

Obesidad, termogénesis y hormonas tiroideas

María Jesús Obregón

Instituto de Investigaciones Biomédicas, CSIC, Madrid.

Correspondencia: Instituto de Investigaciones Biomédicas, CSIC. Arturo Duperier, 4, 28029-Madrid.

E-mail: mjobregon@iib.uam.es

Resumen

La obesidad se produce por un desequilibrio prolongado entre ingesta y gasto energético. Con frecuencia, las dietas hipocalóricas no son suficientes para una pérdida de peso prolongada, siendo necesario implementar acciones para aumentar el gasto energético, que es muy variable entre individuos. Los componentes del gasto energético son: el metabolismo basal, el efecto térmico de la comida, la actividad física y la termogénesis adaptativa o facultativa.

El metabolismo basal constituye los dos tercios del gasto energético diario y es regulado por las hormonas tiroideas por mecanismos que aún están en discusión; pequeñas variaciones en el estado tiroideo afectan al consumo de oxígeno, por lo que se recomienda un estrecho control del estado tiroideo. La actividad física, y su componente no-voluntario, es muy variable entre individuos. La termogénesis facultativa, que reside en el tejido adiposo marrón y el músculo, se regula por el sistema simpático y por la T_3 (que aumentan la actividad de la UCP1) y está disminuida en modelos de obesidad. Las nuevas UCPs parecen involucradas en la oxidación de los lípidos y el control de las especies reactivas del oxígeno.

Los procesos de diferenciación del tejido adiposo están también modulados por hormonas tiroideas e insulina, que regulan muchas enzimas lipogénicas y lipolíticas.

Por tanto, las hormonas tiroideas regulan el balance energético a través del metabolismo basal, sistema simpático, termogénesis, y la regulación de la diferenciación y función del tejido adiposo. Se están testando nuevos análogos de la isoforma beta del receptor de las hormonas tiroideas para seleccionar las acciones hipolipemiantes de la T_3 sobre el colesterol y las lipoproteínas. Junto con las intervenciones necesarias para el control de la dieta y el aumento del ejercicio físico, parece importante controlar la presencia de hipotiroidismos que pueden disminuir el metabolismo basal.

Summary

Obesity is the result of a long-term imbalance between energy intake and expenditure. The low caloric diets are often not enough for a prolonged weight loss, being necessary to implement actions to increase energy expenditure, which is highly variable among subjects. The components of energy expenditure are: basal metabolism, the thermic effect of food, physical activity and adaptive or facultative thermogenesis.

Basal metabolic rate is about two thirds of the total daily energy expenditure and is regulated mainly by thyroid hormones by mechanisms still under discussion; small variations in thyroid

status affect oxygen consumption and a tight control of thyroid status is highly recommended. Physical activity, as well as the non-voluntary physical activity component, is highly variable among subjects. Facultative thermogenesis, located in brown adipose tissue and muscle, is regulated mainly by the sympathetic system and by T_3 (which increase UCP1 activity), and is decreased in obesity models. The new UCPs seem involved in lipid oxidation and in the control of oxygen reactive species. The processes of differentiation of the adipose tissue are also regulated by thyroid hormones and insulin, which regulate many lipogenic and lipolytic enzymes.

Therefore, thyroid hormones regulate energy balance, through basal metabolism, sympathetic system, thermogenesis and the regulation of the differentiation and function of the adipose tissue. New analogs of the beta thyroid receptor isoform are being tested to select the hypolipemic actions of T_3 on cholesterol and lipoproteins. Together with the necessary interventions to control diet and the increase of physical exercise, it is important to screen for the presence of hypothyroidisms which might decrease basal metabolism.

Introducción

La obesidad se produce por un desequilibrio prolongado en el balance energético, entre la ingesta calórica y el gasto energético. Un exceso en la ingesta calórica que no vaya acompañado de un aumento del gasto energético conduce a un aumento de la grasa corporal. El gasto energético puede disminuir por falta de ejercicio físico, por disminución del metabolismo basal (hipotiroidismos), de la termogénesis o por una combinación de todos estos factores. La mayoría de nuestros esfuerzos por reducir la grasa corporal se centran en la reducción de la ingesta y la firme adhesión a una dieta hipocalórica. Sin embargo, nuestro organismo se adapta rápidamente a la restricción calórica, reduciendo el gasto energético y dificultando la pérdida de grasa corporal, como es bien conocido en los fracasos de las dietas de adelgazamiento, cuando se alcanza una pérdida de peso de aproximadamente el 10% del valor inicial.

Existe evidencia de que el gasto energético es un importantísimo modulador de la cantidad de tejido adiposo en cada individuo. Los experimentos del grupo de Danforth en los años 70¹ mostraron que individuos normales sometidos a la misma dieta hipercalórica y con un nivel de actividad similar, presentaban una enorme variabilidad en la ganancia de peso y en la recuperación del peso inicial al volver a una dieta restringida. Es decir, existen grandes variaciones entre individuos en la regulación del balance entre ingesta y gasto energético, de modo que el organismo parece regular de modo indi-

vidual la cantidad de grasa corporal almacenada. Se postuló la existencia de moléculas producidas por los adipocitos que funcionarían como “adipostatatos”, regulando el nivel de grasa corporal. Los últimos hallazgos sobre la fisiología del tejido adiposo nos indican que dicha apreciación era cierta y que, no una, sino varias moléculas actúan para controlar de modo específico el balance energético y la cantidad de grasa corporal.

El balance energético es el conjunto de mecanismos fisiológicos que contribuyen a mantener un equilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético. Éstos son capaces de mantener el peso corporal en unos límites muy estrechos, a pesar de las grandes variaciones tanto en la ingesta calórica como en el gasto energético. Todo ello nos indica que existen potentes mecanismos homeostáticos encargados de mantener el peso corporal, de forma semejante a como ocurre con otras constantes biológicas, como la temperatura corporal. Existen situaciones patológicas, como la obesidad, donde la capacidad de regulación del sistema se sobrepasa y su eficacia disminuye sensiblemente frente a estos cambios, creándose resistencias en las respuestas fisiológicas.

En esta revisión analizaremos los componentes del gasto energético, con especial énfasis en la termogénesis, examinando el papel de las hormonas tiroideas sobre los distintos componentes del gasto energético. Es bien sabido que en el hipertiroidismo existe una disminución acusada del peso corporal y bajada de los lípidos y el colesterol. También se revisará el papel de las hormonas tiroideas

en el desarrollo y diferenciación del tejido adiposo y la acción de nuevos agonistas de los receptores de T_3 sobre el metabolismo de los lípidos.

Gasto energético y termogénesis

Los animales homeotermos mantienen constante su temperatura corporal frente a las variaciones del medio ambiente mediante la producción de calor, fenómeno que se denomina termogénesis. En ello se diferencian de los animales poiquilotermos, cuya temperatura corporal varía según la temperatura exterior. El gasto energético de un individuo tiene varios componentes, que se subdividen en: 1) la termogénesis obligatoria o metabolismo basal, 2) la termogénesis asociada a la dieta o efecto térmico de la comida, 3) la termogénesis asociada a la actividad física, y 4) la llamada termogénesis facultativa o adaptativa² (Fig. 1). Dentro de cada componente existe una parte que es obligatoria y otra que es variable y regulable por diversos efectores hormonales.

