

Helena Fonseca Raposo¹

RESUMO

Introdução: O tecido adiposo e suas células tem sido amplamente estudados devido à sua relação íntima com a obesidade. **Objetivo:** Identificar aspectos históricos e relevantes sobre o avanço na compreensão da função metabólica do tecido adiposo, sobretudo quanto ao seu potencial como alvo terapêutico no controle de doenças metabólicas.

Materiais e Métodos: Foi feita uma revisão narrativa da literatura, sem restrição de data, priorizando fontes primárias indexadas pela base de dados PubMed. **Resultados:** As evidências da existência de tecido adiposo com propriedades termogênicas demonstrada em humanos adultos promoveram grande interesse no estudo do tecido adiposo, em razão de seu potencial terapêutico no controle da obesidade. A plasticidade e versatilidade do tecido adiposo são evidenciadas pelos diversos tipos de adipócitos hoje estudados. Os classicamente conhecidos: branco (WAT) e marrom (BAT), e o mais recentemente descoberto: bege (beige/brite), também conhecido como tecido adiposo marrom induzível; além dos adipócitos rosa e os de medula óssea. Enquanto o WAT é responsável por estocar o excesso de energia na forma de lipídeos, estando diretamente relacionado à obesidade, o BAT, por apresentar alta capacidade oxidativa, pode influenciar no aumento da taxa metabólica corporal, reduzindo a obesidade. Nesse contexto, o tecido adiposo bege apresenta dupla função: Comporta-se como o branco, armazenando o excesso de energia ou, quando estimulado (exposição ao frio, estimulação simpática), tem seu programa termogênico ativado, elevando a expressão de UCP1 (Uncoupling Protein-1) a níveis semelhantes aos do tecido adiposo marrom e promovendo maior dissipação de energia. O tecido adiposo se apresenta versátil por se adaptar à diferentes condições metabólicas, em contextos específicos como na lactação, na hematopoiese, por sua atuação como órgão endócrino ou na modulação do metabolismo energético.

Conclusão: Assim, a compreensão de aspectos funcionais e moleculares dos adipócitos, nos possibilita identificar novas formas de tratamento para distúrbios metabólicos.

Palavras-chave: Tecido Adiposo; Adipócito; Lipólise; Termogênese; Obesidade.

ABSTRACT

Introduction: The adipose tissue and adipocytes have been widely studied due to its relationship with obesity.

Objective: Identify historical and relevant topics about the adipose tissue metabolic function, especially regarding its potential as therapeutical target handling metabolic diseases. **Materials and Methods:** A narrative review was done after a search with no date restriction in the PubMed database. **Results:** The demonstration of a termogenic adipose tissue existence in human adults, promoted a great interest in the adipose tissue study, due its potential as therapeutic target do treat obesity. The plasticity and versality of adipose tissue are evidenced by several adipocytes investigated nowadays. The classically known white adipose tissue (WAT) and brown adipose tissue (BAT), the recent discovered: beige/brite, also known as inducible BAT; besides the pink adipocyte and bone marrow adipocytes. Regarding the functional differences, the WAT is responsible for energy storage as lipids, thus directly related to obesity. While BAT can increase metabolic rate and reduce obesity, because of its high oxidative capacity. In this context, the beige adipose tissue has double function: Behave as WAT and store energy excess as lipids or when stimulated (cold exposure, simphathetic stimulation), the beige adipose tissue termogenic program is activated and UCP1 (Uncoupling Protein-1) expression is elevated to same level as BAT, what increases energy dissipation. The adipose tissue shows its versality adapting to distinctive metabolic conditions, in specific conditions as lactation, hematopoiesis, by its action as endocrine organ or energy metabolism modulation. **Conclusion:** Thus, the understanding of functional and molecular adipocyte features, enable to identify new treatments for metabolic disorders.

Key-words: Adipose Tissue; Adipocyte; Lipolysis; Thermogenesis; Obesity.

¹Instituto de Biologia, Obesity and Comorbidities Research Center - OCRC, Universidade Estadual de Campinas, Brasil.

