

Relación entre el cerebro y el tejido adiposo blanco: características tempranas

ebook.ecog-obesity.eu/es/biologia/relacion-entre-el-cerebro-y-el-tejido-adiposo-blanco-caracteristicas-tempranas



Luc Pénicaud

El Dr. Pénicaud es el Director de investigación en el *Centre National de la Recherche Scientifique* (CNRS) desde 1989.

Traducción al español dentro del proyecto PerMondo para la traducción gratuita de páginas web y documentos para ONG y asociaciones sin ánimo de lucro. Proyecto dirigido por Mondo Agit. Traductora: Ana Usán Ariza

Los sistemas nerviosos central y autónomo están involucrados en la regulación de toda la energía corporal, regulando sus distintos componentes: la ingesta, el gasto y el almacenamiento. Las diferentes funciones (metabólica, secretora y plástica) de los tejidos adiposos están, de hecho, sumamente controladas por el sistema nervioso autónomo.

En la mayoría de mamíferos están presentes dos tipos de tejidos adiposos: el blanco y el pardo. Ambos son capaces de almacenar energía en forma de triacilglicérol y de hidrolizarlos en ácidos grasos libres y en glicerol. Mientras que el tejido adiposo blanco (WAT) proporciona lípidos como sustratos para otros tejidos, el tejido adiposo pardo (BAT) utiliza los ácidos grasos para producir calor. Después de un periodo de tiempo, la masa de grasa blanca refleja el equilibrio entre la ingesta y el gasto de energía. Sorprendentemente, la masa de grasa del cuerpo permanece relativamente constante en los adultos, sugiriendo que la ingesta de comida y el gasto de energía están relacionados. Esto se respalda por numerosos estudios que demuestran la interdependencia de estos parámetros y, por consiguiente, un bucle de retroalimentación entre el cerebro y los tejidos adiposos con la implicación del sistema nervioso autónomo, por un lado, y, por otro lado, la de las fibras sensoriales y metabolitos o señales hormonales.

Del cerebro al tejido adiposo blanco

Inervación eferente

Es bien sabido que los tejidos adiposos están inervados por las terminaciones simpáticas del sistema nervioso autónomo. Actualmente se reconoce que el tejido adiposo pardo está mucho más inervado que el blanco. En el WAT, inicialmente se decía que las vías catecolaminérgicas estaban estrechamente asociadas con los vasos sanguíneos (1, 2). Sin embargo, cada vez hay más datos que demuestran la inervación neuro-anatómica directa de los adipocitos blancos. Aunque escasas, estas terminaciones simpáticas eran de tipo *en passant* y permitían, entonces, la liberación de norepinefrina en varios lugares. Se ha identificado el flujo simpático que va desde el cerebro hasta el WAT utilizando metodologías de trazado neuronal retrógrado y trazado viral anterógrado. En general, el WAT recibe energía de los grupos celulares del sistema nervioso central (SNC) que son parte del flujo general cerebral del SNS (núcleo del hipotálamo, regiones del tronco del encéfalo, grupos celulares intermedio-laterales de la médula espinal) (3, 4). Más recientemente, Stanley y colaboradores han demostrado con elegancia que la mayoría de neuronas están implicadas en la entrada simpática a las almohadillas de WAT, también proyectadas al hígado, otro órgano metabólicamente clave que, por consiguiente, permite un control coordinado del metabolismo periférico (5).

Existen notables diferencias entre el circuito neuronal blanco y el pardo. Las primeras infecciones por la enfermedad de Aujeszky están mucho más marcadas después de inyectar vacunas en el BAT en lugar de en el WAT; esto podría reflejar la mayor inervación del primero. En segundo lugar, algunas zonas se marcaron cuando la vacuna se inyectó en el BAT, pero no cuando se inyectó en el WAT, tal como el hipotálamo lateral. El significado, si existe alguno, de estas diferencias aún está por determinarse. Además, Bartness y otros colaboradores demostraron que regiones del cerebro compartidas y separadas, médula espinal y neuronas simpáticas inervaban bolsas de grasa visceral y subcutánea (6) (Imagen 1).