La termogénesis obligatoria

La termogénesis obligatoria o metabolismo basal constituye un 60-70% de la termogénesis total o gasto energético diario. Es la energía consumida por un individuo en reposo, en ayunas y en condiciones de termoneutralidad (28°C) y se estima en unas 1.600-2.200 kcal/día/70 kg peso). Hay bastante variabilidad entre individuos (casi 600 kcal).³ Esta termogénesis está asociada a reacciones metabólicas esenciales (respiración celular, metabolismo, temperatura corporal, bombeo de iones, etc.). El metabolismo basal es más alto en hombres que en mujeres y se correlaciona con la masa magra del individuo (no con la masa grasa) y parece tener cierto componente genético, de tipo familiar.⁴ El metabolismo basal es similar en sujetos delgados y obesos, aunque si el metabolismo basal es bajo, podría influir en una tendencia a ganar peso.⁵ Se cree que las variaciones en el metabolismo basal entre individuos se deben a variaciones en el metabolismo del músculo en reposo.⁶

El metabolismo basal está regulado por hormonas tiroideas, disminuyendo en el hipotiroidismo (hasta en un 40%); de hecho, se puede usar como índice del estado tiroideo de un individuo.⁷⁻⁹ El con-

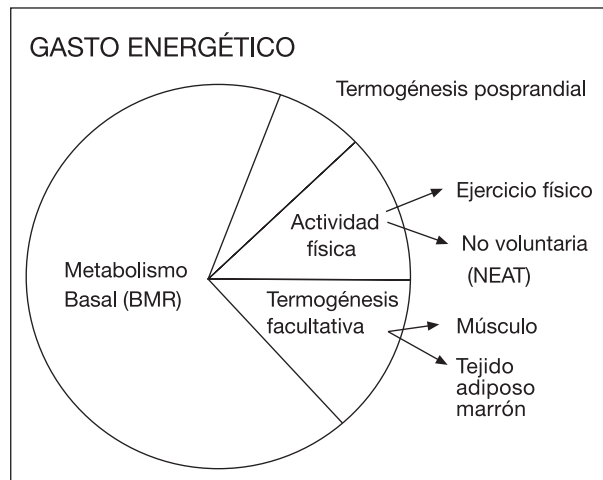


Figura 1. Componentes del gasto energético: termogénesis obligatoria o metabolismo basal, termogénesis asociada a la dieta o efecto térmico de la comida, termogénesis asociada a la actividad física y termogénesis facultativa o adaptativa.

trol del estado tiroideo de un sujeto es fundamental para obtener un correcto balance energético. Se ha demostrado que el metabolismo basal es muy sensible a hormonas tiroideas, de modo que en pacientes atireóticas, pequeñas variaciones en la dosis de tiroxina dentro del rango eutiroideo producen cambios detectables en el metabolismo basal.⁹ Se cree que estos cambios podrían influir en el peso corporal. Hoy en día el mecanismo de acción de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo basal sigue aún en discusión; sus efectos pueden ser debidos a acciones sobre varios aspectos del metabolismo energético:¹⁰ un cierto grado de desacoplamiento mitocondrial, el aumento del cociente respiración/ATP (aumento del estado de oxidación 4/3 de la fosforilación oxidativa),¹¹ acciones sobre los fosfolípidos de membrana¹² o sobre ciertos genes, etc. Se ha propuesto que ciertos metabolitos de la T_3 como la 3,5- T_2 (1 pM) aumentan la respiración celular por mecanismos extranucleares.¹³ Por otra parte, el metabolismo basal disminuye en el ayuno, como un mecanismo adaptativo a la restricción calórica, reduciendo los requerimientos energéticos. A ello contribuye la baja producción hepática de T_3 , por disminución de la desyodasa D1 hepática, que conduce a una bajada de los valores de T_3 circulantes (síndrome de la T_3 baja).^{14,15} El metabolismo basal varía también en otras situaciones como la fiebre, el embarazo y la menstruación, se afecta por el ejercicio físico, por la acción

del sistema nervioso central y por el balance neuroendocrino.

Efecto térmico de la comida

Otro de los componentes del gasto energético diario es el efecto térmico de la comida, termogénesis que acompaña a la digestión, absorción, distribución y almacenamiento de los nutrientes; regulado por el sistema parasimpático, representa el 10% del gasto energético diario (230 kcal/día) y tiene un componente adaptativo (35%) que depende de la dieta y está regulado por el sistema simpático. El efecto térmico de la comida está disminuido en situaciones de resistencia a la insulina y de obesidad. El efecto térmico de los nutrientes es muy diferente para los distintos alimentos, siendo mayor con la ingesta de hidratos de carbono y proteínas que con la de grasas. Es también mayor con la ingesta de alimentos condimentados (picantes) y aumenta con la cafeína y la nicotina.

Termogénesis asociada a la actividad física

El tercer componente del gasto energético diario es la termogénesis asociada a la actividad física (ejercicio). Este componente de la termogénesis varía mucho según el estilo de vida: constituye el 10% del gasto total en individuos sedentarios y aumenta mucho en deportistas, pudiendo llegar a representar el 50% del gasto total en deportistas de élite. Es muy difícil de cuantificar, ya que depende de la intensidad y duración del ejercicio realizado, la composición corporal, etc. Además, la actividad física aumenta el metabolismo basal y la oxidación de grasas. La reducción del ejercicio físico durante las últimas décadas (ir siempre en coche, actividades sedentarias como ver la televisión, estilo de vida sedentario, etc.) es el mayor determinante de la creciente tasa de obesidad en nuestra sociedad. Existe, además, un componente no-voluntario en la actividad física denominado actividad física no voluntaria (NEAT; *Non-exercise activity thermogenesis*), que incluye la contracción muscular espontánea, el mantenimiento de la postura, la agitación o inquietud; ha sido analizado en estudios recientes¹⁶ y parece ser responsable de la variabilidad en la susceptibilidad individual a ganar peso en respuesta a cantidades extras de comida. En este estudio, rea-

lizado en sujetos no obesos a los que se alimentaba con un exceso de 1.000 kcal por día sobre los requerimientos diarios, se midieron los distintos componentes del gasto energético: metabolismo basal, efecto térmico de la comida, aumento del tejido adiposo; se observaron enormes variaciones durante un mes entre unos individuos y otros, llegando a la conclusión de que la actividad física no voluntaria es un índice que predice la resistencia individual a ganar peso. Este componente está asociado a la forma de ser y reaccionar y es difícilmente modulable, aunque se ha propuesto que estaría modulado por las hormonas tiroideas.¹⁷

Termogénesis facultativa

El último componente del gasto energético es la termogénesis facultativa o adaptativa, que es el calor producido en respuesta a la exposición al frío o a una dieta hipercalórica. Está regulada por el sistema nervioso simpático. Se produce en músculo (tiritio o *shivering*) y en tejido adiposo marrón, ambos considerados los lugares principales donde tiene lugar la termogénesis facultativa o adaptativa. En el hombre la termogénesis adaptativa podría residir en el músculo o en tejido adiposo marrón que se encuentre entre el tejido adiposo blanco.

El tejido adiposo marrón es responsable de buena parte de la termogénesis facultativa en roedores y ha servido como modelo para el estudio de la termogénesis y los procesos de desacoplamiento mitocondrial. Las hormonas tiroideas regulan la termogénesis facultativa.