✉ **Helena Raposo**

R. Carl Von Linaeus, 2-238, Cidade Universitária, Campinas, São Paulo CEP: 13083-864

✉ raposo.hf@gmail.com

Submetido: 20/07/2020

Aceito: 24/11/2020



INTRODUÇÃO

O acúmulo anormal ou excessivo de gordura é nomeado de sobrepeso ou obesidade e pode comprometer a saúde do indivíduo, levando a desordens metabólicas associadas, como resistência à insulina, diabetes, dislipidemias e hipertensão.¹ Entende-se que tal acúmulo de gordura corporal seja resultado da interação de fatores genéticos e ambientais, que interferem tanto na quantidade de energia ingerida pela dieta quanto na consumida pelas atividades metabólicas.²

O quadro de prevalência da obesidade mundial mais que dobrou desde 1980. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, em 2016, mais de 1,9 bilhões de adultos (39% dos adultos) no mundo apresentavam sobrepeso e, destes, mais de 650 milhões (13%) eram obesos.¹

Esse crescente avanço da epidemia da obesidade demonstra que todos os esforços para compreendê-la e combatê-la ainda não foram suficientes. Assim, novas abordagens precisam ser desenvolvidas e, para isso, o entendimento dos mecanismos fisiológicos e moleculares permanece como importante alvo de estudo. Nesse sentido, o tecido adiposo e suas células têm sido amplamente estudados devido à sua relação íntima com a obesidade.

Nesta revisão foram abordados os aspectos funcionais do tecido adiposo, identificando-se a contribuição dos diferentes tipos de adipócitos no metabolismo. Maior enfoque foi dado aos tecidos adiposos termogênicos, uma vez que eles vêm ganhando grande destaque na literatura atual devido a seu potencial terapêutico na obesidade e comorbidades. Com o objetivo de identificar aspectos históricos e relevantes sobre o avanço na compreensão da função metabólica do tecido adiposo, sobretudo quanto ao seu potencial como alvo terapêutico no controle de doenças metabólicas, foi feita uma revisão narrativa da literatura, sem restrição de data, priorizando fontes primárias indexadas pela base de dados PubMed. Para a avaliação da relevância do estudo do tecido adiposo e tecido adiposo marrom na literatura biomédica e ciências da vida, foram feitas buscas pela presença das palavras “*adipose tissue*” e “*brown adipose tissue*” nos campos: título e resumo em base de dados PubMed no dia 25 de junho de 2020. Os gráficos e figuras para essa publicação foram gerados usando-se os *softwares* GraphPad Prisma, versão 8 e BioRender (disponível *on-line*: <https://biorender.com/>).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tecido adiposo

Por muito tempo o tecido adiposo foi reconhecido apenas por sua função em estocar gordura. Um marco importante que mudou tal conceito ocorreu em 1994,

quando o gene para a leptina foi clonado,³ e reconheceu-se que o tecido adiposo tem também uma função endócrina, participando ativamente da homeostase energética corporal.

Hoje, sabe-se que os adipócitos secretam inúmeras citocinas (então chamadas adipocinas), dentre elas, as mais conhecidas adiponectina, resistina, TNF α e IL-6. Por meio das adipocinas o tecido adiposo atua na regulação da alimentação, nos metabolismos de glicose e lipídeos, resposta inflamatória, imunidade, termogênese e função cardiovascular.⁴ A secreção dessas citocinas permite sinalizar os diferentes tecidos (*crossstalk*), sendo as adipocinas, as miocinas (citocinas secretadas pela contração de células musculares) e as adipomiocinas (quando secretadas por ambos) responsáveis por mediar parte dos efeitos metabólicos da atividade física, por exemplo.⁵ As adipocinas podem, inclusive, ser usadas como biomarcadores para comorbidades associadas à obesidade. Nesse sentido, de forma similar à genômica, a proteômica e a metabolômica, que buscam a caracterização e quantificação do conjunto de moléculas biológicas (genes, proteínas e metabólitos, respectivamente), o estudo do adipoquinoma é útil na compreensão da influência do tecido adiposo no metabolismo corporal. Evidências mostraram que a hipertrofia do tecido adiposo, sem sinais de inflamação não gera alterações metabólicas como na obesidade com características inflamatórias, de forma que o adipoquinoma de camundongos obesos, mas metabolicamente saudáveis, é similar ao de camundongos controles magros.⁶

O tecido adiposo pode ser considerado um órgão multidepósito, localizado em dois compartimentos: abaixo da pele (depósito subcutâneo) e junto às vísceras (depósito visceral).⁷ Nos mamíferos pode-se ainda classificar o tecido adiposo de acordo com suas características morfológicas e funcionais. Classicamente, são conhecidos o tecido adiposo branco (*white adipose tissue* – WAT) e o tecido adiposo marrom (*brown adipose tissue* – BAT).⁸

As células do WAT possuem gotícula lipídica única, que ocupa a maior parte de seu volume, comprimindo o núcleo e organelas na periferia celular.⁹ O WAT compõe-se de 35% a 75% de adipócitos, sendo o restante estroma vascular, células endoteliais e sanguíneas, fibroblastos, macrófagos, e pré-adipócitos, dentre outros.⁸ Quanto às características funcionais, basicamente, o WAT é responsável pelos processos de síntese, captação, esterificação, armazenamento e, também, liberação de ácidos graxos.