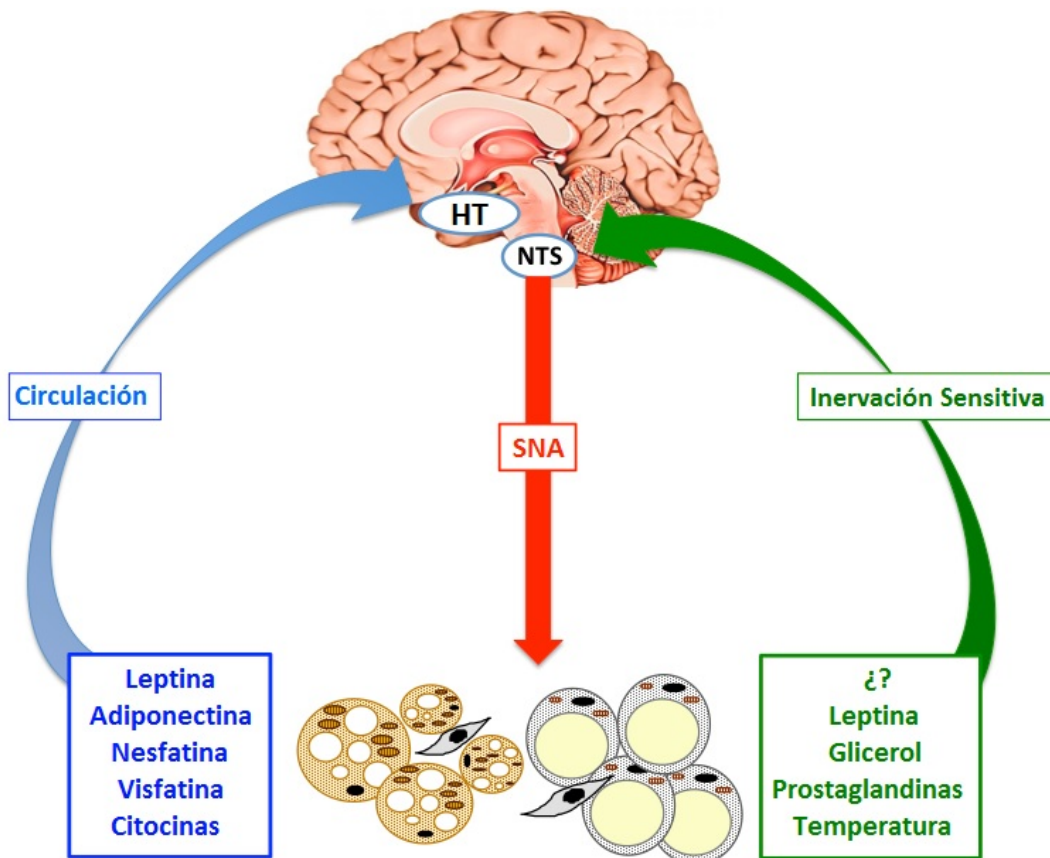


Imagen 1: Bucle de retroalimentación entre el cerebro y los tejidos adiposos. El cerebro recibe información de la masa blanca y parda y de su actividad metabólica gracias a la inervación sensitiva y a las señales metabólicas y hormonales que viajan a través de la circulación general. Hay dos áreas principales del cerebro involucradas en esta detección: el hipotálamo (HT) y el tronco del encéfalo (NTS, Núcleo del Tracto Solitario). En respuesta a esto, el cerebro modula la actividad de los tejidos adiposos a través del sistema nervioso autónomo y, principalmente, del simpático.

El principal neurotransmisor del SNS es la norepinefrina, aunque estos nervios contienen y liberan varios neurotransmisores, entre ellos el neuropéptido Y (7). Tanto la NE como el NPY controlan la lipólisis mediante la activación de diferentes subtipos de receptores presentes en los adipocitos (8, 9). Se ha demostrado en el WAT que la actividad lipolítica de los adipocitos depende de un equilibrio entre la lipólisis que promueve el receptor beta adrenérgico y la lipólisis que inhibe el receptor alfa 2 adrenérgico (10, 11). Dependiendo de este equilibrio, un tono simpático aumentado puede llevar a un aumento o a una disminución en la lipólisis.

Durante un largo periodo de tiempo se creía que los tejidos adiposos blancos no recibían nervios parasimpáticos. Estudios neuro-anatómicos recientes en ratas han informado de la inervación simpática del WAT. Se propuso un papel fisiológico de cada entrada desde que la vagotomía mostró reducir la glucosa dependiente de la insulina y la absorción de ácidos grasos libres (12). Esa función del SNP se sostiene por la demostración de la presencia del receptor nicotínico funcional en los adipocitos blancos, así como un aumento de la sensibilidad a la insulina de estas células bajo la estimulación de la nicotina (13). Sin embargo, la inervación del SNP en el WAT es todavía objeto de debate (14, 15).

Aunque el tejido adiposo se usa en términos generales, el caso de las bolsas de grasa blanca es muy diferente en cuanto a su origen, características y funciones, de modo que estas deberían dar información

sobre los tejidos adiposos blancos. De hecho, tanto la inervación autonómica (densidad de las fibras o sub-localización) y el número y la afinidad de los receptores de los neurotransmisores de los depósitos de grasa son heterogéneos. En primer lugar, existe una inervación simpática relativamente separada de las bolsas inguinales y epididimales puesto que no hay patrones superpuestos de células postganglionares marcadas dentro de la cadena simpática que inervan estos dos depósitos al utilizar trazadores fluorescentes (3). Además de esta separación viscerotrópica periférica de los nervios simpáticos, también se podría practicar una viscerotomía en el centro, dentro de la médula espinal o en el cerebro (3, 12, 16, 17). Asimismo, esta heterogeneidad en la inervación puede cambiar de acuerdo con el estado nutricional u otros estados (18). En segundo lugar, tomando el volumen de NE como un índice de actividad del SNS, se ha delineado un patrón específico que puede depender del estímulo considerado (19). En total, estos últimos datos indican una lipólisis mayor en las bolsas de grasa intra-abdominales si se comparan con las subcutáneas. En tercer lugar, esto se refuerza por la distribución de diferentes subclases de receptores que depende de la especie, el sexo y el depósito de grasa (10, 20).

Efectos del sistema nervioso autónomo en las funciones del tejido adiposo blanco

Las dos principales vías metabólicas de adipocitos son, por un lado, la síntesis y acumulación de triglicéridos y, por otro lado, su degradación en ácido graso libre y glicerol (34). El aumento en el almacenamiento de lípidos en los adipocitos se lleva a cabo de dos maneras: la primera, por la ingesta directa de triglicéridos asociada con las lipoproteínas que provienen de la circulación y que son hidrolizadas por la lipasa de lipoproteínas en ácidos grasos libres no esterificados. Después, una familia de proteínas vinculadoras de ácidos grasos transporta estos ácidos en las células y dentro de ellas (FABP, FAT, FATP, aP2, ...). Segunda, por las vías lipogénicas, es decir, la síntesis *de novo* de glucosa. Esta última se transporta dentro de la célula principalmente a través del transportador de glucosa sensible a la insulina en su isoforma Glut 4. La glucosa permite la síntesis del piruvato y del glicerol 3-fosfato, sustratos que llevarán a la síntesis de los triglicéridos. Además, el piruvato se utilizará para la formación del acetil-CoA y su futura transformación en malonil-CoA, bajo el control del acetil-CoA carboxilasa. El último paso catalizado por la ácido-graso-sintasa, un complejo multienzimático, lleva a la formación de largas cadenas de ácidos grasos. Estas vías anabólicas están principalmente controladas por la insulina. Actualmente se reconoce que las vías lipolíticas generalmente dependen de tres factores principales: lipasa adiposa de triglicéridos, lipasa hormono sensible y perilipina A (21). En el adipocito blanco, los ácidos grasos libres y el glicerol se liberan en los vasos sanguíneos adyacentes para proporcionar energía a otros tejidos. Como se ha mencionado anteriormente, las catecolaminas son el factor principal involucrado en el control de la lipólisis. Sin embargo, hay que señalar que predomina el efecto antilipolítico de la insulina y de este modo las catecolaminas ejercen su efecto cuando el nivel de insulina es bajo. Sobre lo que se ha dicho más arriba, es fácil concluir que el sistema nervioso simpático es el conductor principal para la lipólisis de los tejidos adiposos.

