

La termogénesis: alimentos que la estimulan y sus implicaciones en la salud

Thermogenesis: Foods that stimulate it and its implications for health

Ariana Vargas-Castillo,* Nimbe Torres-y Torres,*
Armando R. Tovar-Palacio.*

*Departamento de Fisiología de la Nutrición, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. CDMX, México.

RESUMEN

Introducción: la obesidad, en donde se presenta una acumulación excesiva de grasa en el tejido adiposo, se asocia con un desequilibrio en el balance energético. Bajo esta condición, se ha demostrado que el consumo de energía de la dieta es mayor al gasto energético. Aunque gran atención se ha brindado al control de la ingesta energética, sobre el gasto energético, la mayor atención se ha brindado a la actividad física. Sin embargo, ahora se ha establecido que existen otros componentes del gasto energético, en particular la termogénesis adaptativa. **Objetivo:** mostrar la importancia de la termogénesis adaptativa, cuál es la importancia del tejido adiposo pardo y del tejido adiposo beige en la actividad de la termogénesis adaptativa, y cómo podría impactar en la ganancia de peso y de masa grasa corporal. En particular, hacer énfasis en el proceso de pardeamiento, a través del cual el tejido adiposo blanco se puede convertir en tejido adiposo beige, el que a semejanza del tejido adiposo pardo aumenta la actividad termogénica a través del incremento en el número de mitocondrias en este tejido y de la producción de la proteína desacoplante UCP1. **Conclusiones:** en la actualidad, se conoce que existen varias moléculas que pueden activar el proceso de pardeamiento y se ha demostrado que varias de esas moléculas son compuestos bioactivos dietarios que se encuentran en diversos alimentos de la dieta. Este mecanismo puede ser parte novedosa de las estrategias dietarias para atenuar el desarrollo de la obesidad y de sus consecuencias metabólicas.

Palabras clave: termogénesis, balance energético, tejido adiposo, pardeamiento, alimentos funcionales.

ABSTRACT

Introduction: obesity in which there is an excessive accumulation of fat in adipose tissue, is associated with an imbalance in the energy balance. Under this condition, it has been shown that energy intake of the diet is greater than energy expenditure. Although much attention has been given to controlling energy intake, on energy expenditure, the greatest attention has been given to physical activity. However, it has now been established that there are other components of energy expenditure, in particular adaptive thermogenesis. **Objective:** to show the importance of adaptive thermogenesis, what is the importance of brown and beige adipose tissue in the activity of adaptive thermogenesis, and how it could impact on weight gain and body fat mass. In particular, to emphasize the process of browning, through which white adipose tissue can be converted to beige adipose tissue, which like brown adipose tissue increases thermogenic activity through the increase in the number of mitochondria in this tissue and the production of the uncoupling protein UCP1. **Conclusions:** it is currently known that there are several molecules that can activate the browning process and it has been shown that several of these molecules are dietary bioactive compounds found in various foods in the diet. This mechanism may be a novel part of dietary strategies to attenuate the development of obesity and its metabolic consequences.

Key words: thermogenesis, energy balance, adipose tissue, browning, functional foods.

Departamento de Fisiología de la Nutrición. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
Av. Vasco de Quiroga Núm. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan. CDMX, México.
Correo electrónico: tovar.ar@gmail.com

Correspondencia: Armando R. Tovar Palacio.

INTRODUCCIÓN

Obesidad

La epidemia de obesidad ha afectado a una gran proporción de la población mundial, y México no ha sido la excepción.^{1,2} Se conoce que la obesidad se debe a un exceso en la acumulación de tejido adiposo en el organismo.³ Estudios posteriores han demostrado que este exceso de tejido adiposo es un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de varias enfermedades crónico-degenerativas, incluyendo principalmente la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares.⁴ No obstante, el desarrollo de la obesidad generalmente no ocurre rápidamente, sino que es un proceso gradual, en el que a lo largo del tiempo se produce un aumento en la ganancia de peso y grasa corporal que se asocia con la aparición de varias alteraciones metabólicas dentro de las que se encuentran la hipertensión, las hiperlipidemias, la resistencia a la insulina y el hígado graso, entre otras.⁵⁻⁸ Todas estas alteraciones aparecen como parte de lo que se conoce como síndrome metabólico.⁹ Es importante indicar que cualquier estrategia nutricional o metabólica utilizada durante este estadio puede revertir muchas de las alteraciones observadas en estos pacientes. Sin embargo, si estas alteraciones no son atendidas adecuadamente conducirán a la aparición de diversas enfermedades crónico-degenerativas. La obesidad se asocia con un desequilibrio en el balance energético relacionado tradicionalmente con el desequilibrio entre la ingestión y el gasto energético. En la actualidad, se ha establecido que existen otros componentes del gasto energético, en particular la termogénesis adaptativa. El objetivo de la presente revisión fue mostrar la relevancia de la termogénesis adaptativa, cuál es la importancia del tejido adiposo pardo y del tejido adiposo beige en la actividad de la termogénesis adaptativa, y cómo podría impactar en la ganancia de peso y de masa grasa corporal. La información utilizada para esta revisión se obtuvo a partir de una búsqueda en PubMed tomando en cuenta las publicaciones más recientes y destacadas del tema de la termogénesis. Asimismo, la búsqueda se hizo escribiendo en inglés la palabra compuesto bioactivo combinado con termogénesis, o *browning* en inglés. Se seleccionaron los compuestos dietarios que contaban con alguna medición de gasto energético, los genes o proteínas indicativas de la termogénesis o bien que tuvieran un efecto sobre la respiración mitocondrial, ya sea en modelos *in vitro* o *in vivo*.