O BAT, por sua vez, apresenta, em seus adipócitos, múltiplas gotículas lipídicas e alta densidade de mitocôndrias.¹⁰ Além disso, é altamente innervado e especializado em termogênese, promovendo a dissipação de energia química na forma de calor, em resposta ao frio ou ao excesso de alimentação.¹¹

O BAT é, também, caracterizado pela alta expressão

de UCP1 (*Uncoupling Protein-1*), proteína da membrana interna da mitocôndria, praticamente exclusiva de células do BAT. A UCP1 é responsável pelo transporte de prótons, do espaço intermembranas para a matriz mitocondrial, promovendo a dissipação do gradiente eletroquímico, normalmente usado na síntese de ATP.

Nesse sentido, diferentemente do WAT, que está diretamente relacionado à obesidade, o BAT, por apresentar alta capacidade oxidativa, pode influenciar no aumento da taxa metabólica corporal, podendo reduzir a obesidade.¹¹

Portanto, há muito tempo sabe-se que o BAT tem importância na defesa contra o frio. Mas, até recentemente, acreditava-se que esse tecido estava presente em mamíferos, como pequenos roedores, animais hibernantes e em humanos apenas na primeira infância.¹²

Embora na literatura, dados de autópsias da década de 70 indiquem a persistência de BAT em adultos,¹³ apenas em 2009 a existência de BAT em adultos deixou de ser ignorada. Esse pode ser considerado outro marco importante no conhecimento sobre o tecido adiposo, no qual um estudo com tomografia de emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose (PET-CT, 18F-deoxiglicose) confirmou que depósitos de BAT podem ser identificados em adultos na região que abrange do pescoço ao tórax.¹ Além disso, demonstrou-se que a quantidade de tecido adiposo marrom é inversamente relacionada ao índice de massa corpórea (IMC) e à idade, e que tal tecido pode ser ativado (verificado pelo aumento da captação de 18F-deoxiglicose) quando os indivíduos são expostos ao frio.¹⁴

A partir de então, um novo campo de pesquisa se abriu, definindo o BAT como potencial alvo no controle da obesidade. Nestes últimos 11 anos muito já foi estudado, evidenciando-se particularidades além das diferenças morfológicas entre BAT e WAT há muito conhecidas.

Tais marcos no estudo do tecido adiposo ficam evidentes pelo número de publicações científicas, conforme é mostrado na figura 1. O número de publicações com o termo "*adipose tissue*" aumentou significativamente após 1994, e nota-se uma curva ainda mais acentuada na busca por "*brown adipose tissue*" desde 2009.

Outros tipos de adipócitos

Para ilustrar a grande plasticidade e versatilidade dos adipócitos, existem ainda outros dois tipos a serem citados aqui.

O adipócito rosa ganha esse nome pela coloração rosa da glândula mamária durante a gestação. Considerando que o termo adipócito define apenas uma célula parenquimal rica em lipídios, sem necessariamente, se referir à sua função, alguns autores decidiram denominar essas células epiteliais de adipócitos rosa.¹⁷ O

estudo do tecido adiposo subcutâneo de camundongos indicou que, na gestação e lactação, estruturas lóculo-alveolares (alvéolos) se desenvolvem à medida que o tecido adiposo desaparece e, ao final da lactação, os alvéolos desaparecem por completo enquanto o tecido adiposo reaparece. Esse processo permite a hipótese de que há transferência de lipídios dos adipócitos para as células alveolares, que secretam gordura como componente do leite. Tal transferência seria responsável por uma redução no tamanho de adipócito, causando a falsa impressão de seu desaparecimento.¹⁸

Os adipócitos de medula óssea (*bone marrow adipose tissue* – MAT) receberam recentemente uma visão mais voltada à sua função metabólica. Por muito tempo, esse tecido adiposo foi considerado inativo, com função apenas de preencher a cavidade da medula óssea quando a massa óssea estava baixa ou a hematopoiese comprometida. Embora sua existência já fosse reconhecida há mais tempo, apenas na década de 70 realizaram-se os primeiros estudos que relacionavam sua interação com a hematopoiese.¹⁹