A parte de su bien conocido efecto en la lipólisis, el sistema nervioso simpático realiza una gran función regulando las vías anabólicas (10). Además, se ha demostrado que la simulación de los nervios simpáticos no tiene un efecto principal en la ingesta de glucosa, su utilización y en la lipogénesis en el WAT (22, 23). Mientras que, como se ha mencionado anteriormente, existen pruebas de que la inervación del SNP aumenta la sensibilidad de la insulina en el WAT (12).

La actividad del tejido adiposo pardo está principalmente bajo el control del sistema simpático a través de la unión de la norepinefrina en los adrenoceptores beta que inducen la lipólisis y, por lo tanto, la actividad de la UCP. Esto lleva a una termogénesis mejorada. La norepinefrina también induce un aumento en la cantidad de UCP mediante la estimulación de su transcripción de genes (1).

Durante los últimos 20 años ha surgido la idea de que el WAT no está solamente involucrado en el almacenamiento y la liberación de energía, sino también podría ser parte de otras funciones fisiológicas gracias a sus capacidades de síntesis y secreción de numerosos factores como la leptina, la adiponectina y distintas proteínas involucradas en la inflamación y en la inmunidad (24, 25). Así que este tejido adiposo ahora se considera un verdadero órgano endocrino.

La síntesis y la secreción de algunos de estos componentes están bajo el control de distintos factores entre los que se encuentra el sistema nervioso simpático, el cual adquiere una función importante mediante las catecolaminas. El control de la leptina probablemente ha sido el más estudiado. Existen pruebas de que la simulación del adrenoceptor beta disminuye la liberación de leptina. En el tejido adiposo humano, esto sucede mediante un mecanismo postraducciona, más probablemente, la secreción *per se*. Por el contrario, en el tejido adiposo de las ratas, el isoproterenol no afecta a la secreción de leptina basal, pero tiene una acción a corto plazo para antagonizar la biosíntesis de leptina estimulada por la insulina (26). Un elegante estudio también demuestra una disminución de secreción de leptina cuando los adipocitos 3T3-L1 (una línea celular adiposa blanca bien caracterizada) se cultivan en presencia de neuronas simpáticas primarias. Se ha propuesto que las catecolaminas medien en la disminución a corto plazo de la leptina plasmática que aparece después de horas de ayuno y exposición al frío (27).

La adiponectina también está negativamente regulada por el adrenoceptor beta (28). En contraste, la secreción de citoquinas como TNF α e IL6 se incrementa gracias a la estimulación adrenérgica beta (29). En general, estos datos sugieren que la regulación de las citoquinas pro-inflamatorias y la baja regulación de la adiponectina por la activación del adrenoceptor beta pueden contribuir a la patogénesis de la resistencia a la insulina inducida por las catecolaminas.

Efectos del sistema nervioso autonómico en el crecimiento del WAT

La masa de grasa es el resultado de dos procesos: la regulación del tamaño y del número de adipocitos. Existen también numerosas pruebas que muestran que el SNS está involucrado en el control de la proliferación y de la diferenciación y en una menor expansión de la apoptosis de los adipocitos blancos. La norepinefrina inhibe la proliferación de las células precursoras de adipocitos *in vitro* y esto puede ser bloqueado por propanolol, un antagonista general de los receptores adrenérgicos beta (30). La denervación quirúrgica o farmacológica *in vivo* del WAT desencadena un aumento significativo del número de preadipocitos blancos y de adipocitos (4, 23). Una semana después de la denervación de una bolsa de grasa retroperitoneal, el contenido de ADN se incrementa sin cambio en el número de adipocitos maduros blancos. Además, la cantidad de A₂COL₆, un marcador temprano de la diferenciación de adipocitos blancos, se ve mejorada en la bolsa denervada. Un mes más tarde, el número de adipocitos maduros se incrementa en gran medida en la bolsa denervada (23). Esto se confirmó al utilizar ratones transgénicos que poseen una reducción masiva de la inervación debida a la falta de Nsc1-2, un factor de transcripción específico neuronal (31). Estos ratones presentan un aumento en el número de preadipocitos y una distribución bimodal del tamaño de adipocitos, lo que indica un aumento en el número de adipocitos pequeños. Además, datos recientes demuestran que el aumento de la activación simpática que conduce a las bolsas de WAT puede inducir la aparición de adipocitos pardos (o de un color similar al pardo) dentro de los depósitos de WAT, un efecto que se debe, probablemente, a la activación de los receptores beta3 (32, 33). En conjunto, estos datos concuerdan con una función importante del SNS. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las fibras eferentes simpáticas sintetizan y liberan otros neurotransmisores tales como el NPY. De hecho, se ha demostrado que la liberación del NPY simpático estimula la vascularización del tejido graso y la proliferación y la diferenciación de nuevos adipocitos; lo que resulta en el crecimiento del tejido adiposo (55, 56). Estos efectos que son mediados a través de Y1 y/o subtipos de receptores Y2 pueden así antagonizar o minimizar los efectos de la NE (34) (Imagen 2).

