem atribuir la generació de calor sense tremolor al teixit adipós marró.

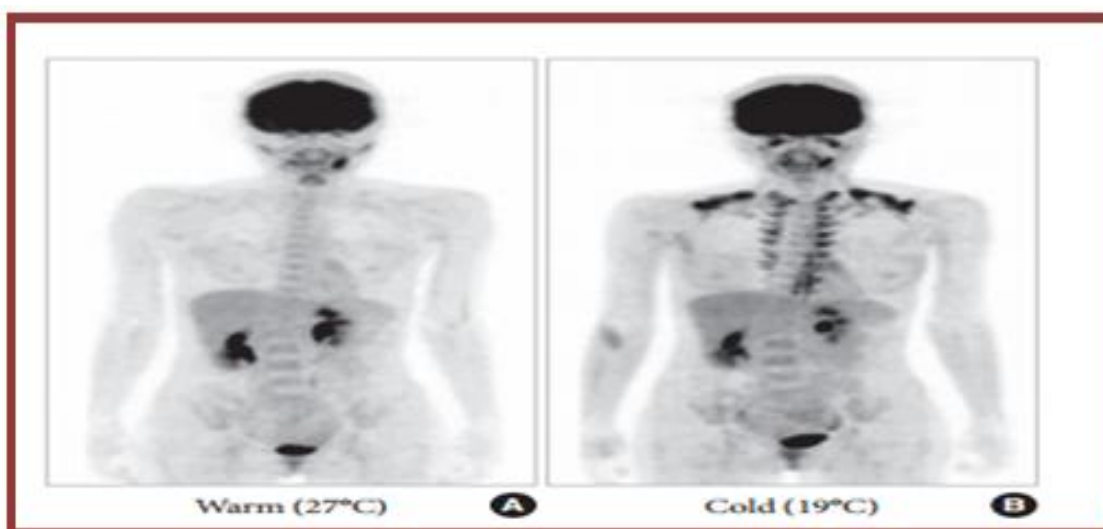


Figura 5.

Teixit adipós marró humà detectat gràcies a la fluorodeoxyglucosa (FDG), la qual s'ha incorporat en el teixit adipós supraclavicular i en la zona intercostal i son detectades per la tomografia per emissió de positrons (PET). Es pot veure que si l'individu es troba en condicions de calor (pròximes als 27°C) la quantitat de BAT és pràcticament negligible, a diferència de si està exposat a temperatures fredes (19°C) on hi ha una major quantitat de teixit adipós marró.

6.2. La termogènesi induïda per la dieta

Tot i que el fred és el principal regulador del BAT, la dieta és també considerada un factor que influeix en l'activació d'aquest. Segons els resultats obtinguts en una sèrie d'estudis fets en rosegadors s'ha vist que quan els aliments que aquests ingerien tenien un elevat % de carbohidrats o de greixos hi havia, per una banda, un augment de l'activitat del teixit adipós marró i, per l'altra, un menor augment de pes comparat amb el que s'espera en relació al que ha consumit (Rothwell i Stock, 1979).

En algunes conclusions obtingudes de manera indirecta d'aquests mateixos estudis, es va veure que la quantitat de insulina augmentava en el moment en que la ingesta augmentava, el que augmentava el metabolisme del BAT, i per tant la quantitat de glucosa consumida per aquest. Tot i això, encara no hi ha estudis que afirmin aquesta relació.

7. RELACIÓ ENTRE L'OBESITAT I EL BAT

Amb els coneixement que es tenen avui sobre la presència en éssers humans adults del teixit adipós marró, aquest s'ha convertit en una forma cada vegada més atractiva per dissipar l'excés d'energia i proporcionar un enfocament terapèutic per al tractament o prevenció de l'obesitat i malalties associades. S'ha de dir, però, que segons una sèrie d'estudis s'ha trobat que hi ha una correlació negativa entre els dos conceptes al veure que, les persones que sofreixen obesitat contenen nivells inferiors de BAT. D'aquesta manera, la resposta termogènica que tenen després de realitzar un àpat, al tenir menys expressió de BAT i per tant de UCP-1, és menor. (Figura 6)

Això el que es vol dir és que les quantitats de BAT tenen una relació directament proporcional amb la taxa metabòlica de l'individu quan aquest es troba en condicions de repòs, però tenen una relació inversament proporcional amb l'índex de massa corporal, IMC, i la massa grassa d'aquest. Per tant, es dedueix que amb els mecanismes d'activació del BAT és probable obtenir múltiples implicacions positives per a les persones obesas.