Tejido adiposo blanco

Debido a que el tejido adiposo es importante en la causalidad de las alteraciones metabólicas, en las últimas décadas ha existido un auge en incrementar el conocimiento sobre las propiedades de este tejido.

Clásicamente, se ha establecido que existen dos tipos de tejido adiposo: el tejido adiposo blanco (TAB) y el tejido adiposo pardo (TAP). El TAB presenta principalmente dos localizaciones, la grasa subcutánea y la grasa visceral. Este tejido se caracteriza por tener una sola vesícula lipídica (unilocular), la cual se encuentra llena de triglicéridos (TGA). Por otro lado, el TAP se caracteriza por ser multilocular, y su apariencia física está dada por un aumentado contenido en el número de mitocondrias.¹⁰ Las funciones del TAB son múltiples, entre ellas el almacenaje del exceso de energía de la dieta en forma de TGA, además de la liberación de adipocinas, las cuales cumplen funciones muy importantes en el control de la ingesta de alimentos, así como en el control del metabolismo de hidratos de carbono y lípidos. Dentro de estas se encuentran la leptina, la adiponectina, la resistina, la proteína enlazante de retinol,⁴ entre otras, que regulan los mecanismos hipotalámicos de la ingesta de alimentos, al igual que el control de varios aspectos importantes del metabolismo de los hidratos de carbono, en particular asociados a la sensibilidad a la insulina y al metabolismo de los lípidos, como los mecanismos oxidativos de ácidos grasos, entre otros.³ Cuando hay un exceso de almacenamiento de TGA en el TAB se generan adipocitos disfuncionales que conducen al desarrollo de varios problemas metabólicos asociados con la lipotoxicidad.

Tejido adiposo pardo

Por otra parte, el TAP tiene una localización específica en el cuerpo, y en un principio se consideró que en los humanos su presencia solo se encontraba en los primeros años de vida.^{11,12} Posteriormente, en 2009, varios estudios realizados para determinar el efecto de la exposición al frío utilizando 18F-fluorodesoxiglucosa y evaluados por tomografía electrónica de positrones (PET) mostraron que los adultos también tienen un TAP activo¹³ (**figura 1**). Este tejido se caracteriza por la presencia de un gran número de mitocondrias y gotas de lípidos multiloculares dentro de cada adipocito.¹⁴ Se ha evidenciado que el TAP contribuye de manera importante a la termogénesis sin temblores (NST, del inglés *non-shivering thermogenesis*) al utilizar ácidos grasos y glucosa como sustratos para producir calor. Esta función termogénica depende de la presencia de la proteína desacoplante 1 (UCP1, del inglés *uncoupling protein 1*). Esta proteína mitocondrial disipa la cadena de transporte de electrones producida por la oxidación de sustratos como la glucosa, los ácidos grasos o algunos aminoácidos para generar calor en lugar de adenosín trifosfato (ATP).¹⁵ Se ha demostrado en modelos de roedores que la sobreexpresión de la UCP1 previene el desarrollo de la obesidad, incluso consumiendo dietas con alto contenido en grasas, lo que ha promovido su estudio en años recientes.¹⁶

Tejido adiposo beige

En 2012, varios grupos en el mundo reportaron que los adipocitos de TAB podían convertirse en un adipocito con características semejantes a los adipocitos del TAP. Estos adipocitos fueron nombrados adipocitos beige o “*brite*”, y este proceso de diferenciación altamente inducible por agentes físicos, farmacológicos o dietéticos se conoce en inglés como “*browning*” o “*beiging*”, o en español como pardeamiento¹⁷ (**figura 1**). El mecanismo antagónico conocido como “blanqueamiento”, implica que los adipocitos termogénicos del tipo beige también pueden adquirir un fenotipo que almacene TGA y libere adipocinas, y que presente el patrón de expresión génica de los adipocitos blancos en respuesta a la termoneutralidad (25-28 °C) o a una dieta alta en grasas.¹⁰

Se sabe ahora que el proceso de pardeamiento es complejo y requiere varios factores de transcripción que controlan la expresión de genes que pueden modificar el fenotipo de células precursoras de los adipocitos blancos en adipocitos beige.¹⁸ En el último decenio, varios estudios han señalado que el aumento del proceso de pardeamiento puede aumentar también la termogénesis.¹⁰

Termogénesis adaptativa

El tratamiento de la obesidad se ha concentrado en la reducción del consumo de energía (alimentos). No obstante, el aumento del gasto energético es una estrategia alternativa importante y se ha prestado mayor atención particularmente a la actividad física. Aunque el ejercicio, en general, promueve resultados favorables con relación a el síndrome metabólico (diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares), el papel del entrenamiento con ejercicio en la pérdida de peso es limitado.¹⁹⁻²¹ Una estrategia que generalmente se pasa por alto es el uso de la termogénesis, ya sea facultativa o adaptativa. La termogénesis facultativa se produce en respuesta a la exposición al frío o a la ingesta de alimentos y está regulada por centros hipotalámicos que integran las temperaturas de la piel y del interior del organismo, y de señales viscerales.²² Se ha establecido que pequeños incrementos en la termogénesis facultativa pueden afectar significativamente el equilibrio de energía (peso) a largo plazo, porque su efecto puede ser continuo (día y noche). Los términos termogénesis facultativa y termogénesis adaptativa se intercambian en muchos artículos científicos. Aquí se ajustó al significado original de los términos y se utilizó la termogénesis facultativa en los casos en que la producción de calor se enciende cuando es necesaria (por ejemplo, en el frío). La termogénesis adaptativa significa que la capacidad de producción de calor aumenta cuando el organismo permanece durante un tiempo prolongado (días, semanas, meses) en el frío, es decir, que el organismo ya está adaptado al frío y la termogénesis proviene de otros mecanismos no relacionados con el frío para producir calor. Estas definiciones están en consonancia con Cannon y Nedergaard.²³