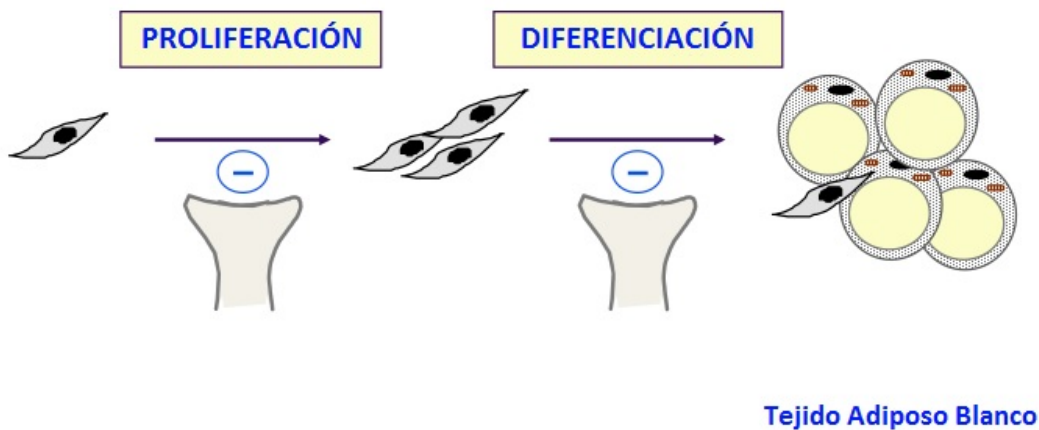


Image n 2:
Control de la proliferación y de la diferenciación de adipocitos blanco s por parte del

sistema nervioso simpático.

A pesar de que la importancia de la apoptosis en la biología de los tejidos adiposos sigue siendo un tema controvertido, hay diferentes estudios que describen dicho proceso en los adipocitos blancos. Para nuestro conocimiento, no hay pruebas directas de que el SNS tenga una función en la regulación de la tasa de apoptosis en los tejidos adiposos; sin embargo, numerosas observaciones apoyan dicha función. En los adipocitos pardos, el efecto pro-apoptótico de la TNF α se abroga por la NE, y este neurotransmisor protege las células de la apoptosis (35). No se sabe nada acerca de tales efectos en las células adiposas blancas. Sin embargo, se sabe que la leptina induce una reducción del peso de las bolsas de grasa; se observa este efecto después de la inyección periférica o central. Además, la apoptosis de los adipocitos se produce después de la administración intracerebroventricular de leptina en ratas (35). Por otra parte, está bien demostrado que la leptina induce un aumento de actividad en el SNS (37, 38). A partir de estos datos, se puede proponer que la señal que produce la apoptosis en virtud de la activación de la leptina en el SNC sea probablemente NE u otro neurotransmisor co-secretado.

De los tejidos adiposos al cerebro

Señales que circulan

El balance de la energía es el resultado del comportamiento ingestivo, del gasto de energía y del almacenamiento de energía en el tejido adiposo. Para explicar la regulación general de estos parámetros se planteó la hipótesis, en un primer momento por Kennedy en la década de los 50, de que las señales generadas en proporción a las reservas de grasa actuarán en el cerebro para modular la ingesta de alimentos y/o el gasto de energía (39). Entre estas señales, la primera que se propuso fue la insulina, puesto que se demostró que la hormona del páncreas aumenta proporcionalmente la masa de grasa del cuerpo y actúa en el SNC para reducir la ingesta de alimentos (40). En los años noventa, Friedman y sus colaboradores identificaron la leptina y sus receptores (41). La leptina se expresa predominantemente en el tejido adiposo y la larga forma de su receptor (ob-Rb) se expresa mayormente en lugares concretos dentro del SNC. Como era de esperar, la administración de la leptina reduce la ingesta de alimentos y el cuerpo en diferentes tipos de obesidad en animales, así como en humanos. La leptina se secreta en proporción directa a la cantidad de grasa corporal almacenada (42). Como consecuencia, la concentración de leptina plasmática aumenta mientras la grasa corporal se eleva, al mismo tiempo que el ayuno y la delgadez llevan a la disminución de la secreción de leptina.

Desde el descubrimiento de la leptina, se han caracterizado otros factores sintetizados y liberados por los adipocitos, y se agrupan bajo el término «adipoquinas» (Imagen 1). Entre ellas se encuentran la adiponectina, la nesfatina, la visfatina, así como las citoquinas IL6 y TNF α . Todas ellas han demostrado estar involucradas en la homeostasis de la energía, en parte a través de su acción en el cerebro (43). La adiponectina es la proteína más abundante secretada por el tejido adiposo blanco (44). La proteína se encuentra en el fluido cerebroespinal (45). Sus receptores están presentes en las neuronas del hipotálamo, el cual se sabe que controla la ingesta de alimentos y el gasto de energía (45, 46). La adiponectina icv. inyectada aumenta el gasto de energía y reduce la ingesta de alimentos (46, 47). La nesfatina (NEFA/proteína núcleo-vinculante 2 codificada que afecta a la saciedad y a la grasa) es una adipoquina que posee un fuerte efecto anorexígeno que actúa en la zona central (48, 49). Interactúa principalmente con el sistema de melanocortina. Se sintetiza por diferentes tejidos, entre ellos el WAT, aunque también está presente en el SNC (48). La visfatina se sintetiza principalmente por la grasa visceral, aunque su expresión no se limita al WAT (50). Tiene un efecto orexígeno y existe una correlación positiva entre el nivel de visfatina plasmática y la masa de grasa y el peso corporales en los humanos (51). Los tejidos adiposos secretan TNF α y IL6, pero la fuente principal no son los adipocitos en sí, sino más bien los macrófagos (52). Su liberación es proporcional a la cantidad de grasa y hace mucho tiempo que se demostró su efecto anorexígeno (53).