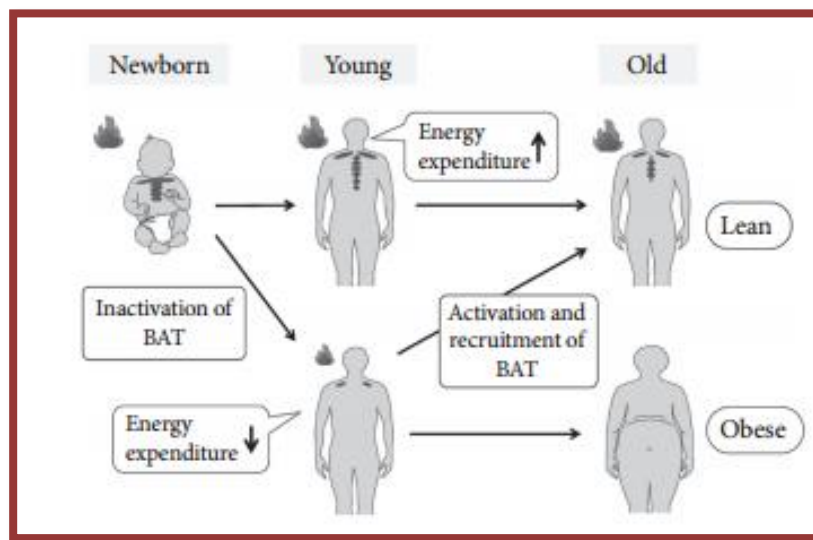


Figura 6.

Influència que té l'edat i l'acumulació de greix en la quantitat de teixit adipós marró present en humans.

S'han descobert una sèrie de mètodes, molècules provinents de productes farmacèutics, de factors de creixement o de factors nutricionals, que son considerats agonistes dels receptors β -adrenèrgics i que tenen la capacitat d'afectar al major regulador del BAT, el sistema nerviós simpàtic, SNS. Tot i això, no és segur utilitzar-los ja que s'ha vist que degut a l'ampli marc d'accions que té la norepinefrina es produeixen efectes secundaris indesitjables, entre els quals destaca el problema ocasionat a un altra sistema que té el mateix tipus de receptors que presenta el BAT, el sistema cardiovascular. És per això que s'ha prohibit la seva utilització en humans.

Per altra banda, s'estan investigant les cèl·lules conegudes com a *ex-vivo* que es caracteritzen per tenir la capacitat de crear cèl·lules termogèniques i introduir-les en les persones obeses. Els recents avenços en la biologia de cèl·lules mare obren la possibilitat d'aïllar les cèl·lules progenitores d'un individu i la seva posterior estimulació *ex vivo* per factors que promouen la diferenciació del BAT (com ara BMP -7 o FGF) o transfectar amb gens que específics que promouen el desenvolupament BAT (com la PRDM16 o PGC-1 α). Aquests mètodes impliquen cirurgia mínima per el que son considerats una alternativa atractiva a les persones obeses que no estan disposades a sotmetre's a la liposucció o la cirurgia bariàtrica per baixar de pes.

Aquests sistemes encara no son utilitzats en humans al ser necessaris més experiments per determinar les ubicacions òptimes d'implantació d'aquestes cèl·lules i així poder determinar de manera segura els efectes.

8. CONCLUSIÓ FINAL

Actualment encara es troben un elevat nombre de països on alimentació i salut no estan relacionats. En els darrers anys s'ha vist que ambdós termes van de la mà, ja que una mala alimentació pot acabar en malaltia. Una que preocupa i afecta a un gran nombre de persones és l'obesitat, la que pot desencadenar en altres problemes de igual o major importància com poden ser les malalties cardiovasculars, la diabetis tipus II o inclús el càncer.

El principal objectiu de la comunitat científica hauria de ser conscienciar a les persones de la importància que té una bona alimentació a l'hora de prevenir contra aquests problemes. Tot i això, hi ha molts casos en que aquesta no es suficient. És per això que a més de les dietes existeixen diferents mètodes farmacèutics o operacions (per exemple la liposucció o la cirurgia bariàtrica), els quals no son acceptats per totes les persones ja que o funcionen de manera temporal o al requerir de cirurgia no agraden als pacients.

Gràcies al descobriment del teixit adipós marró han començat a realitzar-se estudis per tal de trobar possibles maneres per a diferenciar els adipòcits en el procés d'embruniment o d'estimular el teixit d'alguna manera. És per això que es pot dir que amb aquest mètode molts camins que pareixia tenien un fi han estat oberts, ja que és un mètode que presenta un gran nombre de beneficis i no presenta els inconvenients que presenten els altres mètodes. Tot i això, s'ha de tenir present que aquest sistema també presenta limitacions: la primera és que els adults en general i les persones obeses en particular contenen un baix contingut de teixit adipós marró. La segona és que aquest tipus de teixit no sempre està activat al necessitar estar sotmès a una sèrie de condicions per a que es trobi en aquest estat. La conseqüència d'ambdós inconvenients és que és una sistema bastant complicat d'estudiar.