Nos anos 1990, o papel dos adipócitos da medula óssea permanece controverso, e surgem novas hipóteses, tais como: 1. serviriam para preenchimento; 2. teriam função comum aos outros adipócitos, armazenando triacilglicerol para o organismo; 3. serviriam como reserva local de energia em situações que afetam hematopoiese (perda de sangue) ou osteogênese (fraturas); 4. ou teriam ainda função como células de "suporte" na maturação de linhagens de células sanguíneas ou na formação óssea.²⁰

Sabe-se que o MAT é virtualmente ausente no nascimento, que se expande durante crescimento e desenvolvimento do esqueleto, aumentando com o envelhecimento. Os adultos abrigam uma quantidade significativa de MAT, compreendendo aproximadamente 10% da gordura corporal total, o que, por si só, é indicativo de sua relevância metabólica.²¹

Atualmente, é reconhecido que os adipócitos da medula são alvos de moléculas endócrinas (insulina, hormônio de crescimento e da tireóide), além de terem funções endócrinas/parácrinas, secretando peptídeos como leptina, adiponectina e citocinas.

Já em 1998 foi demonstrado, em culturas de células humanas, que os adipócitos da medula óssea expressam e secretam leptina em níveis elevados.²² Mais recentemente, foi sugerido que a medula óssea poderia ser fonte de células progenitoras que colonizam o WAT e evoluem para adipócitos brancos maduros.²³

A importância do MAT no metabolismo corporal ficou ainda mais evidente após estudo que mostrou que a expansão de MAT contribui significativamente para o aumento da adiponectina sérica na restrição calórica, indicando que o MAT é a principal fonte de adiponectina circulante nos estados de magreza e que, através de funções endócrinas, o MAT pode atuar além do esqueleto para exercer efeitos sistêmicos.²⁴ Resultado