La acumulación de grasa en los sujetos que viven con obesidad se asocia con un desequilibrio en el balance energético. El balance energético depende de la energía consumida y del gasto energético. De modo que, si la energía consumida es mayor que la energía gastada, hay una acumulación por el exceso de energía en forma de grasa en el tejido adiposo. Por lo tanto, los mecanismos que intervienen en el gasto de energía, que incluyen el metabolismo basal, la actividad física y la acción dinámica específica de los alimentos, son esenciales para mantener un equilibrio energético. De manera interesante, en los últimos años se ha demostrado que la NST puede regular entre el 5 y 15 % del gasto energético, y esto ha sido primordial para estudiar en detalle los mecanismos asociados con el pardeamiento, ya que se pueden desarrollar nuevas estrategias para regular el gasto energético, que podrían mitigar el desarrollo de la obesidad y, por consiguiente, sus consecuencias metabólicas.²⁴

La NST se produce en el TAP, además en el tejido adiposo beige y posiblemente en otros tejidos, como el músculo esquelético. A partir de los estudios en roedores, se ha sugerido que el TAP y el tejido adiposo beige son probablemente los principales órganos que generan la NST.²⁵ Aunque algunos estudios en humanos indican que el músculo esquelético también puede estar involucrado. De manera que, es importante establecer cómo se pueden regular los mecanismos de NST, particularmente a través de estrategias dietarias. Pero ¿cómo los componentes de la dieta pueden estimular el *browning*?

Activadores dietarios de la termogénesis

Se han descrito hasta la fecha una diversidad de estímulos que activan a la termogénesis, tales como los factores fisiológicos, en los que el frío y el ejercicio resultan ser los estímulos más fuertes, así como los factores farmacológicos, cuya desventaja son los efectos adversos post-administración. De modo trascendente, también se ha reportado que los alimentos poseen la capacidad para activar el proceso de pardeamiento del TAB en modelos experimentales de ratón, rata y humanos (**figura 2**). A continuación, se presenta la **tabla 1** que resume una serie de compuestos que se encuentran en los alimentos y que tienen la capacidad de activar la termogénesis del TAP y TAB.

De manera general, una de las fortalezas que tiene el estudio de los compuestos indicados en las tablas en los modelos *in vitro* (en células) e *in vivo* (en animales de experimentación), es que este tipo de acercamiento permite explorar los mecanismos moleculares a través del cual ocurren los cambios termogénicos. Sin embargo, una de las limitaciones que existe, es la poca cantidad de evidencias en estudios clínicos en humanos que permitan esclarecer si los efectos benéficos de los compuestos dietarios que se observan de manera preclínica son reproducibles en los humanos.

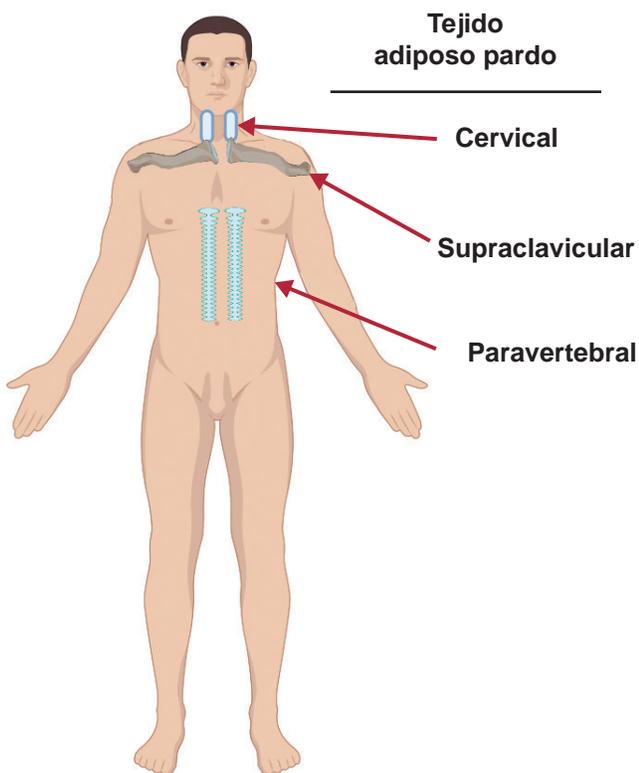


Figura 1. Tejido adiposo pardo.

Capsaicina

La capsaicina es un alcaloide que se encuentra en las plantas del género *Capsicum*, que incluye al chile. Este compuesto es el responsable del picor del chile. El mecanismo por medio del cual induce el pardeamiento del TAB ha sido estudiado en los últimos años. Se ha demostrado que en ratones alimentados con una dieta alta en grasa, la capsaicina suprime la ganancia de peso y aumenta la expresión de UCP1 en los adipocitos beige, por lo tanto, incrementa la termogénesis. Por otra parte, los capsinoides, tales como el capsiato, dihidrocapsiato y nordihidrocapsiato, son análogos de la capsaicina pero no generan picor y se encuentran en algunas especies *Capsicum*.²⁶⁻²⁸

Resveratrol

El resveratrol es un polifenol que se encuentra en la cáscara de las uvas (*Vitis vinifera L.*), por tanto, también se encuentra en el vino tinto y en otras frutas, como las berries. Se ha descrito que el resveratrol puede activar a la enzima AMPK y desencadenar un incremento en la expresión de UCP1 en los adipocitos blancos, por ende, induce a los adipocitos beige. Este fenómeno igualmente se activa con la genisteína, la cual es una isoflavona que se encuentra en el frijol de soya y en otras fuentes naturales. La genisteína puede activar además a la AMPK y activar la termogénesis, en particular del TAB.