Por último, hay que destacar también la función de los nutrientes de cuya concentración puede depender la actividad metabólica de los tejidos adiposos como la glucosa y los ácidos grasos libres, en particular. De hecho, ambos metabolitos han demostrado desempeñar una importante función como señales, reflejando la homeostasis de la energía, en alguna parte del cerebro (54, 55). Las neuronas especializadas que captan la energía y que están incorporadas en los circuitos neuronales hipotalámicos específicos son capaces de detectar la glucosa y los lípidos. Por lo tanto, los nutrientes que circulan cooperan con las hormonas (insulina) y con las adipoquinas (principalmente la leptina) para regular la actividad de distintas poblaciones neuronales que controlan la ingesta de alimentos, el gasto de energía y la homeostasis de la glucosa.

Inervación sensitiva

A parte de estas señales que circulan y que actúan directamente en el hipotálamo y en otras zonas del cerebro, los nervios sensitivos de los tejidos adiposos pueden ser parte de este sistema. La identificación de la sustancia P y del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, marcadores de las neuronas sensoriales, fue una demostración de la inervación sensorial del WAT (7). A continuación, se dio una demostración neuro-anatómica directa utilizando el trazador anterógrado (56). Se encontraron células marcadas en todos los niveles del neuroeje: ganglios nudosos (aférentes viscerales), asta dorsal de la médula espinal (aférentes nociceptivos y/o propioceptivos) y en casi todas las áreas que contienen salidas autonómicas en el tronco del encéfalo y en el cerebro medio (13, 57) (Imagen 1).

Aunque no se sabe qué moléculas «sienten» estos nervios (leptina, moléculas de lípidos tales como el glicerol, ácidos grasos libres, prostaglandinas), los datos apoyan su función como informadores del cerebro en lo que concierne a las reservas de lípidos. Cuando se realizó una destrucción bilateral selectiva de las fibras sensoriales que inervan la bolsa de grasa epididimal en hámsters mediante la inyección de capsaicina, el peso de las bolsas de otros tejidos adiposos blancos (retroperitoneal e inguinal) aumentó en un grado que aproximaba el déficit de lípidos si las bolsas se habían eliminado por lipectomía (58). En segundo lugar, la microinyección de leptina en la bolsa de WAT aumentó significativamente la actividad eléctrica de las neuronas eferentes simpáticas en la bolsa contra-lateral sugerente de un arco reflejo (59).

El sistema nervioso autónomo y la obesidad

Como se ha descrito anteriormente, en el tejido blanco adiposo, un tono simpático aumentado ralentizará la proliferación y la diferenciación, y también puede potenciar la apoptosis. Por el contrario, en el tejido adiposo pardo, existe un aumento de la proliferación y de la diferenciación y, posiblemente, una reducción de la apoptosis en los adipocitos pardos. Todo ello forma un fenómeno que conduce a una mayor capacidad termogénica (Imagen 3).

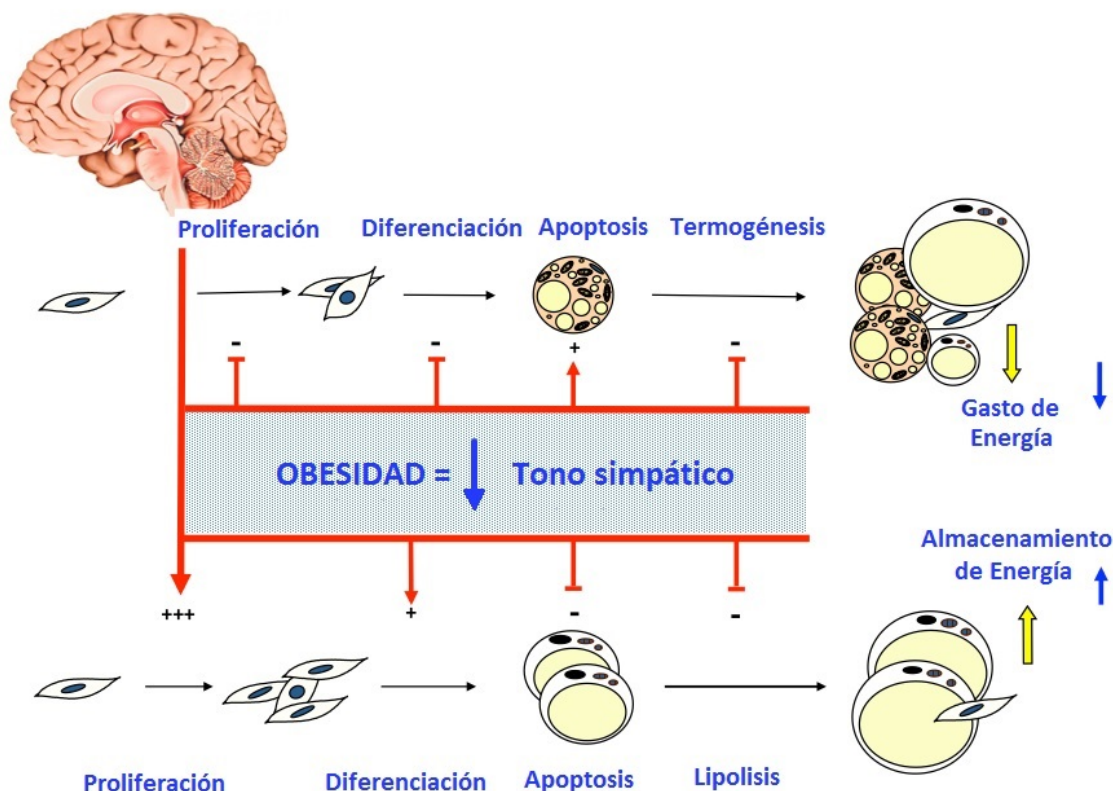


Imagen 3: Involucración del sistema nervioso autónomo en la obesidad. La disminución de la actividad simpática puede explicar el desarrollo de la masa de grasa anormal. Esta disminución se traduce en una actividad termogénica inferior y en el crecimiento del tejido adiposo pardo, lo cual lleva a un gasto de energía reducido. También conduce a una mayor proliferación y diferenciación de los adipocitos blancos que, junto con una disminución de la lipólisis dará lugar a una masa de grasa superior.