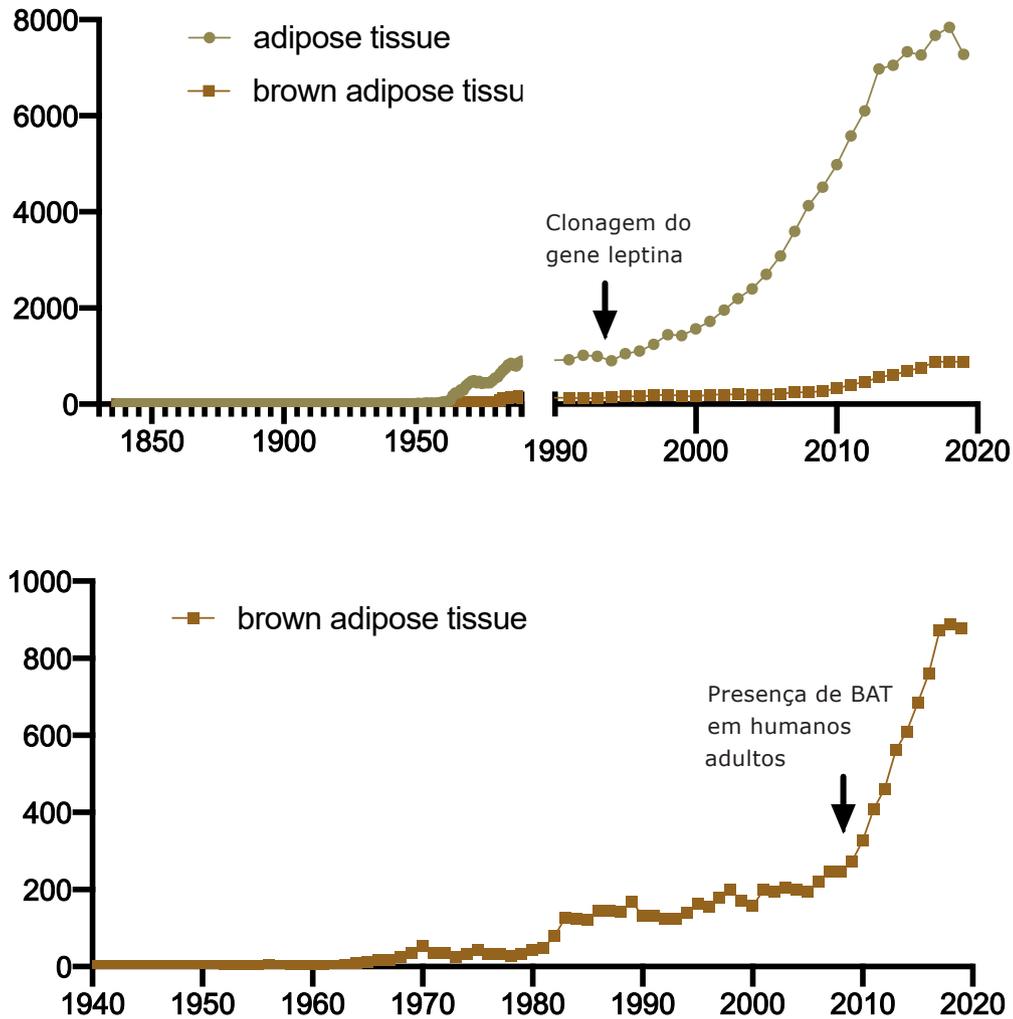


Figura 1: Número de publicações científicas ao longo dos anos sobre tecido adiposo e tecido adiposo marrom. As buscas foram feitas no PubMed em 25 de junho de 2020, limitando os resultados pela presença das palavras "adipose tissue" e "brown adipose tissue" nos campos: título e resumo. Os números de publicações encontradas por essas palavras chaves em cada ano foram inseridos no software Graphpad Prism 8 para geração dos gráficos.

muito interessante considerando-se que a adiponectina circulante aumenta nos estados de magreza, como a restrição calórica, e que, ao contrário do adiposo branco, o adiposo de medula aumenta durante a restrição calórica.

O adipócito da medula óssea é caracterizado por uma gota lipídica unilocular dentro de um citoplasma que é cercado por uma membrana lipídica e um núcleo único adjacente, aproximando-se morfológicamente de um adipócito branco. Entretanto, evidências mostram o MAT não é utilizado como reserva energética do organismo, para armazenamento do excesso de lipídios, uma vez que a deposição de gordura não varia entre indivíduos magros, obesos e com diabetes mellitus tipo 2.²⁵

Embora ainda seja discutido se o adipócito da medula tem características de adiposo marrom, devido à modesta expressão do gene UCP1 em alguns modelos animais, a capacidade termogênica nesse depósito nunca foi demonstrada.²¹

Mecanismos do tecido adiposo na demanda energética

A lipólise

Quando há demanda de energia pelo organismo (como no jejum e na atividade física), o WAT promove a

hidrólise do triacilglicerol estocado e liberação de ácidos graxos e glicerol para a circulação sanguínea, processo denominado lipólise. Por mais de três décadas, a lipase hormônio sensível (LHS) foi considerada a única enzima limitante no processo de lipólise.²⁶ Classicamente, agonistas β -adrenérgicos, via proteína G, elevam os níveis de AMP cíclico, promovendo a ativação da proteína quinase A (PKA). A PKA, por sua vez, fosforila a LHS e a perilipina A, ativando essas enzimas. A ativação (fosforilação) da LHS causa sua translocação do citosol para a gota lipídica, onde se inicia a hidrólise de triacilgliceróis.²⁷

Em 2004, três grupos independentes descobriram uma nova enzima capaz de hidrolisar triacilglicerol, denominando-a de desnutrina ou ATGL (*adipose triglyceride lipase*).²⁸ Assim, atualmente, sabe-se que três enzimas são importantes na hidrólise de triacilglicerol: a LHS, a monoacilglicerol lipase (MGL), descoberta há mais de 40 anos, e a mais recentemente identificada ATGL.²⁶ Entende-se que a LHS é a principal lipase na lipólise estimulada por catecolaminas, enquanto a ATGL medeia a hidrólise de triacilglicerol principalmente durante a lipólise basal (independente de estímulos adrenérgicos). Também já foi demonstrado que a lipólise basal não é afetada em animais *knockouts* de LHS e que a ATGL não é fosforilada pela PKA.²⁸

Em 2009, um dos grupos que descobriu a desnutrina/ATGL demonstrou que, por aumentar a lipólise, a superexpressão de ATGL especificamente em tecido adiposo promove redução do conteúdo de TG nos adipócitos, atenuando a obesidade induzida por dieta.³² Posteriormente, foi demonstrado que a ATGL é essencial para o fenótipo do BAT, uma vez que sua falta nele modula o perfil de expressão gênica e o converte em fenótipo de adiposo branco, prejudicando sua capacidade termogênica.³³

Os ácidos graxos liberados pela lipólise são então captados pelos diferentes tecidos para serem usados como fonte de energia, passando pelo processo de beta-oxidação mitocondrial. No estudo do tecido adiposo, esse processo é particularmente importante para o BAT, no qual ocorre a termogênese.