Tejido adiposo marrón y hormonas tiroideas

El tejido adiposo marrón, considerado como un tejido propio de animales hibernantes, está presente en roedores y en mamíferos recién nacidos, incluido el hombre, aumentando su presencia con la exposición al frío o al nacer. Se encuentra recubriendo la mayoría de los centros vitales (corazón, riñón, aorta y vías circulatorias). Su función primigenia era calentar la sangre durante el despertar de la hibernación comenzando por los órganos vitales.

El principal modulador de la actividad del tejido adiposo marrón es el sistema nervioso simpático. La noradrenalina, liberada en las terminaciones sinápticas, es el mediador fisiológico en la

respuesta al frío, que no sólo aumenta la potencia termogénica del tejido adiposo marrón, sino que además produce un incremento de la proliferación de los preadipocitos marrones,^{18,19} multiplicándose de esta forma sus efectos. Esto ocurre también tras la administración de dietas hiperca-lóricas. En el feocromocitoma, un tumor produc-tor de catecolaminas, la cantidad de tejido adi-poso marrón aumenta mucho bajo la estimula-ción continuada por noradrenalina.²⁰ En cultivos de preadipocitos marrones, la noradrenalina po-tencia el efecto mitogénico del suero y los facto-res de crecimiento.²¹

La función del tejido adiposo marrón es la pro-ducción de calor. La molécula responsable de di-cho fenómeno es una proteína mitocondrial, la UCP1 (*UnCoupling Protein*). La UCP1 forma un dímero en la membrana interna de la mitocondria que funciona como un canal iónico, que des-acopla el ciclo de producción de ATP disipán-do-se la energía como calor. La UCP1 es el marcador específico del tejido adiposo marrón y se induce por la exposición al frío o por efecto de la dieta, aumentando el consumo de oxígeno. La no-radrenalina (producida por exposición al frío) a través de los receptores β -adrenérgicos es su ac-

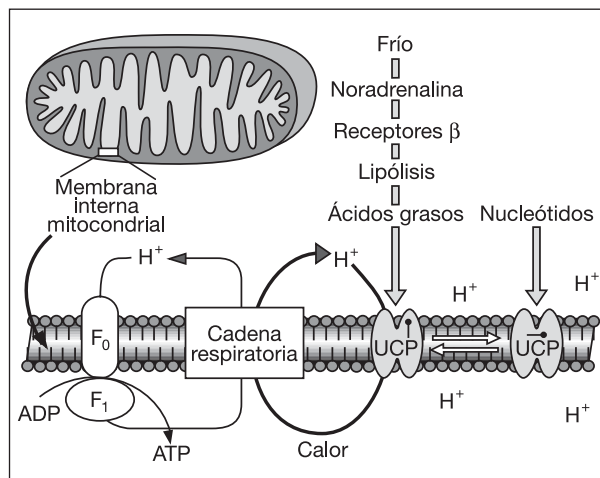


Figura 2. Estimulación de la termogénesis en la membrana interna de las mitocondrias del tejido adiposo marrón. La noradrenalina estimula los receptores adrenérgicos, los cuales estimulan la producción de AMP cíclico y la proteína quinasa A. Ello provoca la estimulación de la lipasa sensible a hormona (lipólisis) y la hidrólisis de los triglicéridos a ácidos grasos, los cuales estimulan la UCP1. La estimulación de la UCP1 produce un desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y parte de la energía que se debería acumular como ATP se utiliza en la producción de calor, actuando la UCP1 como un canal iónico activado por ácidos grasos e inhibido por nucleótidos de purina.

tivador principal²² (Fig. 2). El principal activador en este proceso son los ácidos grasos, mientras que los nucleótidos de adenosina y guanina lo inhiben. Se ha identificado UCP1 en el músculo esquelético de ratones estimulados con un ago-nista β_3 (CL-316243), rompiéndose con ello el dogma de que la UCP1 sólo existe en el tejido adi-poso marrón.²³ Nosotros hemos observado que el ácido 3',3,5, triiodo-tiroacético (Triac), derivado fisiológico de la T_3 , produce la inducción ectópi-ca de UCP1 en tejido adiposo blanco en ratas.

En el promotor génico de la UCP1, en la zona proximal se han identificado un elemento de res-puesta a AMP cíclico (CRE) y 2 elementos de unión de proteínas C/EBP; en la zona más dis-tante se han identificado elementos de respues-ta a hormonas tiroideas (TRE), a ácido retinoico (RARE) y a los receptores PPAR (PPARE) (Fig. 3).^{24,25} Se ha demostrado que la UCP1 necesita hor-monas tiroideas para la estimulación adrenérgi-ca, siendo deficitaria la termogénesis en respues-ta al frío en animales hipotiroideos y bajando la expresión de UCP1 en fetos y recién nacidos hipotiroideos.^{26,27} Las hormonas tiroideas son neces-arias para la estimulación adrenérgica del promo-tor de la UCP1.²⁸ La desyodasa D2 es necesaria para producir la T_3 necesaria para dicha estimu-lación. Además, la T_3 *per se* es capaz de estimu-lar la síntesis de UCP1.²⁹ Nosotros hemos de-mostrado que el Triac es 10 veces más potente que la T_3 en la estimulación del mRNA de la UCP1 en cultivos de adipocitos³⁰ (Fig. 4), demostrando su función termogénica.

El coactivador PGC-1 (coactivador de los re-ceptores PPAR γ), inducible por el frío en tejido adiposo marrón y músculo, aumenta la actividad transcripcional de PPAR γ y del receptor de T_3 sobre el promotor de la UCP1, aumentando también la actividad de las enzimas de la cadena respira-toria y la cantidad de ADN mitocondrial. Parece

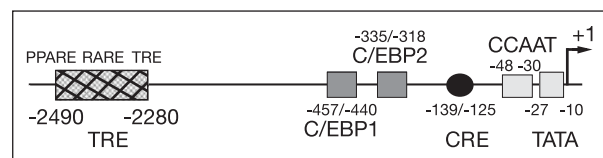


Figura 3. Elementos del promotor génico de la UCP1. Se definen los elementos de respuesta a AMP cíclico (CRE), elementos cEBP (de unión de las proteínas activadoras de la unión al elemento CAAT) y elementos de respuesta a hormonas tiroideas (TRE).