Como consecuencia, la desregulación del tono nervioso simpático puede tener una función en algunas situaciones patológicas. Tal puede ser el caso de la obesidad, al menos en roedores y posiblemente en humanos adultos en los que se ha descrito una disminución de la actividad simpática (61-64). No obstante, hay algunos resultados contrarios en el hombre que podrían deberse a las características de los sujetos, así como a los métodos utilizados (65). Aunque escasos, existe un estudio reciente que muestra una disminución de la actividad simpática en la obesidad infantil (66). Una disminución como esta en el tejido adiposo blanco conducirá a que la inhibición de la proliferación de adipocitos desaparezca y a que la diferenciación se encuentre generalmente en ratas delgadas. Esto daría lugar al reclutamiento de nuevos precursores y a la aparición de nuevos adipocitos. Junto con la disminución de la lipólisis y la influencia de la hiperinsulinemia que favorecerá la hipertrofia de ambas células pre-existentes y nuevas (61), también dará lugar a un gran desarrollo de este tejido. Por otro lado, una disminución del tono simpático resultará en una disminución general de la termogénesis disminuyendo primero la cantidad y la actividad

de UCPI, y segundo, reduciendo el número de adipocitos pardos. Este último punto puede deberse tanto a la disminución de la proliferación y de la diferenciación como al aumento de la apoptosis, aunque también puede deberse a los posibles cambios de un fenotipo al otro (61, 67, 68).

Conclusiones

En resumen, hay pruebas convincentes de la importancia de la regulación nerviosa de la masa adiposa, ya sea marrón o blanca, al actuar sobre las actividades metabólica y secretoria, e incluso en la plasticidad (proliferación, diferenciación, trans-diferenciación, apoptosis) de estos tejidos. El bucle de retroalimentación neural que se forma entre los tejidos adiposos y el cerebro desempeña un papel crucial en numerosos fenómenos fisiológicos, en particular en la regulación de la homeostasis de la energía y de la masa de grasa corporal, y también en la reproducción y en la función inmunológica. Este bucle puede alterarse en diversas patologías metabólicas como la obesidad, diabetes de tipo II y sus complicaciones.

Referencias

1. Himms-Hagen J. Brown adipose thermogenesis: interdisciplinary studies. *FASEB J* 1990; 4: 2890-8
2. Slavin BG, Ballard KW. Morphological studies of the adrenergic innervation of white adipose tissue. *Anta Rec* 1978; 191: 377-89
3. Bamshad M, Aoki VT, Adkison MG et al. Central nervous system origins of the sympathetic system outflow to white adipose tissue. *Am J Physiol* 1998; 276: R291-9.
4. Bowers RR, Festuccia WTL, Song CK et al. Sympathetic innervation of adipose tissue and its regulation of fat cell number. *Am. J Physiol* 2004; 286: R1167-75.
5. Stanley S, Pinto S, Segal J et al. Identification of a neuronal subpopulations that project from hypothalamus to both liver and adipose tissue polysynaptically. *Proc Natl Acad Sci* 2010; 107: 7024-9.
6. Nguyen NL, Randall J, Banfield BW, Bartness TJ. Central sympathetic innervations to visceral and subcutaneous white adipose tissue. *Am J Physiol* 2014; 306: R375-86.
7. Giordano A, Morroni M, Santone G et al. Tyrosine hydroxylase, neuropeptide Y, substance P, calcitonin gene-related peptide and vasoactive intestinal peptide in nerves of rat periovarian adipose tissue: an immunohistochemical and ultrastructural investigation. *J Neurocyto* 1996; 25: 125-36.
8. Castan I, Valet P, Quideau N et al. Antilipolytic effects of alpha 2-adrenergic agonists, neuropeptide Y, adenosine, and PGE1 in mammal adipocytes. *Am J Physiol* 1994; 266: R1141-7.10
9. Serradeil-Le Gal C, Lafontan M, Raufaste D et al. Characterization of NPY receptors controlling lipolysis and leptin secretion in human adipocytes. *FEBS Lett* 2000; 475: 150-6.
10. Lafontan M, Berlan M. Fat cell adrenergic receptor and the control of white and brown fat cell function. *J Lipid Res* 1993; 34: 1057-91.
11. Grujic D, Susulic VS, Harper ME et al. Beta3-adrenergic receptors on white and brown adipocytes mediate beta3-selective agonist-induced effects on energy expenditure, insulin secretion, and food intake. A study using transgenic and gene knockout mice. *J Biol Chem* 1997; 272: 17686-93.
12. Kreier F, Fliers E, Voshol PJ et al. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intraabdominal fat-functional implications. *J Clin Invest* 2002; 110: 1243-50.
13. Liu RH, Mizuta M, Matsukura S. The expression and functional role of nicotinic acetylcholine receptors in rat adipocytes. *JPET* 2004; 310: 52-8.
14. Berthoud HR, Fox EA, Neuhuber W. Vagaries of adipose tissue innervation. *Am J Physiol* 2006; 291: R1240-2.
15. Kreier F, Buijs RM. Evidence for parasympathetic innervation of white adipose tissue, clearing up some vagaries. *Am J Physiol* 2007; 293: R548-9.
16. Brito MN, Brito NA, Baro DJ, Song CK, Bartness TJ. Differential activation of the sympathetic innervation of adipose tissues by melanocortin receptor stimulation. *Endocrinology* 2007; 148:5339-47.