O processo de beta-oxidação ocorre dentro da mitocôndria, onde o acil-CoA sofre remoções sucessivas de unidades de dois átomos de carbono, promovendo a formação de acetil-CoAs que entrarão no ciclo do ácido cítrico.³⁴

A capacidade oxidativa do BAT se deve à alta expressão da proteína desacopladora – UCP1 presente na membrana interna da mitocôndria, com capacidade de dissipar, na forma de calor, a energia gerada pelo gradiente de prótons produzido pela passagem de elétrons pela cadeia respiratória.³⁵

O tecido adiposo marrom e sua capacidade termogênica

O termo clássico *nonshivering thermogenesis* se refere à adaptação dos mamíferos ao frio crônico (semanas),³⁶

Em adipócitos marrons maduros, a norepinefrina interage com todos os tipos de receptores adrenérgicos, sendo o beta-3 o mais expressivo e responsável pela via da termogênese e lipólise. Além disso, a norepinefrina promove a proliferação de pré-adipócitos, a diferenciação em adipócitos maduros, inibe a apoptose e regula diretamente a expressão gênica da UCP1.³⁷

Acredita-se que a termogênese dependente da UCP1 seja um poderoso sistema para oxidação do excesso de gordura e redução da obesidade.³⁸ Já foi demonstrado que parte do efeito da leptina sobre a redução de peso ocorre por meio da UCP1. Verificou-se que em camundongos tratados com leptina e comparados a controles com alimentação pareada (*pair-fed*), a redução de peso induzida pela leptina é totalmente dependente da UCP1, uma vez que esse protocolo exclui a ação da leptina na redução da ingestão da dieta.³⁹ Além disso, a indução de leptinemia crônica em camundongos deficientes em UCP1 promoveu redução de ingestão de dieta, mas não aumentou o gasto energético nem reduziu gordura corporal como nos controles selvagens, confirmando a ação da leptina sobre a UCP1.⁴⁰

A adipogênese

A adipogênese é analisada em duas fases: 1. determinação de células multipotentes (precursores comuns para adipócitos, osteoblastos, miócitos e condrócitos) que entram no programa que gera os pré-adipócitos; e 2. diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos maduros. Desse modo, uma vez comprometida, a linhagem adipogênica exibe uma cascata de sinalização que promove sua diferenciação a adipócito maduro.⁹

Diversos fatores como as proteínas C/EBPs (*CCAAT enhancer binding proteins*),⁴¹ o PGC1 α (*PPAR γ -coactivator-1 α*) e os PPARs (*Peroxisome proliferator-activated receptors*) são essenciais nessa cascata.^{42,43}

Enquanto o PPAR γ promove acúmulo lipídico, sendo responsável por manter adipócitos em estado diferenciado.⁹ O PPAR α é mais expresso no BAT do que no WAT,³³ lipolysis is also critical in brown adipose tissue (BAT sendo capaz de ativar o promotor do gene da UCP1 entre outros genes essenciais na manutenção da temperatura corporal no frio).³³

Apenas em 2007 foi descrito o PRDM16 (*PR-domain containing 16*) como o primeiro fator definitivo e exclusivo na diferenciação a adipócito marrom. O PRDM16 ativa o padrão genético do BAT e suprime o de WAT, direcionando a linhagem de adipócitos brancos à marrom.⁴⁵ Além disso, revelou-se que adipócitos marrons e miócitos compartilham um progenitor comum, e que o fator de transcrição PRDM16 determina seu destino

adipogênico.⁴⁶

Transdiferenciação e tecido adiposo bege

Esse conjunto de evidências ajudou a esclarecer o conceito de “*brown conversion*” ou transdiferenciação, no qual estímulos como frio e sinalização beta-adrenérgica induzem características de adiposo marrom no adiposo branco. No início desse debate, pensou-se que os adipócitos brancos eram convertidos a marrom.⁴⁷ Hoje, entende-se que existe um terceiro tipo de adipócito, o bege (*beige/brite*), também conhecido como tecido adiposo marrom induzível (figura 2). Assim, o tecido adiposo bege apresenta dupla função: 1. em condições em que a ingestão energética supera o gasto, ele se comporta como o branco e armazena o excesso de energia na forma de lipídeos; e 2. quando estimulado (exposição ao frio, estimulação simpática), o tecido adiposo bege tem seu programa termogênico ativado e eleva a expressão de UCP1 a níveis semelhantes ao do BAT, promovendo maior dissipação de energia e aumentando a taxa metabólica.⁴⁸

Vale ressaltar que diversos estudos indicam que o BAT induzível influencia o metabolismo corporal e protege os camundongos contra obesidade induzida por dieta.^{49,5}