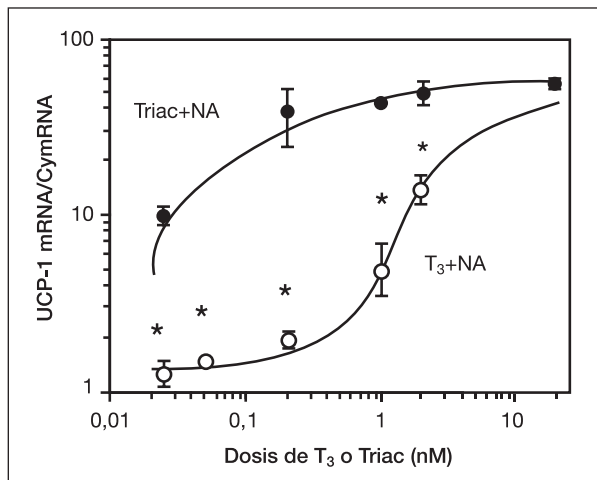


Figura 4. Estimulación de la termogénesis por TRIAC en adipocitos marrones. Se describe la mayor potencia del Triac, frente a la T₃, en la estimulación de la UCP-1;²⁰ NA: noradrenalina.

estar ligado a la activación de la UCP1 y a los procesos ligados a la termogénesis adaptativa.³¹ Su expresión ectópica en adipocitos blancos activa la UCP1.³²

Tejido adiposo marrón en el hombre

Aunque siempre se ha dudado de la presencia de tejido adiposo marrón en humanos, hoy está ampliamente demostrada en fetos y niños recién nacidos, en personas expuestas al frío y en pacientes con feocromocitoma. Los estudios de Lean y Trayhurn en autopsias³³ encuentran UCP1 en localización perirrenal y axilar en niños, jóvenes y adultos, y en feocromocitomas (8-15 y 20-40 µg de UCP1 por mg de proteína mitocondrial, respectivamente), y lo mismo encuentran otros estudios.^{34,35} Otro estudio analizó la expresión de los 3 receptores β-adrenérgicos y de la UCP1 en biopsias de tejido adiposo de 8 niños y 28 adultos.³⁶ La expresión del receptor adrenérgico β3 y de la UCP1 corren parejos y se encuentran en el tejido adiposo marrón de niños y adultos. Nadie ha evaluado cuánto tejido adiposo marrón hay en humanos, pero sus variaciones pueden ser enormes. El gen de la UCP1 se ha clonado en humanos y queda por realizar un estudio completo de su localización en sujetos adultos. También se han descrito polimorfismos en el promotor del gen de UCP1³⁷ que correlacionan con parámetros de obesidad.

Por último debemos considerar la existencia del tejido adiposo convertible. En los rumiantes, el tejido adiposo marrón degenera rápidamente después del nacimiento perdiendo su capacidad termogénica, y esto ocurre en prácticamente todas las especies. Sin embargo, existen estudios que indican que dicha capacidad termogénica puede ser reinducida por exposición al frío en varias localizaciones del tejido adiposo (p. ej., inguinal).³⁸ Esta reinducción puede monitorizarse por la aparición de la UCP1 en las mitocondrias del tejido adiposo blanco que se ha transformado en tejido adiposo marrón.

Por tanto, es evidente que el tejido adiposo marrón está presente en el hombre en los primeros años de la vida, que posteriormente se desdiferencia a algo parecido al tejido adiposo blanco (tejido adiposo convertible) y que en situaciones de alta estimulación (frío, feocromocitoma, ciertos fármacos), existe una clara reinducción de la capacidad termogénica y de la mitocondriogénesis. Quedan muchas preguntas: si los agonistas β3-adrenérgicos, las tiazolidinedionas o la leptina serían capaces de realizar esta reinducción, o si otras sustancias como la cafeína y efedrina pueden reactivar la termogénesis.^{39,40} Ésta es un área de investigación farmacológica en desarrollo.

Tejido adiposo marrón y obesidad

El interés creciente suscitado por el tejido adiposo marrón se basa en su función potencial como regulador del balance energético, de forma que su inactivación conduciría a formas de obesidad. Debido a su alta capacidad termogénica, las pequeñas cantidades presentes en el hombre podrían contribuir en un 10-15% al balance energético, lo cual sería suficiente para lograr grandes diferencias en los depósitos de grasa entre individuos con distintos niveles de actividad termogénica. En los animales obesos la termogénesis se encuentra disminuida debido a la baja actividad simpática, aunque ésta puede ser estimulada por agentes adrenérgicos exógenos. La inactivación de la potencia termogénica del tejido adiposo marrón está asociada al desarrollo de obesidad tanto en modelos experimentales de obesidad (p. ej, en ratones obesos) como en ratones transgénicos, donde se postuló que la obesidad podría ser una

consecuencia de la privación de UCP1 y de la baja actividad termogénica del tejido adiposo marrón.

Para aclarar las conexiones entre tejido adiposo marrón y obesidad, se utilizaron ratones transgénicos en los que se realizó una ablación genética del tejido adiposo marrón.⁴¹ Estos animales presentan un aumento de la masa grasa (más del 50% del peso corporal) y tienen elevadas la glucemia, insulinemia, colesterolemia y trigliceridemia, pero no desarrollan hiperfagia hasta que la obesidad está avanzada. Tienen un gasto energético disminuido y resistencia a la acción de la insulina. Su respuesta a los agonistas β_3 adrenérgicos, medida como consumo de oxígeno, está disminuida al 50%. Una de las dos cepas de ratones regeneró su tejido adiposo marrón, desapareciendo la obesidad de modo paralelo, evidenciándose, por consiguiente, que la obesidad en estos animales es consecuencia de la deficiencia de tejido adiposo marrón. Estos animales tienen disminuida su temperatura corporal en 1° C. Este modelo indica que el tejido adiposo marrón tiene un papel importante en la homeostasis nutricional.

Posteriormente se obtuvieron otros ratones transgénicos suprimiendo sólo el gen de la UCP1.⁴² Estos ratones son sensibles al frío, pero no obesos, demostrando que las funciones de la proteína UCP1 están relacionadas sólo con la defensa frente al frío. En los ratones con sobreexpresión de UCP1 en tejido adiposo blanco⁴³ se reduce el grado de obesidad, tanto en la obesidad genética como en aquella producida por dietas con alto contenido en grasas.

La regulación neural del apetito y del gasto energético está estrechamente relacionada, como indican los hallazgos realizados en ratones transgénicos para MCR4 o para el receptor de la leptina. Actualmente existen bastantes modelos experimentales donde se observa un aumento del gasto energético, con resistencia a ganar peso; en general, van acompañados de inducción de la expresión de UCP1 y PGC-1 en tejido adiposo blanco.

El tejido adiposo (blanco y marrón) tiene altos niveles del receptor β_3 -adrenérgico, responsable de funciones lipolíticas y termogénicas. Por su capacidad de estimular la UCP1, los agonistas β_3

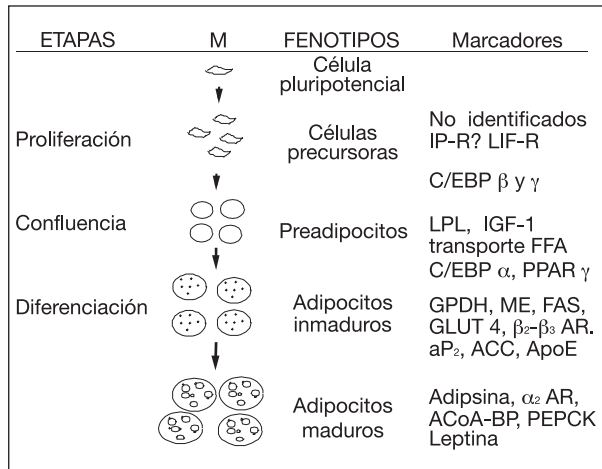


Figura 5. Marcadores de la diferenciación en el tejido adiposo. Se detallan los marcadores bioquímicos en las distintas fases de diferenciación de los adipocitos, desde las células precursoras a los adipocitos maduros.