17. Kreier F, Kap YS, Mettenleiter TC et al. Tracing from fat tissue, liver, and pancreas: a neuroanatomical framework for the role of the brain in type 2 diabetes. *Endocrinol* 2006; 147: 1140-7.
18. Giordano A, Frontini A, Murano I et al. Regional-dependent increase of sympathetic innervation in rat white adipose tissue during prolonged fasting. *J Histochem Cytochem* 2005; 53: 679-87.
19. Brito NA, Brito MN, Bartness TJ. Differential sympathetic drive to adipose tissues after food deprivation, cold exposure or glucoprivation. *Am J Physiol* 2008; 294: R1445-52.
20. Mauriège P, Galitzky J, Berlan M, Lafontan M. Heterogeneous distribution of beta and alpha-2 adrenoceptor binding sites in human fat cells from various fat deposits: functional consequences. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 156-165.
21. Wang S, Soni KG, Semache M et al. Lipolysis and the integrated physiology of lipid energy metabolism. *Mol Genet Metab* 2008; 95: 117-26.
22. Shimazu T, Sudo M, Minokoshi Y, Takahashi A. Role of the hypothalamus in insulin dependent glucose uptake in peripheral tissues. *Brain Res Bull* 1991; 27: 501-4.
23. Cousin B, Casteilla L, Lafontan M et al. Local sympathetic denervation of white adipose tissue in rats induces preadipocyte proliferation without noticeable changes in metabolism. *Endocrinology* 1993; 33:2255-62.
24. Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 753-68.
25. Pénicaud L, Cousin B, Laharrague P et al. Adipose tissues as part of the immune system: role of leptin and cytokines. In Kordon C, Robinson I, Hanoune J, Dantzer R, Christen Y eds. *Brain somatic cross-talk and the central control of metabolism*. Springer Verlag 2002; 81-87.
26. Ricci MR, Lee MJ, Russell CD et al. Isoproterenol decreases leptin release from rat and human adipose tissue through posttranscriptional mechanisms. *Am J Physiol* 2005; 288: E798-804.
27. Lee MJ, Fried SK. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E1230-8.
28. Fu L, Isobe K, Zeng Q et al. Beta-adrenoceptor agonists downregulate adiponectin, but upregulate adiponectin receptor 2 and tumor necrosis factor-alpha expression in adipocytes. *Eur J Pharmacol* 2007; 11 569: 155-62.
29. Vicennati V, Vottero A, Friedman C, Papanicolaou DA. Hormonal regulation of interleukin-6 production in human adipocytes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 6: 905-11.
30. Jones DD, Ramsay TG, Hausman GJ, Martin RJ. Norepinephrine inhibits rat pre-adipocyte proliferation. *Int J Obes* 1992; 16: 349-54.
31. Ruschke K, Ebel H, Klötting N et al. Defective peripheral nerve development is linked to abnormal architecture and metabolic activity of adipose tissue in Nsc1-2 mutant mice. *PLoS One* 2009; 4: e5516.
32. Cao L, Choi EY, Liu X et al. White to brown fat phenotypic switch induced by genetic and environmental activation of a hypothalamic-adipocyte axis. *Cell Metab* 2011; 14: 324-38.
33. Jimenez M, Barbatelli G, Allevi R, Cinti S et al. B3-adrenoceptor knockout in C57BL/6J mice depresses the occurrence of brown adipocytes in white fat. *Eur J Biochem* 2003; 270: 699-705.
34. Kuo LE, Kitlinska JB, Tilan JU et al. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. *Nature Med* 2007; 13: 803-11.
35. Nisoli E, Briscini L, Tonello C et al. Tumor necrosis factor-alpha induces apoptosis in rat Brown adipocytes. *Cell Death Differ* 1997; 4: 771-8.
36. Hamrick MW, Della Fera MA, Choi YH et al. Injections of leptin into rat ventromedial hypothalamus increase adipocyte apoptosis in peripheral fat and in bone marrow. *Cell Tissue Res* 2007; 327: 133-41
37. Haque MS, Minokoshi Y, Hamai M, et al. Role of the sympathetic nervous system and insulin in enhancing glucose uptake in peripheral tissues after intrahypothalamic injection of leptin in rats. *Diabetes* 1999; 48: 1706-12.
38. Scarpace PJ, Matheny M. Leptin induction of UCP1 gene expression is dependent on sympathetic innervation. *Am J Physiol* 1998; 275: E259-64.
39. Kennedy GC (1953) The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond* 140: 578-96.