Deixant els inconvenients de banda i entrant una mica en el punt de vista personal crec que és un sistema al qual encara hi ha molt per a descobrir. Com a cas d'exemple puc dir que en bastantes de les fonts consultades s'explicaven les reaccions que es portaven a terme en el procés d'activació del BAT, sense conèixer bé quin era l'estímul que les provocava. Tot i això, una vegada aquestes incògnites es resolguin és un sistema que pot donar molt de si, ja que tot i que les proves que s'han portat a terme en rosegadors encara no es poden extrapolar a humans (molts dels intents que s'han portat a terme no han funcionat), en un futur propè, si es continua avançant sobre al tema a la mateixa velocitat que fins ara, s'hauran trobat maneres de fer que funcioni en humans.

Per tant, com a conclusió final puc dir que, després de realitzar l'estudi i basant-me en les dades obtingudes, és un possible substitut dels mètodes actuals (els quals no compleixen al 100% les necessitats de les persones obeses) al poder ajudar a combatre greus malalties actuals. Tot i això no s'ha d'oblidar que la termogènesi sense tremolor del BAT no pot actuar sola, ha de treballar de manera coadjuvant amb les pràctiques saludables que tan s'estan intentant introduir en la societat, la dieta i l'activitat física. El conjunt d'elles permetrà que l'eficiència sigui màxima i així reduir les elevades xifres de obesitat i sobrepès que caracteritzen a la societat.

9. BIBLIOGRAFIA

- Alberts et al. 2004. Generación de energía en mitocondrias y cloroplastos. *Introducción a la biología celular*, 14: (453-496)
- Bartelt A. et al. 2011. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nature medicine*, 17: (200-206).
- Cannon B. and Nedergaard J., 2004. Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Nature Med*, 84: (277–359)
- Cannon B. and Nedergaard J. 2012. Yes, even human brown fat is on fire. *The Journal of Clinical Investigation*, 122 (2): (486-489)
- Cannon B. and Nedergaard J., 2012. Neither brown nor white. *Nature* 488: (286- 287)
- Cypess AM. Et al. 2009. Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *The new England Journal of Medicine*, 360: (1509-1517)
- Cypess AM. and Kahn C. Ronald. 2010. Brown fat as a therapy for obesity and diabetes. *National Institutes of Health*, 17 (2): (143–149)
- Enerbäck Sven. 2010. Human Brown Adipose Tissue. *Cell metabolism*.
- Ibioseminars: Protein kinases.
- Kajimura S. and Saito M. 2013. A New Era in Brown Adipose Tissue Biology: Molecular Control of Brown Fat Development and Energy Homeostasis. *Annual Review of Physiology* , 76; (225–249)
- Kozak LP. 2010. Brown Fat and the Myth of Diet-Induced Thermogenesis. *Cell metabolism*, 11(4): (263–267)
- Majem S. et al. 2003. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study” *Med Clin (Barc)*, 121(19): (725-32)
- Moreno-Navarrete JM. et al. 2013. Irisin Is Expressed and Produced by Human Muscle and Adipose Tissue in Association With Obesity and Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 98 (4): (769-778)
- Nedergaard J. et al. 2009. Three years with adult human brown adipose tissue. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1212: (20-36)
- Nedergaard J. et al. 2011. New Powers of Brown Fat: Fighting the Metabolic Syndrome. *Cell Metabolism*, 13: (238-240)
- Tseng Y., Cypess AM. and Kahn CR. 2010. Cellular Bioenergetics as a Target for Obesity Therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 9 (6): (465-482)
- Villena JA. 2013. Brown Adipose Tissue and Control of Body Weight: a New Potential Target for the Treatment of Obesity. *Nature*.

- Raschke S. et al. 2013. Evidence against a Beneficial Effect of Irisin in Humans. Plos One, 8 (9)
- Saito M. 2013. Brown Adipose Tissue as a Regulator of Energy Expenditure and Body Fat in Humans. Diabetes and Metabolism Journal, 37: (22-29)
- Saito M. 2014. Human brown adipose tissue: regulation and anti-obesity potential. Endocrine Journal, the Japan Endocrine Society. (1-8).
- Seale P. and Lazar MA. 2009. Brown Fat in Humans: Turning up the Heat on Obesity. Diabetes, 58: (1484-1492)
- Park Anna et al. 2014 Distinction of white, beige and brown adipocytes derived from mesenchymal stem cells. World Journal of stem cells, 6 (1): (33-42)
- Whittle AJ. et al. 2011 Using brown adipose tissue to treat obesity – the central issue. Trends in Molecular Medicine, 17 (8): (405-411)
- Wu J. et al. 2012. Beige Adipocytes Are a Distinct Type of Thermogenic Fat Cell in Mouse and Human. Cell, 150: (366–376)