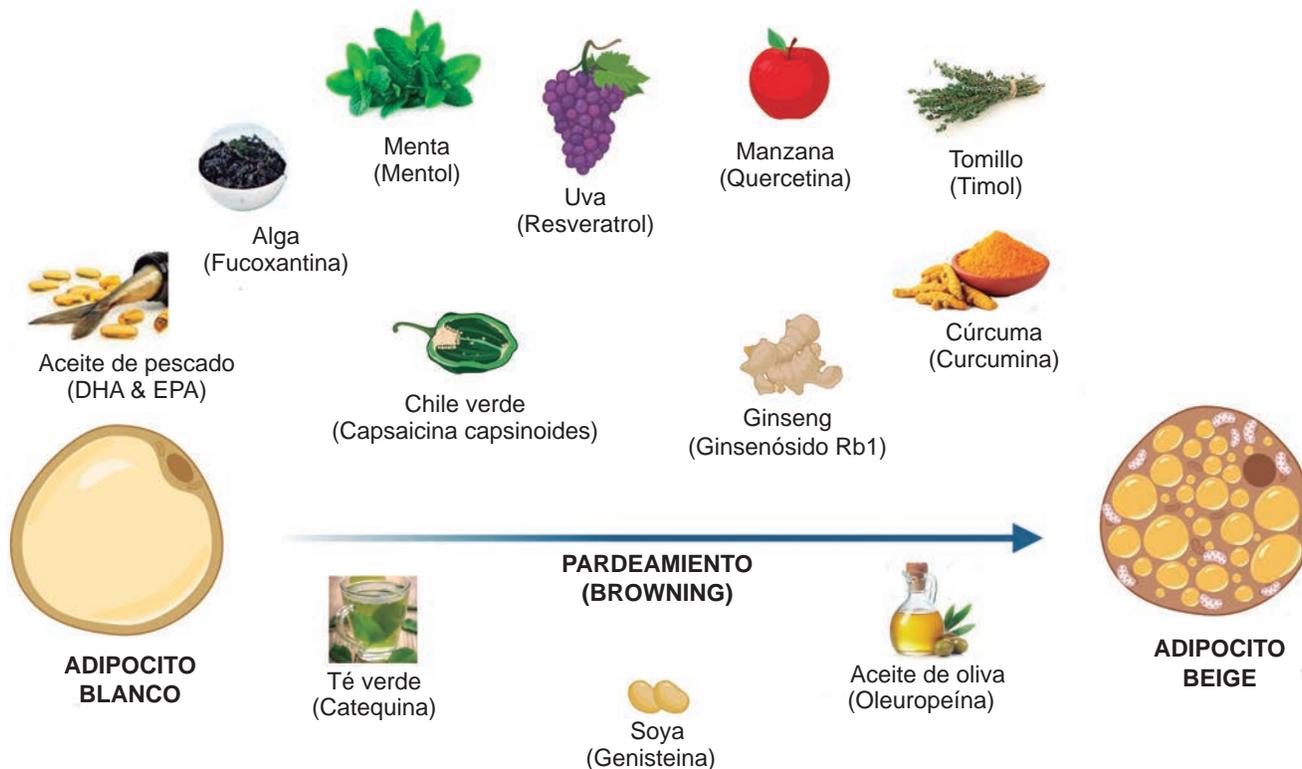


Figura 2. Compuestos que se encuentran en los alimentos que activan la termogénesis del tejido adiposo pardo y beige.

Tabla 1. Compuestos provenientes de la dieta que activan la termogénesis y el gasto energético.