40. Porte D Jr, Baskin DG, Schwartz MW. Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from *C. elegans* to humans. *Diabetes* 2005; 54: 1264-76.
41. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
42. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normalweight and obese humans. *New Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
43. Schulz C, Paulus K, Lehnert H. Adipocyte-brain : crosstalk. *Results Probl Cell Differ* 2010; 52: 189-201.
44. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005; 26: 439–51.
45. Kubota N, Yano W, Kubota T, et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab* 2007; 6: 55–68.
46. Guillod-Maximin E, Roy AF, Vacher CM, et al. Adiponectin receptors are expressed in hypothalamus and colocalized with pro-opiomelanocortin and neuropeptide Y in rodent arcuate neurons. *J Endocrinol* 2009; 200: 93–105.
47. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med* 2004; 10: 524–9.
48. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006; 443: 709–12.
49. Shimizu H, Oh I, Hashimoto K, et al. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. *Endocrinology* 2009; 150: 662–71.12
50. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426–30.
51. Hallschmid M, Randeve H, Tan BK, et al. Relationship between cerebrospinal fluid visfatin (PBEF/Nampt) levels and adiposity in humans. *Diabetes* 2009; 58: 637–40.
52. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol. Cell Endocrinol* 316:129-39.
53. Dantzer R, Bluthé RM, Gheusi G, et al. Molecular basis of sickness behavior. *Ann NY Acad Sci* 1998; 856: 132-8.
54. Pénicaud L, Leloup C, Fioramonti X, et al. Brain glucose sensing: a subtle mechanism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 458-62.
55. Belgardt BF, Brüning JC. CNS leptin and insulin action in the control of energy homeostasis. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1212: 97-113.
56. Fishman RB Dark J. Sensory innervation of white adipose tissue. *Am J Physiol* 1987; 253: R042-4.
57. Song CK, Schwartz GJ, Bartness TJ. Anterograde transneuronal viral tract tracing reveals central sensory circuits from white adipose tissue. *Am J Physiol* 2009; 296: R501-11.
58. Shi H, Bartness TJ. White adipose tissue sensory nerve denervation mimics lipectomy-induced compensatory increases in adiposity. *Am J Physiol* 2005; 289: R514-20.
59. Niiijima A. Afferent signals from leptin sensors in the white adipose tissue of the epididymis, and their reflex effect in the rat. *J Auton Nerv Syst* 1998; 73: 19-25.
60. Murphy KT, Schwartz GJ, Nguyen NL, Mendez JM, Ryu V, Bartness TJ. Leptin-sensitive sensory nerves innervate white fat. *Am J Physiol* 2013; 304: E1338-47.
61. Pénicaud L, Cousin B, Leloup C et al. Changes in autonomic nervous system activity and consecutive hyperinsulinemia: respective roles in the development of obesity in rodents. *Diabetes Metabolism* 1996; 22: 15-24.
62. Peterson HR, Rothschild M, Weinberg CR, Fell RD, McLeish KR, Pfeifer MA. Body fat and the actiity of the autonomic nervous system. *N Engl J Med* 1998; 318: 1077-83.
63. Spraul M, Ravussin E, Fontvieille et al. Reduced sympathetic nervous activity. A potential mechanism predisposing to weight gain. *J Clin Invest* 1993; 92: 1730-5.
64. Tataranni PA, Young JB, Bogardus C, Ravussin E. A low sympathoadrenal activity is associated with body weight gain and development of central adiposity in Pima Indian men. *Obes Res* 1997; 5: 341-7.

65. Baum P, Petroff D, Classen J, Kiess W, Blüher S. Dysfunction of autonomic nervous system in childhood obesity: a cross-sectional study. PLoS One. 2013; 8: e54546.
67. Cousin B, Cinti S, Morrioni M, et al. Occurrence of brown adipocytes in rat white adipose tissue: molecular and morphological characterization. J Cell Science 1992; 103:931-42.
68. Giralt M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? Endocrinology. 2013; 154:2 992-3000.

~Sobre el autor~

Luc Pénicaud



El Dr. Pénicaud es Director de investigación en *el Centre National de la Recherche Scientifique* (CNRS) desde 1989. De 1995 a 2007, el Dr. Pénicaud fue director de una unidad del CNRS afiliada a la Universidad de Toulouse. Anteriormente, el Dr. Pénicaud colaboraba en el Laboratorio de Nutrición de la Universidad de París VI como jefe de equipo del CNRS. Obtuvo su doctorado de la Universidad de París VI y VII, y completó sus estudios de postdoctorado en la Universidad de Rochester, Nueva York, EE.UU.; en el Centro Médico de la Universidad de Ginebra, Suiza, y en el Centro de Nutrición de París. Ahora es, desde 2010, el Director del Centro para el

Estudio del gusto y el comportamiento de alimentación en Dijon, un centro que cuenta con más de 220 miembros afiliados al CNRS, el INRA y a la Universidad de Borgoña. Es el ganador de numerosos premios por su investigación en neurobiología, homeostasis de la energía y patologías asociadas como la diabetes y la obesidad. El Dr. Pénicaud es miembro de varias asociaciones internacionales, como la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), la Asociación Americana de la Diabetes, (ADA), la Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad (OEAA) y la Sociedad Europea e Internacional de Neurociencia. El Dr. Pénicaud es miembro de diferentes juntas: entre las cuales es Presidente de la comisión científica de Fisiología del CNRS, del Consejo Científico en el Instituto Nacional de Investigación Agronómica (INRA), del Consejo Científico del Departamento de Nutrición en el mismo Instituto y forma parte de la Comisión del Programa Nacional contra la Diabetes. El Dr. Pénicaud es el autor de más de 200 artículos y publicaciones científicas y asiste con frecuencia a congresos nacionales e internacionales como ponente invitado.

~Cómo usar este artículo~

Es usted **libre de usar, compartir y copiar este contenido** siempre que cite el siguiente artículo:

Pénicaud L (2015). Relación entre el cerebro y el tejido adiposo blanco : características tempranas. En M.L. Frelut (Ed.), El ebook ECOG'S sobre niños y adolescentes obesos. Extraído de ebook.ecogobesity.eu

Asimismo, asegúrese de dar el crédito correspondiente al usar este contenido. Para más información visite ebook.ecog-ebook.ecog-obesity.eu/es/terms-use/summary

~Última observación~

Gracias por leer este artículo.

Si ha encontrado este artículo útil, por favor, compártalo con cualquier persona que pueda estar interesada.

Visite ebook.ecog-obesity.eu para leer y descargar más artículos relacionados con la obesidad infantil.