ACC: acetil-CoA carboxilasa; ACoA-BP: proteína de unión a acil-CoA; Apo-E: apolipoproteína E; aP2: proteína transportadora de lípidos; AR: receptores adrenérgicos; C/EBP: proteínas activadoras de la unión al elemento CAAT del promotor; FAS: sintetasa de ácidos grasos; FFA: ácidos grasos libres; GLUT-4: transportador de glucosa-4; GPDH: glicerol-3-fosfato deshidrogenasa; IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1; IP-R: receptor de inositol-fosfato; LIF-R: receptor del factor inhibidor de la leucemia; LPL: lipoproteína lipasa; ME: enzima málico; PEPCK: fosfoenolpiruvato carboxiquinasa; PPAR: receptor de los activadores de la proliferación de peroxisomas.

permitirían tratar la obesidad. Los agonistas β_3 se han empleado en algunos estudios en animales experimentales, con resultados variables en la reducción del peso y grasa corporal, reducción de la insulinemia y glucemia, aumentos en la termogénesis, aumento en la sensibilidad a la insulina, bajada de lípidos, etc. Existe, sin embargo, controversia sobre sus efectos en humanos. El efecto de los agonistas adrenérgicos β_3 es mucho menor en el hombre que en los roedores, ya que dichos agonistas fueron diseñados para el receptor adrenérgico β_3 de rata. Se han identificado mutaciones en los receptores β_3 -adrenérgicos con alta frecuencia en algunas poblaciones que padecen obesidad (indios Pima) o incluso en mujeres obesas, asociadas a un metabolismo basal más bajo, inicio temprano de diabetes y obesidad abdominal, así como su asociación con polimorfismos en la UCP1. Estos hallazgos indican que los receptores β -adrenérgicos juegan un papel importante en el balance energético y la homeostasis de la glucosa en el hombre, aunque no pue-

ban que ésta sea causa de obesidades mórbidas, ya que el origen de la obesidad es multifactorial y poligénico.

Las nuevas UCPs

En 1997 se clonaron dos nuevas UCPs (UCP2 y UCP3), análogas a la UCP1 en un 60%.^{44,45} Ambas UCPs se encuentran en el cromosoma 11 humano, en regiones muy cercanas, donde se han mapeado otros genes relacionados con la hiperinsulinemia y la obesidad.⁴⁶ Se identificaron por analogía con la UCP1 y podrían explicar el desajuste de un 25-33% en las medidas de consumo de oxígeno en humanos, que sugerían la existencia de UCPs, distintas de la UCP1.^{47,48}

La UCP2 tiene una amplia distribución en tejidos, incluyendo músculo esquelético y corazón.⁴⁴ Se expresa en varios tejidos humanos, sobre todo en aquellos ricos en macrófagos, en tejido adiposo marrón y en tejido adiposo blanco, donde aumenta en respuesta a las dietas ricas en grasas. Aunque se postuló que la estimulación de la UCP2 podría conducir a la disminución de la obesidad, actualmente esta idea ha sido desechada por completo. La expresión de la UCP2 aumenta mucho con las infecciones en hígado o músculo y en procesos inflamatorios. Aunque su expresión es bastante estable, la UCP2 se regula por ácidos grasos, T₃, frío, leptina y tiazolidinedionas.⁴⁹

La UCP3, sin embargo, se expresa de modo más específico en músculo esquelético y tejido adiposo marrón⁵⁰ y es regulada por hormonas tiroideas y frío en dicho tejido adiposo marrón, pero sólo por T₃ en músculo esquelético. La leptina y las tiazolidinedionas también regulan la expresión de la UCP3. El ayuno tiene efectos contrapuestos sobre el tejido adiposo marrón y el músculo.^{51,52} Ambas UCPs, al ser sobreexpresadas en levaduras, funcionan como canales de protones, como la UCP1,⁴⁴ sin embargo, los efectores de dicho desacoplamiento parecen ser diferentes. Otro aspecto interesante es que la leptina aumenta la expresión de las tres UCPs.

Con las nuevas UCPs comienzan a conocerse los distintos mecanismos de regulación del gasto energético en humanos, en otros tejidos distintos del tejido adiposo marrón, lo que explica que personas con distintos niveles de UCPs y de activi-

dad termogénica tendrían un gasto energético diferente y distinta tendencia a la acumulación de grasa corporal y a desarrollar obesidad.

Aunque inicialmente se pensó que las UCP2 y 3 podrían ser buenas dianas para el tratamiento contra la obesidad debido a su amplia distribución, su expresión en músculo y sus funciones potencialmente termogénicas, sin embargo los ratones transgénicos “nulos” para las UCPs no tienen un fenotipo obeso y su respuesta al frío o a la dieta es normal. Los ratones nulos para UCP2 son resistentes a las infecciones.⁵³ La UCP2 parece tener un papel en la inmunidad mediada por macrófagos y en la limitación de la producción de “especies reactivas” del oxígeno (ROS). La sobreexpresión de UCP2 en islotes beta modula la secreción de insulina inducida por glucosa.

Los ratones nulos para la UCP3 no son obesos, y parece que la UCP3 tiene cierto papel en el desacoplamiento mitocondrial y en la oxidación de lípidos.^{54,55} Los ratones transgénicos con sobreexpresión de UCP3 humana en músculo, a pesar de ser hiperfágicos, pesan menos y tienen menos grasa corporal y niveles más bajos de glucosa e insulina, con un aumento del aclaramiento de glucosa.⁵⁶ Pero se ha criticado que los niveles de UCP3 en músculo son muy altos y poco fisiológicos en estos ratones.

Varios estudios han analizado la conexión entre los polimorfismos para las UCPs y la obesidad, existiendo discusión entre los hallazgos de varios grupos, y defendiéndose que los polimorfismos en la UCP1 y UCP3 podrían modular la susceptibilidad individual a la obesidad en función del gasto energético.

Desarrollo del tejido adiposo y hormonas tiroideas

Las principales funciones del tejido adiposo son la síntesis y movilización de lípidos (lipogénesis y lipólisis), funciones para las que se encuentra altamente especializado. La capacidad del adipocito para almacenar y movilizar lípidos es función de una batería de genes que, actuando sincronizadamente, proporcionan las proteínas y enzimas requeridas para la conversión de los sustratos energéticos en lípidos, para su transporte intracelular y su movilización, con el fin de proporcionar la

energía necesaria para las necesidades del organismo. Los lípidos constituyen la forma más eficiente de almacenamiento de energía porque proporcionan la mayor cantidad de calorías por gramo; el adipocito blanco es una de las células más eficientes del cuerpo desde el punto de vista energético.

La unidad funcional del tejido adiposo es el adipocito, que procede de células precursoras de origen mesenquimal que se encuentran cerca de las células endoteliales de los capilares sanguíneos y que proliferan ante mitógenos específicos. La angiogénesis o producción de nuevos capilares sanguíneos está muy relacionada con la proliferación del tejido adiposo, y los factores de crecimiento fibroblásticos y del endotelio vascular (FGFs y VEGF) participan activamente en la proliferación de las células precursoras del tejido adiposo.^{57,58} La monobutirina, un lípido segregado por los adipocitos, parece ser un factor angiogénico específico de adipocitos.^{59,60} Durante la diferenciación, el preadipocito aumenta de tamaño y adquiere una apariencia redondeada; el citoplasma se llena primero de múltiples gotas y finalmente de una gran gota de lípidos.