Compuesto	Fuente dietaria	Modelo de estudio	Actividad sobre la termogénesis
Capsaicina y capsinoides	Chile	Humanos, ratas y ratones	Incrementa el gasto energético y en la expresión de UCP1. Aumenta la secreción de catecolaminas y activa al TAP. ²⁶⁻²⁸
Resveratrol	Uva, espinaca, berries, vino tinto, cacahuates	Humanos y ratones	Incremento en la expresión de UCP1 en el TAP y TAB. Mejora el metabolismo mitocondrial vía AMPK-SIRT1-PGC1 α . Estimulación de la biogénesis mitocondrial. ²⁹⁻³¹
Genisteína	Soya	Humanos y ratones	Incrementa la cantidad de mitocondrias y la expresión de UCP1 en el tejido adiposo subcutáneo. Aumenta la respiración mitocondrial y el gasto energético. ^{32,33}
Curcumina	Cúrcuma	Ratones y cultivo de adipocitos	Inducción de adipocitos beige, biogénesis mitocondrial y activación β_3 -adrenérgica. ^{34,35}
Catequinas del té verde	Té verde	Ratas y ratones	Incrementan la termogénesis del TAP a través de la activación de los receptores β -adrenérgicos. Aumento de la expresión de UCP1 en el TAB y TAP. Incremento del gasto energético por estimulación simpática y activación de AMPK. ^{36,37}
EPA, DHA	Aceite de pescado	Ratones	Incrementan el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono. Aumento en la expresión de UCP1. Actúan como agonistas de PPAR α y PPAR γ . ^{38,39}
Oleuropeína	Aceite de oliva	Ratas	Incremento en la expresión de UCP1 y aumento en la liberación de noradrenalina. ⁴⁰
Ácido retinoico	Metabolismo de carotenoides	Ratones	Disminución de la masa grasa y aumento en la sensibilidad a la insulina, incremento en la expresión de UCP1. Inducción de adipocitos beige en el TAB, aumento en biogénesis mitocondrial. ^{41,42}
Mentol	Planta de menta	Ratones	Aumento en la termogénesis y el pardeamiento del TAB debido al incremento en la expresión de UCP1 y la biogénesis mitocondrial. ^{43,44}
Ácido linoleico conjugado	Leche de vaca	Ratas y ratones	Reduce adiposidad y activan el pardeamiento en el TAB visceral, a través de la estimulación adrenérgica. ⁴⁵
Timol	Tomillo	Cultivo de adipocitos 3T3-L1	Incremento en la expresión de UCP1 y biogénesis mitocondrial, aumento de lipólisis y oxidación de grasa por estimulación de los receptores β_3 -adrenérgicos y AMPK. ⁴⁶
Ginsenosido Rb1	Raíz de Ginseng	Cultivo de adipocitos 3T3-L1	Incremento en la expresión de UCP1, agonista de PPAR γ . ⁴⁷
Quercetina	Manzana, brócoli, cebolla, berries	Ratas y ratones	Incremento en el gasto energético, menos inflamación e inducción de adipocitos beige. ^{48,49}
Fucoxantina	Algas comestibles	Ratones	Induce la expresión de UCP1 en el TAB y TAP, además aumenta la expresión del receptor β_3 -adrenérgico en los adipocitos. ^{50,51}
Berberina	Plantas <i>Coptis chinensis</i> e <i>Hydrastis canadensis</i>	Ratones	Aumento de la cantidad de mitocondrias y el pardeamiento del TAB a través de la activación de AMPK y PGC1 α . Reduce la acumulación de lípidos. ⁵²
Crisina	Miel, flores, hongos	Cultivo de adipocitos 3T3-L1	Inducción del pardeamiento, incremento de lipólisis, oxidación de grasa y la termogénesis. ⁵³
Magnolol	<i>Magnolia officinalis</i>	Ratones y cultivo de adipocitos 3T3-L1	Inducción de adipocitos beige, aumento de lipólisis, oxidación de grasa, termogénesis y activación de AMPK y PPAR γ . ^{54,55}
Honokiol	<i>Magnolia obovato</i>	Ratones y cultivo de adipocitos primarios y 3T3-L1	Activación de adipocitos pardos, incremento en lipólisis, oxidación de grasa y termogénesis. Mejora en sensibilidad a la insulina. ^{55,56}
Flavan-3-ol	Chocolate oscuro, té verde, berries, nueces, vino tinto	Ratas y ratones	Aumento en la capacidad oxidativa del TAP, incremento en la expresión de UCP1, lipólisis y biogénesis mitocondrial. ^{57,58}

Adicionalmente, se ha descrito que también activa a la termogénesis de manera indirecta al aumentar las concentraciones de la irisina en sangre, la que es una miocina que induce el pardeamiento del TAB.²⁹⁻³¹

Ácidos poliinsaturados omega 3

Los ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados omega 3, como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), se encuentran en el aceite de pescado y se conoce ampliamente que reducen el peso corporal, o bien previenen el incremento a través de la activación de los receptores PPAR localizados en el TAP, lo que incrementa el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos. Aunado a estos efectos benéficos, el EPA y el DHA de igual forma activan la termogénesis generando adipocitos beige en modelos animales de ratón y en adipocitos aislados de humanos. Por otra parte, el ácido linoleico conjugado (ALC), el cual es una mezcla de isómeros del ácido linoleico, se encuentra presente en la leche de vaca. Un gran número de estudios han demostrado que el ALC reduce la adiposidad y activa el pardeamiento, en particular del tejido adiposo visceral.^{38,39}

Ácido retinoico

El ácido retinoico es un metabolito de la vitamina A, que al unirse a varios receptores nucleares (RARs y RXRs) pueden modificar la expresión génica en el adipocito. En particular, se ha descrito que el ácido retinoico puede activar la expresión de UCP1. En animales se ha indicado que incrementa el gasto energético y la termogénesis tanto en el TAB como en el TAP.^{41,42}

p-octopamina

La p-octopamina es un protoalcaloide que se encuentra en la naranja agria, así como la p-sinefrina y m-sinefrina. No obstante, la p-octopamina genera mucha atención ya que actúa como un agonista β_3 -adrenérgico, el cual es específico de los adipocitos, por lo que activa la lipólisis e induce la diferenciación de adipocitos beige en ratas. Los efectos en humanos aún son incipientes.⁵⁹

Oleuropeína

La oleuropeína presente en el aceite de oliva extra virgen, ha demostrado que incrementa la termogénesis en el TAP mediante el aumento de la adrenalina y noradrenalina, de modo que incrementan la lipólisis en el tejido adiposo. Relevantemente, la aglicona de la oleuropeína activa al mismo receptor de la capsaicina, es decir, que su efecto contra la obesidad es comparable al de la capsaicina.⁴⁰

Catequinas

Las catequinas del té verde (*Camellia sinensis*) pueden incrementar el gasto energético y la termogénesis. Por una parte, se había atribuido a la presencia de cafeína en su contenido; sin embargo, en el año 2000 se mostró que las catequinas del té verde pueden acti-

var al TAP, en particular la epigallocatequina-3-galato (EGCG) es la más abundante en las hojas de este té. Se reveló que el extracto de té verde y de guaraná indujo la termogénesis y aumentó el gasto energético en humanos.^{36,37}