Evidências têm demonstrado que o programa termogênico do tecido adiposo marrom e do bege operam por mecanismos regulatórios comuns.⁵¹ Em 2015, um novo fator de transcrição induzível pelo frio e beta-agonistas foi apresentado, o Zfp516 (zinc finger protein 516). Ele interage diretamente com o PRDM16 e promove a transcrição de genes termogênicos como o da UCP1, principalmente induzindo o tecido adiposo inguinal ao fenótipo de adiposo marrom. Como consequência da superexpressão de Zfp516, especificamente no tecido adiposo, os camundongos tiveram seu gasto energético e temperatura corporal elevados, prevenindo a obesidade induzida por dieta.⁵¹

Fatores nutricionais e potencial terapêutico

Devido a seu potencial terapêutico, diversos recursos que ativam o BAT e/ou bege vêm sendo investigados. Além de sua importante ação no controle da obesidade, o BAT tem sido estudado pelo seu potencial no controle do diabetes, por sua alta capacidade de captação de glicose. Nesse sentido, evidências de estudos de revisão retrospectiva de prontuários indicam uma relação inversa entre a atividade do BAT e diabetes/glicemia.^{52,53} Estudos em camundongos mostraram que o transplante de BAT para a cavidade abdominal melhorou a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina.⁵⁴

A ativação do BAT também tem se mostrado útil no controle de hiperlipidemias e aterosclerose, por aumentar a captação de ácidos graxos e promover o clearance das lipoproteínas ricas em triacilglicerol.⁵⁵

Conforme veremos a seguir, embora os mecanismos ainda devam ser mais bem elucidados, existem evidências de que fatores nutricionais e dietéticos podem induzir o aumento do gasto energético por aumentar a expressão de UCP1. Diversos estudos evidenciam efeitos termogênicos interessantes dos compostos bioativos, apresentando um potencial desses fatores no controle da obesidade e comorbidades (quadro 1).

Os ácidos graxos polissaturados, principalmente os n-3 de cadeia longa encontrados no óleo de peixe, também têm se mostrados atuantes no controle da obesidade. Como os n-3 são ligantes de PPAR, a ingestão de óleo de peixe melhora o metabolismo lipídico e ainda induz a expressão da UCP1 em tecido adiposo marrom e bege, podendo assim promover aumento da temperatura corporal e do gasto energético de repouso.⁵⁶

Vários estudos com animais têm evidenciado o potencial dos polifenóis na ativação do BAT e indução de adipócitos bege, dentre eles: combinação de resveratrol e quercitina,⁵⁷ suplementação com antomicina ou seus metabólitos,⁵⁸ extrato de chá verde,⁵⁹ todos levando à redução dos efeitos deletérios de dietas ricas em gordura e/ou frutose.

Algumas evidências mostram que, além de aumentar a expressão da UCP1 em ratos,⁶⁰ o resveratrol, presente no vinho tinto, pode inibir a adipogênese e reduzir a lipogênese em cultura de adipócitos.⁶⁰⁻⁶²

Destaca-se ainda o extrato de fucoxantina, encontrada em algas, por apresentar ação antiobesidade em modelos animais, por aumentar a expressão de UCP1 em WAT.⁶³

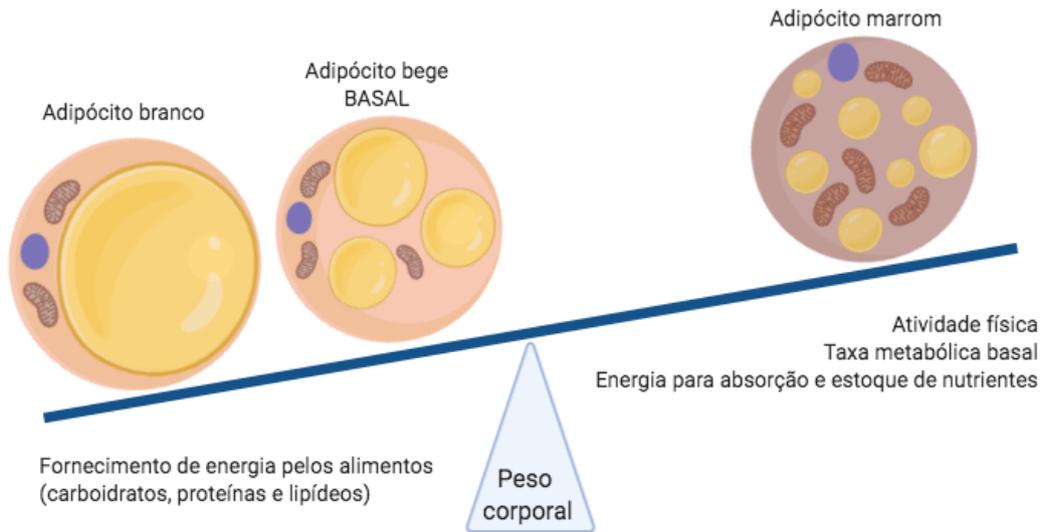
A suplementação com a capsaicina, presente na pimenta, aumentou o gasto energético em camundongos e em humanos.^{64,65} Além disso, promoveu o fenômeno de “browning” em ratos, resultando em adipócitos multiloculares e positivos para UCP1 dentre outros marcadores de BAT.⁶⁶