Durante los años 80-90 los grupos de Spiegelman y de Lane, Kelly y Bernlohr identificaron una serie de proteínas y genes que se inducían más de 100 veces durante el proceso de diferenciación del adipocito (Fig. 5), principalmente enzimas lipogénicas y glucolíticas: unos, muy temprano (lipoproteína lipasa), seguidos por las enzimas lipogénicas, el transportador de glucosa GLUT4 o los receptores adrenérgicos, mientras que otros (leptina, adiposina) son característicos del adipocito maduro.⁶¹ Se encontraron varios genes, muy abundantes en tejido adiposo, como la aP2 o proteína transportadora de lípidos,⁶² y una serie de péptidos de la ruta del complemento que se cree cumplen un papel en la defensa contra las infecciones y en la respuesta inmunológica: la adiposina,⁶³ la ASP (proteína estimulante de la acilación, que estimula la síntesis de triglicéridos) y la adiponectina (homólogas a los factores del complemento D, C3a y C1q, respectivamente). La adiponectina, cuya expresión está inhibida en sujetos obesos, estimula la oxidación de ácidos grasos, disminuye los valores circulantes de triglicéridos y aumenta la sensibilidad a la insulina. Inhibe la aterogéne-

sis y el proceso inflamatorio, siendo un marcador de la resistencia insulínica y de riesgo cardiovascular. Actualmente la obesidad se relaciona con la inflamación y con un aumento de la presencia de macrófagos en tejido adiposo de obesos, habiéndose descrito que muchos de los genes sobreexpresados en la obesidad son propios de macrófagos.⁶⁴ El tejido adiposo segrega varias adipocinas (TNF α , IL-6, TGB- β 1) que se encuentran sobreexpresadas en obesos.

La principal hormona reguladora de la lipogénesis es la insulina, que regula la expresión de numerosas enzimas lipogénicas, muchas de ellas marcadores de la diferenciación de los adipocitos (enzima málico, glicerol-3-fosfato deshidrogenasa, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, lipoproteína lipasa, etc.), habiéndose identificado elementos de respuesta a la insulina (IREs) en el promotor de estos genes. La expresión de muchos de estos genes se encuentra disminuida en la obesidad.

Además de la insulina, la T₃ es necesaria para la diferenciación de los adipocitos; por un lado, tiene una acción sinérgica con la insulina estimulando la lipogénesis y, por otro, en los promotores de las enzimas citadas se han encontrado elementos de respuesta para hormonas tiroideas (TRES).⁶⁵ Las hormonas tiroideas regulan muchos de los genes que controlan la diferenciación del adipocito y muchos de los implicados en el metabolismo lipídico, en vías como la oxidación de ácidos grasos y su movilización. Nosotros analizamos la expresión de dos marcadores lipogénicos usando adipocitos marrones en cultivo: enzima málico y S14, un factor de transcripción presente en tejidos lipogénicos.⁶⁵⁻⁶⁷ Ambos se regulan por insulina y T₃ de modo sinérgico, mientras que agentes lipolíticos como la noradrenalina o el glucagón los regulan negativamente. Otro marcador de diferenciación es la lipoproteína lipasa, que se sintetiza en tejido adiposo y se secreta al endotelio capilar, donde hidroliza los triglicéridos presentes en los quilomicrones. La lipoproteína lipasa se estimula por insulina y, en tejido adiposo marrón, específicamente por noradrenalina.⁶⁸ La lipoproteína lipasa es la enzima encargada de reclutar los lípidos circulantes necesarios para la combustión mitocondrial y por ello es una enzima clave dentro del funcionamiento del adipocito marrón. Recientemente hemos descrito otro gen abundante

en tejido adiposo, la adiponutrina, una lipasa/transacilasa regulada positivamente por T₃.

Muchos de los genes presentes en los adipocitos comparten factores de transcripción comunes. Los más estudiados son las proteínas C/EBPs (*CAAT/Enhancer Binding Proteins*), factores de transcripción que están presentes en altos niveles en el tejido adiposo y en el hígado y que activan los promotores de muchas de las enzimas involucradas en el metabolismo energético (fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, GLUT4), y de proteínas específicas de adipocitos (aP2, UCP1). Sus diversas isoformas (α y β) son importantes para el establecimiento del fenotipo adipocítico.^{69,70} De esta forma, un mismo factor de transcripción activaría al mismo tiempo varios pasos de la adipogénesis. Los factores de transcripción responsables del fenotipo adipocítico y aquellos involucrados en la diferenciación del adipocito blanco y de sus diferencias con el adipocito marrón son el SREBP1, que parece determinar el paso al fenotipo adipocítico⁷¹ y que regula genes como los de la leptina y síntesis de ácidos grasos, y el PGC-1, que es un coactivador de los PPAR γ (receptor de los activadores de la proliferación de peroxisomas- γ), que se induce por frío^{32,72} y parece asociado al fenotipo del adipocito marrón.

Agonistas de los receptores beta de T₃

Las hormonas tiroideas, la T₃, regulan el metabolismo de las lipoproteínas y del colesterol, pero al tener efectos cardíacos, no es posible su uso como fármacos hipolipemiantes.

La T₃ se liga a sus receptores (TR) en sus isoformas alfa y beta. Ambas isoformas conviven en muchos tejidos, pero la isoforma TR- β es predominante en hígado, mientras que la TR- α lo es en corazón. Por este motivo se están diseñando fármacos que se ligan selectivamente a la forma TR- β , lo que permitiría reducir los valores de lípidos plasmáticos sin efectos en el corazón. Uno de estos agonistas es GC-1, que reduce los valores de colesterol en un 25% y los de triglicéridos en un 75%, y atenua la hipercolesterolemia de origen dietético. GC-1 reduce los niveles de LDL-colesterol y aumenta la expresión hepática del receptor de HDL y la 7 α -hidroxilasa de colesterol, aumentando la excreción fecal de ácidos biliares. GC-1 estimula el transporte

de colesterol y aumenta la tasa metabólica. Agonistas selectivos de TR- β podrían mejorar el metabolismo lipídico en dislipoproteinemias.

Conclusiones

La obesidad es un desequilibrio entre ingesta y gasto energético. Hemos analizado los componentes del gasto energético, con especial referencia a la termogénesis y su regulación por hormonas tiroideas. Los procesos de diferenciación del tejido adiposo son también regulados por hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas regulan el balance energético a través del metabolismo basal, sistema simpático, termogénesis, y regulan la diferenciación y función del tejido adiposo.

La investigación actual sobre tejido adiposo estudia aquellas sustancias que aumentarían el gasto energético, como la leptina o las nuevas UCPs y otras que inciden en sus rutas de transducción, o en aquellas que aumentarían el gasto energético a través de los receptores adrenérgicos. Junto con las intervenciones necesarias para el control de la dieta y el ejercicio físico, parece importante controlar la presencia de hipotiroidismos que pueden causar disminuciones del metabolismo basal.