Polifenoles y compuestos no aromáticos

Otros polifenoles y compuestos no aromáticos, como la curcumina aislada de la cúrcuma, la fucoxantina proveniente de las algas marinas, el timol del tomillo, el mentol de la planta de menta, el gengenósido Rb1 del ginseng, la quercetina, la berberina, la crisina, el magnolol, el honokiol, el flavan-3-ol presentes en múltiples plantas, se ha reportado asimismo que poseen actividad termogénica en diferentes modelos animales y en células cultivadas de adipocitos.^{34,35,43,44,46-58}

La microbiota intestinal y el gasto energético

Se ha manifestado, por otra parte, que la microbiota intestinal puede estar implicada en el pardeamiento del tejido adiposo. La exposición a un ambiente frío modifica la composición de la microbiota intestinal y se asocia con cambios de pardeamiento en el TAB.⁶⁰ Además, se ha descubierto que el uso de antibióticos suprime la expresión de los marcadores de tejido adiposo beige en el TAB, lo que sugiere una conexión directa entre la microbiota intestinal y el pardeamiento del TAB.⁶¹ En los últimos años, varios estudios han expuesto que algunos compuestos bioactivos de la dieta pueden modular y dar forma a la composición de la microbiota intestinal. Estos incluyen varios polifenoles como el resveratrol, la quercetina, la genisteína y las saponinas, pero está aún en investigación si estos cambios en la microbiota puedan conducir a cambios en el pardeamiento del TAB.⁶²⁻⁶⁵ Estudios realizados en este grupo han demostrado que el consumo de genisteína en la dieta, que es un compuesto bioactivo de la soja y forma parte de las isoflavonas, modifican la microbiota intestinal tanto en ratones de experimentación como en humanos, favoreciendo la abundancia en el colon de la bacteria *Akkermansia muciniphila*, la cual se sabe que se asocia con una mejoría en la sensibilidad a la insulina.^{32,64} Estos estudios reportaron que aunado al cambio de la microbiota intestinal se favoreció el proceso de pardeamiento del TAB, lo que fue determinado por un incremento en la expresión de la proteína UCP1. Además de estos cambios, en el modelo de ratones de experimentación se observó un aumento en el gasto energético, lo que previno una ganancia excesiva de peso y grasa corporal a pesar de consumir dietas altas en grasa.

CONCLUSIONES

Es por lo tanto, de trascendencia en el campo de la nutrición, que se puedan llevar a cabo ensayos clínicos en población humana que permita determinar si el uso de

ciertos alimentos funcionales o de ciertos compuestos bioactivos dietarios puede incrementar el gasto energético a través del pardeamiento del TAB, lo que favorecería que se pudiera atenuar o disminuir el peso y la grasa corporal, efecto de importancia esencial en pacientes con sobrepeso y obesidad. Por lo que el estudio de la búsqueda de alimentos funcionales que produzcan estos efectos o de nuevos compuestos bioactivos dietarios que activen estos procesos, están dentro de las nuevas perspectivas que se tienen en el campo de la nutrición.

Resulta interesante seguir estudiando los efectos de los compuestos que se encuentran en los alimentos y que pueden activar la termogénesis y pardeamiento del tejido adiposo, dado que se pueden sugerir estrategias dietarias que contribuyan al mejoramiento de los procesos metabólicos que se encuentran alterados durante la obesidad y las comorbilidades que la acompañan.