Bibliografía

1. Sims EA, Danforth E Jr., Horton ES, Bray GA, Glennon JA, Sallans LB. Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Recent Prog Horm Res* 1973; **29**: 457-96.
2. Sims EA, Danforth E Jr. Expenditure and storage of energy in man. *J Clin Invest* 1987; **79**: 1019-25.
3. Ravussin E, Lillioja S, Anderson TE, Christin L, Bogardus C. Determinants of 24-hour energy expenditure in man. Methods and results using a respiratory chamber. *J Clin Invest* 1986; **78**: 1568-78.
4. Bogardus C, Lillioja S, Ravussin E, Abbott W, Zawadzki JK, Young A, et al. Familial dependence of the resting metabolic rate. *N Engl J Med* 1986; **315**: 96-100.
5. Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC, Christin L, Freymond D, Abbott WG, et al. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med* 1988; **318**: 467-72.
6. Zurlo F, Larson K, Bogardus C, Ravussin E. Skeletal muscle metabolism is a major determinant of resting energy expenditure. *J Clin Invest* 1990; **86**: 1423-7.
7. Hulbert AJ, Else PL. Basal metabolic rate: history, composition, regulation, and usefulness. *Physiol Biochem Zool* 2004; **77**: 869-76.
8. Astrup A, Buemann B, Toubro S, Ranneries C, Raben A. Low resting metabolic rate in subjects predisposed to obesity: a role for thyroid status. *Am J Clin Nutr* 1996; **63**: 879-83.
9. Al-Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE. Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 1118-25.

10. Hulbert AJ. Thyroid hormones and their effects: a new perspective. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2000; **75**: 519-631.
11. Hafner RP, Brown GC, Brand MD. Thyroid-hormone control of state-3 respiration in isolated rat liver mitochondria. *Biochem J* 1990; **265**: 731-4.
12. Brand MD, Steverding D, Kadenbach B, Stevenson PM, Hafner RP. The mechanism of the increase in mitochondrial proton permeability induced by thyroid hormones. *Eur J Biochem* 1992; **206**: 775-81.
13. Lombardi A, Lanni A, Moreno M, Brand MD, Goglia F. Effect of 3,5-di-iodo-L-thyronine on the mitochondrial energy-transduction apparatus. *Biochem J* 1998; **330**: 521-6.
14. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". *Endocr Rev* 1982; **3**: 164-217.
15. O'Mara BA, Dittrich W, Lauterio TJ, St Germain DL. Pretranslational regulation of type I 5'-deiodinase by thyroid hormones and in fasted and diabetic rats. *Endocrinology* 1993; **133**: 1715-23.
16. Levine JA, Eberhardt NL, Jensen MD. Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science* 1999; **283**: 212-4.
17. Levine JA, Nygren J, Short KR, Nair KS. Effect of hyperthyroidism on spontaneous physical activity and energy expenditure in rats. *J Appl Physiol* 2003; **94**: 165-70.
18. Bukowiecki L, Collet AJ, Follea N, Guay G, Jahjah L. Brown adipose tissue hyperplasia: a fundamental mechanism of adaptation to cold and hyperphagia. *Am J Physiol* 1982; **242**: E353-9.
19. Bukowiecki LJ, Gélöën A, Collet AJ. Proliferation and differentiation of brown adipocytes from interstitial cells during cold acclimation. *Am J Physiol* 1986; **250**: C880-7.
20. Ricquier D, Nechad M, Mory G. Ultrastructural and biochemical characterization of human brown adipose tissue in pheochromocytoma. *J Clin Endocr Metabol* 1982; **54**: 803-7.
21. García B, Obregón MJ. Norepinephrine potentiates the mitogenic effect of growth factors in quiescent brown preadipocytes: relationship with uncoupling protein messenger ribonucleic acid expression. *Endocrinology* 1997; **138**: 4227-33.
22. Ricquier D, Bouillaud F, Toumelin P, Mory G, Bazin R, Arch J, et al. Expression of uncoupling protein messenger RNA in thermogenic or weakly thermogenic brown adipose tissue: Evidence for a rapid β -adrenoreceptor-mediated and transcriptionally regulated step during activation of thermogenesis. *J Biol Chem* 1986; **261**: 13905-10.
23. Nagase I, Yoshida T, Kumamoto K, Umekawa T, Sakane N, Nikami H, et al. Expression of uncoupling protein in skeletal muscle and white fat of obese mice treated with thermogenic β 3-adrenergic agonist. *J Clin Invest* 1996; **97**: 2898-904.
24. Kozak UC, Kopecky J, Teisinger J, Enerback S, Boyer B, Kozak LP. An upstream enhancer regulating brown-fat-specific expression of the mitochondrial uncoupling protein gene. *Mol Cell Biol* 1994; **14**: 59-67.
25. Cassard-Doulcier AM, Gelly C, Fox N, Schrementi J, Raimbault S, Klaus S, et al. Tissue-specific and β -adrenergic regulation of the mitochondrial uncoupling protein gene - control by cis-acting elements in the 5'-flanking region. *Mol Endocrinol* 1993; **7**: 497-506.
26. Silva JE, Rabelo R. Regulation of the uncoupling protein gene expression. *Eur J Endocrinol* 1997; **136**: 251-64.
27. Obregón MJ, Pitamber R, Jacobsson A, Nedergaard J, Cannon B. Euthyroid status is essential for the perinatal increase in thermogenic mRNA in brown adipose tissue of rat pups. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; **148**: 9-14.
28. Rabelo R, Schifman A, Rubio A, Sheng X, Silva JE. Delineation of thyroid hormone-responsive sequences within a critical enhancer in the rat uncoupling protein gene. *Endocrinology* 1995; **136**: 1003-13.
29. Guerra C, Roncero C, Porras A, Fernández M, Benito M. Triiodothyronine induces the transcription of the uncoupling protein gene and stabilizes its mRNA in fetal rat brown adipocyte primary cultures. *J Biol Chem* 1996; **271**: 2076-81.
30. Medina-Gómez G, Hernández A, Calvo RM, Martín E, Obregón MJ. Potent thermogenic action of triiodothyroacetic acid in brown adipocytes. *Cell Mol Life Sci* 2003; **60**: 1957-67.
31. Spiegelman BM. PPAR- γ : adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998; **47**: 507-14.
32. Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell* 1998; **92**: 829-39.
33. Lean MEJ, James WPT, Jennings G, Trayhurn P. Brown adipose tissue uncoupling protein content in human infants, children and adults. *Clin Sci* 1986; **7**: 291.
34. Garruti G, Ricquier D. Analysis of uncoupling protein and its mRNA in adipose tissue deposits of adult humans. *Int J Obes* 1992; **16**: 383-90.
35. Houstek J, Vizek K, Pavelka S, Kopecky J, Krejcová E, Hermanska J, et al. Type II iodothyronine 5'-deiodinase and uncoupling protein in brown adipose tissue of human newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; **77**: 382-7.
36. Krief S, Lonnqvist F, Raimbault S, Baude B, Van SA, Arner P, et al. Tissue distribution of β 3-adrenergic receptor mRNA in man. *J Clin Invest* 1993; **91**: 344-9.
37. Cassard-Doulcier AM, Bouillaud F, Chagnon M, Gelly C, Dionne FT, Oppert JM, et al. The Bcl I polymorphism of the human uncoupling protein (ucp) gene is due to a point mutation in the 5'-flanking region. *Int J Obes* 1996; **20**: 278-9.
38. Loncar D. Convertible adipose tissue in mice. *Cell Tissue Res* 1991; **266**: 149-61.
39. Astrup A. Thermogenesis in human brown adipose tissue and skeletal muscle induced by sympathomimetic stimulation. *Acta Endocrinol Suppl* 1986; **278**: 1-32.
40. Dulloo AG, Seydoux J, Girardier L. Peripheral mechanisms of thermogenesis induced by ephedrine and caffeine in brown adipose tissue. *Int J Obes* 1991; **15**: 317-26.
41. Lowell BB, S-Susulic V, Hamann A, Lawitts JA, Himms-Hagen J, Boyer BB, et al. Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue. *Nature* 1993; **366**: 740-2.
42. Enerback S, Jacobsson A, Simpson EM, Guerra C, Yamashita H, Harper ME, et al. Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese. *Nature* 1997; **387**: 90-4.
43. Kopecky J, Hodny Z, Rossmeisl M, Syrový I, Kozak LP. Reduction of dietary obesity in α 2-Ucp transgenic mice: physiology and adipose tissue distribution. *Am J Physiol* 1996; **270**: E768-75.
44. Fleury C, Neverova M, Collins S, Raimbault S, Champigny O, Levi MC, et al. Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet* 1997; **15**: 269-72.
45. Boss O, Samec S, Paoloni GA, Rossier C, Dulloo A, Seydoux J, et al. Uncoupling protein-3: a new member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression. *FEBS Lett* 1997; **408**: 39-42.
46. Solanes G, Vidal PA, Grujic D, Flier JS, Lowell BB. The human uncoupling protein-3 gene. Genomic structure, chromosomal localization, and genetic basis for short and long form transcripts. *J Biol Chem* 1997; **272**: 25433-6.
47. Flier JS, Lowell BB. Obesity research springs a proton leak. *Nat Genet* 1997; **15**: 223-4.
48. Ricquier D, Bouillaud F. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. *Biochem J* 2000; **345**: 161-79.

49. Surwit RS, Wang S, Petro AE, Sanchis D, Raimbault S, Ricquier D, *et al.* Diet-induced changes in uncoupling proteins in obesity-prone and obesity-resistant strains of mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; **95**: 4061-5.
50. Vidal-Puig A, Solanes G, Grujic D, Flier JS, Lowell BB. UCP3: an uncoupling protein homologue expressed preferentially and abundantly in skeletal muscle and brown adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; **235**: 79-82.
51. Gong DW, He Y, Karas M, Reitman M. Uncoupling protein-3 is a mediator of thermogenesis regulated by thyroid hormone, beta3-adrenergic agonists, and leptin. *J Biol Chem* 1997; **272**: 24129-32.
52. Larkin S, Mull E, Miao W, Pittner R, Albrandt K, Moore C, *et al.* Regulation of the third member of the uncoupling protein family, UCP3, by cold and thyroid hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; **240**: 222-7.
53. Arsenijevic D, Onuma H, Pecqueur C, Raimbault S, Manning BS, Miroux B, *et al.* Disruption of the uncoupling protein-2 gene in mice reveals a role in immunity and reactive oxygen species production. *Nat Genet* 2000; **26**: 435-9.
54. Gong DW, Monemdjou S, Gavrilova O, Leon LR, Marcus-Samuels B, Chou CJ, *et al.* Lack of obesity and normal response to fasting and thyroid hormone in mice lacking uncoupling protein-3. *J Biol Chem* 2000; **275**: 16251-7.
55. Vidal-Puig AJ, Grujic D, Zhang CY, Hagen T, Boss O, Ido Y, *et al.* Energy metabolism in uncoupling protein 3 gene knockout mice. *J Biol Chem* 2000; **275**: 16258-66.
56. Clapham JC, Arch JR, Chapman H, Haynes A, Lister C, Moore GB, *et al.* Mice overexpressing human uncoupling protein-3 in skeletal muscle are hyperphagic and lean. *Nature* 2000; **406**: 415-8.
57. Claffey KP, Wilkison WO, Spiegelman BM. Vascular endothelial growth factor. Regulation by cell differentiation and activated second messenger pathways. *J Biol Chem* 1992; **267**: 16317-22.
58. Gabrielsson BG, Johansson JM, Jennische E, Jernas M, Itoh Y, Peltonen M, *et al.* Depot-specific expression of fibroblast growth factors in human adipose tissue. *Obes Res* 2002; **10**: 608-16.
59. Dobson DE, Kambe A, Block E, Dion T, Lu H, Castellot JJ, Jr., *et al.* 1-Butyryl-glycerol: a novel angiogenesis factor secreted by differentiating adipocytes. *Cell* 1990; **61**: 223-30.
60. Wilkison WO, Choy L, Spiegelman BM. Biosynthetic regulation of monobutyryl, an adipocyte-secreted lipid with angiogenic activity. *J Biol Chem* 1991; **266**: 16886-91.
61. Spiegelman BM, Frank M, Green H. Molecular cloning of mRNA from 3T3 adipocytes. Regulation of mRNA content for glycerophosphate dehydrogenase and other differentiation-dependent proteins during adipocyte development. *J Biol Chem* 1983; **258**: 10083-9.
62. Hunt CR, Ro JH, Dobson DE, Min HY, Spiegelman BM. Adipocyte P2 gene: developmental expression and homology of 5'-flanking sequences among fat cell-specific genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; **83**: 3786-90.
63. Cook KS, Min HY, Johnson D, Chaplinsky RJ, Flier JS, Hunt CR, *et al.* Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. *Science* 1987; **237**: 402-5.
64. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; **112**: 1796-808.
65. García-Jiménez C, Hernández A, Obregón MJ, Santisteban P. Malic enzyme gene expression in differentiating brown adipocytes: regulation by insulin and triiodothyronine. *Endocrinology* 1993; **132**: 1537-43.
66. Hernández A, García-Jiménez C, Santisteban P, Obregón MJ. Regulation of malic-enzyme-gene expression by cAMP and retinoic acid in differentiating brown adipocytes. *Eur J Biochem* 1993; **215**: 285-90.
67. Pérez-Castillo A, Hernández A, Pipaon C, Santos A, Obregón MJ. Multiple regulation of S14 gene expression during brown fat differentiation. *Endocrinology* 1993; **133**: 545-52.
68. Carneheim C, Nedergaard J, Cannon B. Beta-adrenergic stimulation of lipoprotein lipase in rat brown adipose tissue during acclimation to cold. *Am J Physiol* 1984; **246**: E327-33.
69. Yubero P, Manchado C, Cassard DA, Mampel T, Vinas O, Iglesias R, *et al.* CCAAT/enhancer binding proteins alpha and beta are transcriptional activators of the brown fat uncoupling protein gene promoter. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; **198**: 653-9.
70. Carmona MC, Iglesias R, Obregón MJ, Darlington GJ, Villarroya F, Giralt M: Mitochondrial biogenesis and thyroid status maturation in brown fat require CCAAT/enhancer-binding protein alpha. *J Biol Chem* 2002; **277**: 21489-98.
71. Tontonoz P, Kim JB, Graves RA, Spiegelman BM. ADD1: a novel helix-loop-helix transcription factor associated with adipocyte determination and differentiation. *Mol Cell Biol* 1993; **13**: 4753-9.
72. Tontonoz P, Hu E, Graves RA, Budavari AI, Spiegelman BM. mPPAR gamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes Dev* 1994; **8**: 1224-34.