REFERENCIAS

1. Bluher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15(5): 288-98.
2. Shamah-Levy T, Campos-Nonato I, Cuevas-Nasu L, Hernández-Barrera L, Morales-Ruá MC, Rivera-Dommarco J, *et al.* Overweight and obesity in Mexican vulnerable population. Results of Ensanut 100k. *Salud Publica Mex.* 2019; 61(6): 852-65.
3. Vázquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res.* 2008; 39(8): 715-28.
4. Clark JM, Brancati FL. The challenge of obesity-related chronic diseases. *J Gen Intern Med.* 2000; 15(11): 828-9.
5. Leggio M, Lombardi M, Caldarone E, Severi P, D'Emidio S, Armeni M, *et al.* The relationship between obesity and hypertension: an updated comprehensive overview on vicious twins. *Hypertens Res.* 2017; 40(12): 947-63.
6. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients.* 2013; 5(4): 1218-40.
7. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000; 106(4): 473-81.
8. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology.* 2010; 51(2): 679-89.
9. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014; 2014: 943162.
10. Vargas-Castillo A, Fuentes-Romero R, Rodríguez-Lopez LA, Torres N, Tovar AR. Understanding the Biology of Thermogenic Fat: Is Browning A New Approach to the Treatment of Obesity? *Arch Med Res.* 2017; 48(5): 401-13.
11. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, *et al.* Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med.* 2009; 360(15): 1509-17.
12. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommel JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, *et al.* Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med.* 2009; 360(15): 1500-8.
13. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, *et al.* Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med.* 2009; 360(15): 1518-25.
14. Cedikova M, Kripnerová M, Dvorakova J, Pitule P, Grundmanova M, Babuska V, *et al.* Mitochondria in White, Brown, and Beige Adipocytes. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 6067349.
15. Wankhade UD, Shen M, Yadav H, Thakali KM. Novel Browning Agents, Mechanisms, and Therapeutic Potentials of Brown Adipose Tissue. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 2365609.
16. Poher AL, Veyrat-Durebex C, Altirriba J, Montet X, Colin DJ, Caillon A, *et al.* Ectopic UCP1 Overexpression in White Adipose Tissue Improves Insulin Sensitivity in Lou/C Rats, a Model of Obesity Resistance. *Diabetes.* 2015; 64(11): 3700-12.
17. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, *et al.* A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012; 481(7382): 463-8.
18. Inagaki T, Sakai J, Kajimura S. Transcriptional and epigenetic control of brown and beige adipose cell fate and function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016; 17(8): 480-95.
19. Hankey CR. Session 3 (Joint with the British Dietetic Association): Management of obesity: Weight-loss interventions in the treatment of obesity. *Proc Nutr Soc.* 2010; 69(1): 34-8.
20. Poirier P, Després JP. Exercise in weight management of obesity. *Cardiol Clin.* 2001; 19(3): 459-70.
21. Westerterp KR. Physical activity, food intake, and body weight regulation: insights from doubly labeled water studies. *Nutr Rev.* 2010; 68(3): 148-54.
22. Lowell BB, Spiegelman BM. Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature.* 2000; 404(6778): 652-60.
23. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004; 84(1): 277-359.
24. van Marken Lichtenbelt WD, Schrauwen P. Implications of non-shivering thermogenesis for energy balance regulation in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011; 301(2): R285-96.
25. 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(2): 203-9.
26. Baskaran P, Krishnan V, Ren J, Thyagarajan B. Capsaicin induces browning of white adipose tissue and counters obesity by activating TRPV1 channel-dependent mechanisms. *Br J Pharmacol.* 2016; 173(15): 2369-89.
27. Joo JI, Kim DH, Choi JW, Yun JW. Proteomic analysis for antiobesity potential of capsaicin on white adipose tissue in rats fed with a high fat diet. *J Proteome Res.* 2010; 9(6): 2977-87.
28. Yoneshiro T, Aita S, Kawai Y, Iwanaga T, Saito M. Nonpungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose tissue in humans. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95(4): 845-50.
29. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, *et al.* Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell.* 2006; 127(6): 1109-22.
30. Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper RH, van de Weijer T, Goossens GH, *et al.* Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab.* 2011; 14(5): 612-22.
31. Um JH, Park SJ, Kang H, Yang S, Foretz M, McBurney MW, *et al.* AMP-activated protein kinase-deficient mice are resistant to the metabolic effects of resveratrol. *Diabetes.* 2010; 59(3): 554-63.
32. Guevara-Cruz M, Godínez-Salas ET, Sánchez-Tapia M, Torres-Villalobos G, Pichardo-Ontiveros E, Guizar-Heredia R, *et al.* Genistein stimulates insulin sensitivity through gut microbiota reshaping and skeletal muscle AMPK activation in obese subjects. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020; 8(1): e000948.
33. Palacios-Gonzalez B, Vargas-Castillo A, Velázquez-Villegas LA, Vasquez-Reyes S, López P, Noriega LG, *et al.* Genistein increases the thermogenic program of subcutaneous WAT and increases energy expenditure in mice. *J Nutr Biochem.* 2019; 68: 59-68.

34. Lone J, Choi JH, Kim SW, Yun JW. Curcumin induces brown fat-like phenotype in 3T3-L1 and primary white adipocytes. *J Nutr Biochem.* 2016; 27: 193-202.
35. Wang S, Wang X, Ye Z, Xu C, Zhang M, Ruan B, *et al.* Curcumin promotes browning of white adipose tissue in a norepinephrine-dependent way. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 466(2): 247-53.
36. Choo JJ. Green tea reduces body fat accretion caused by high-fat diet in rats through beta-adrenoceptor activation of thermogenesis in brown adipose tissue. *J Nutr Biochem.* 2003; 14(11): 671-6.
37. Kudo N, Arai Y, Suhara Y, Ishii T, Nakayama T, Osakabe N. A Single Oral Administration of Theaflavins Increases Energy Expenditure and the Expression of Metabolic Genes. *PLoS One.* 2015; 10(9): e0137809.
38. Bargut TC, Silva-e-Silva AC, Souza-Mello V, Mandarim-de-Lacerda CA, Aguilu MB. Mice fed fish oil diet and upregulation of brown adipose tissue thermogenic markers. *Eur J Nutr.* 2016; 55(1): 159-69.
39. Calder PC. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *J Nutr.* 2012; 142(3): 592S-9S.
40. Oi-Kano Y, Kawada T, Watanabe T, Koyama F, Watanabe K, Senbongi R, *et al.* Oleuropein, a phenolic compound in extra virgin olive oil, increases uncoupling protein 1 content in brown adipose tissue and enhances noradrenaline and adrenaline secretions in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2008; 54(5): 363-70.
41. Berry DC, Noy N. All-trans-retinoic acid represses obesity and insulin resistance by activating both peroxisome proliferation-activated receptor beta/delta and retinoic acid receptor. *Mol Cell Biol.* 2009; 29(12): 3286-96.
42. Mercader J, Ribot J, Murano I, Felipe F, Cinti S, Bonet ML, *et al.* Remodeling of white adipose tissue after retinoic acid administration in mice. *Endocrinology.* 2006; 147(11): 5325-32.
43. Ma S, Yu H, Zhao Z, Luo Z, Chen J, Ni Y, *et al.* Activation of the cold-sensing TRPM8 channel triggers UCP1-dependent thermogenesis and prevents obesity. *J Mol Cell Biol.* 2012; 4(2): 88-96.
44. Sakellariou P, Valente A, Carrillo AE, Metsios GS, Nadolnik L, Jamurtas AZ, *et al.* Chronic l-menthol-induced browning of white adipose tissue hypothesis: A putative therapeutic regime for combating obesity and improving metabolic health. *Med Hypotheses.* 2016; 93: 21-6.
45. Shen W, McIntosh MK. Nutrient Regulation: Conjugated Linoleic Acid's Inflammatory and Browning Properties in Adipose Tissue. *Annu Rev Nutr.* 2016; 36: 183-210.
46. Choi JH, Kim SW, Yu R, Yun JW. Monoterpene phenolic compound thymol promotes browning of 3T3-L1 adipocytes. *Eur J Nutr.* 2017; 56(7): 2329-41.
47. Mu Q, Fang X, Li X, Zhao D, Mo F, Jiang G, *et al.* Ginsenoside Rb1 promotes browning through regulation of PPAR γ in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 466(3): 530-5.
48. Lee SG, Parks JS, Kang HW. Quercetin, a functional compound of onion peel, remodels white adipocytes to brown-like adipocytes. *J Nutr Biochem.* 2017; 42: 62-71.
49. Stewart LK, Soileau JL, Ribnicky D, Wang ZQ, Raskin I, Poulev A, *et al.* Quercetin transiently increases energy expenditure but persistently decreases circulating markers of inflammation in C57BL/6J mice fed a high-fat diet. *Metabolism.* 2008; 57(7 Suppl. 1): S39-46.
50. Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, Funayama K, Miyashita K. Fucoxanthin from edible seaweed, *Undaria pinnatifida*, shows antiobesity effect through UCP1 expression in white adipose tissues. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 332(2): 392-7.
51. Woo MN, Jeon SM, Shin YC, Lee MK, Kang MA, Choi MS. Anti-obese property of fucoxanthin is partly mediated by altering lipid-regulating enzymes and uncoupling proteins of visceral adipose tissue in mice. *Mol Nutr Food Res.* 2009; 53(12): 1603-11.
52. Zhang Z, Zhang H, Li B, Meng X, Wang J, Zhang Y, *et al.* Berberine activates thermogenesis in white and brown adipose tissue. *Nat Commun.* 2014; 5: 5493.
53. Choi JH, Yun JW. Chrysin induces brown fat-like phenotype and enhances lipid metabolism in 3T3-L1 adipocytes. *Nutrition.* 2016; 32(9): 1002-10.
54. Parray HA, Lone J, Park JP, Choi JW, Yun JW. Magnolol promotes thermogenesis and attenuates oxidative stress in 3T3-L1 adipocytes. *Nutrition.* 2018; 50: 82-90.
55. Zhang Z, Chen J, Jiang X, Wang J, Yan X, Zheng Y, *et al.* The magnolia bioactive constituent 4-O-methylhonokiol protects against high-fat diet-induced obesity and systemic insulin resistance in mice. *Oxid Med Cell Longev.* 2014; 2014: 965954.
56. Lone J, Yun JW. Honokiol exerts dual effects on browning and apoptosis of adipocytes. *Pharmacol Rep.* 2017; 69(6): 1357-65.
57. Osakabe N, Hoshi J, Kudo N, Shibata M. The flavan-3-ol fraction of cocoa powder suppressed changes associated with early-stage metabolic syndrome in high-fat diet-fed rats. *Life Sci.* 2014; 114(1): 51-6.
58. Watanabe N, Inagawa K, Shibata M, Osakabe N. Flavan-3-ol fraction from cocoa powder promotes mitochondrial biogenesis in skeletal muscle in mice. *Lipids Health Dis.* 2014; 13: 64.
59. Mercader J, Wanecq E, Chen J, Carpena C. Isopropylornosynephrine is a stronger lipolytic agent in human adipocytes than synephrine and other amines present in *Citrus aurantium*. *J Physiol Biochem.* 2011; 67(3): 443-52.
60. Chevalier C, Stojanovic O, Colin DJ, Suárez-Zamorano N, Tarallo V, Veyrat-Durebex C, *et al.* Gut Microbiota Orchestrates Energy Homeostasis during Cold. *Cell.* 2015; 163(6): 1360-74.
61. Suárez-Zamorano N, Fabbiano S, Chevalier C, Stojanović O, Colin DJ, Stevanović A, *et al.* Microbiota depletion promotes browning of white adipose tissue and reduces obesity. *Nat Med.* 2015; 21(12): 1497-501.
62. Chaplin A, Carpena C, Mercader J. Resveratrol, Metabolic Syndrome, and Gut Microbiota. *Nutrients.* 2018; 10(11): 1651.
63. Etxeberria U, Arias N, Boque N, Macarulla MT, Portillo MP, Martínez JA, *et al.* Reshaping faecal gut microbiota composition by the intake of trans-resveratrol and quercetin in high-fat sucrose diet-fed rats. *J Nutr Biochem.* 2015; 26(6): 651-60.
64. López P, Sánchez M, Perez-Cruz C, Velázquez-Villegas LA, Syeda T, Aguilar-López M, *et al.* Long-Term Genistein Consumption Modifies Gut Microbiota, Improving Glucose Metabolism, Metabolic Endotoxemia, and Cognitive Function in Mice Fed a High-Fat Diet. *Mol Nutr Food Res.* 2018; 62(16): e1800313.
65. Leal-Díaz AM, Noriega LG, Torre-Villalvazo I, Torres N, Aleman-Escondrillas G, López-Romero P, *et al.* Aguaiamiel concentrate from *Agave salmiana* and its extracted saponins attenuated obesity and hepatic steatosis and increased Akkermansia muciniphila in C57BL6 mice. *Sci Rep.* 2016; 6: 34242.