Estudos também indicam uma relação entre microbiota intestinal e termogênese. Em 2015, demonstrou-se que a exposição ao frio modula a composição da microbiota e que o transplante de microbiota de camundongos expostos ao frio para camundongos “germ free” induziu a expressão de UCP1 e aumentou a taxa metabólica de repouso.⁶⁷

A suplementação com extrato cru de camucamu (fruta amazônica), modulou a microbiota intestinal de camundongos alimentados com dieta rica em gordura, conferindo proteção contra obesidade. Tal proteção foi consequência da indução da UCP1 e maior gasto energético causado pelo tratamento. Além disso, o transplante da microbiota dos animais tratados com o extrato foi capaz de induzir parcialmente os mesmos efeitos em camundongos “germ free”.⁶⁸

Embora o mecanismo de ação da suplementação com pré-bióticos sobre a indução de termogênese do BAT e WAT ainda não tenha sido elucidado, especula-se que poderia ser via metabólitos derivados do metabolismo

Homeostase energética:
Armazenamento do excesso de energia ingerido



Homeostase energética:
Consumo da energia estocada

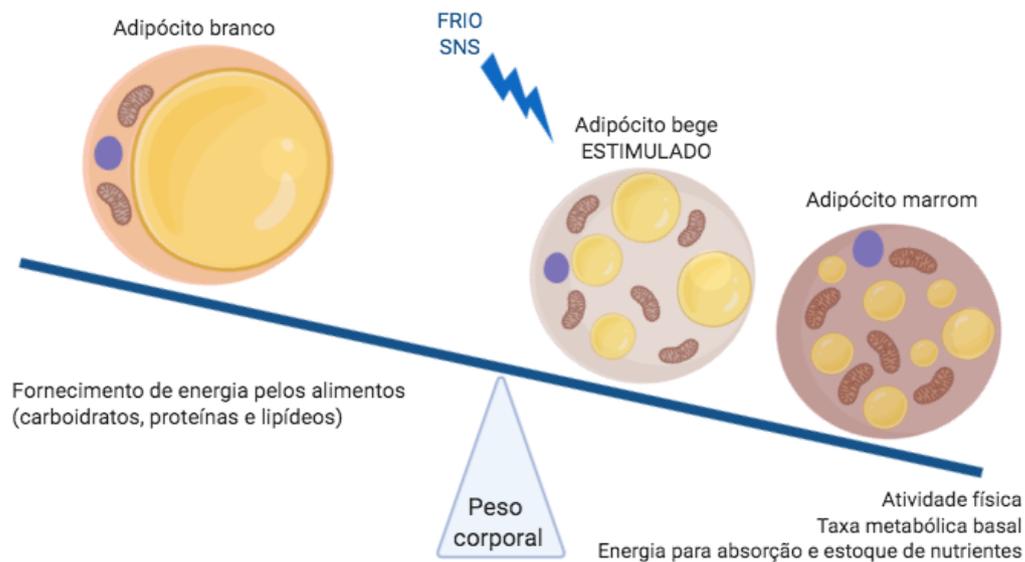


Figura 2: As células do tecido adiposo branco (WAT) possuem gotícula lipídica única, que ocupa a maior parte de seu volume, enquanto as do tecido adiposo marrom (BAT) apresentam múltiplas gotículas lipídicas e alta densidade de mitocôndrias. O tecido adiposo bege (ou tecido adiposo marrom induzível) apresenta a mesma origem embrionária dos adipócitos brancos, mas sob determinados estímulos exibe atividade metabólica semelhante ao adipócito marrom. Assim, o adipócito bege tem dupla função: 1. em condições em que a ingestão energética supera o gasto, ele se comporta como o branco e armazena o excesso de energia na forma de lipídeos; e 2. quando estimulado (exposição ao frio, estimulação simpática), o tecido adiposo bege tem seu programa termogênico ativado e eleva a expressão de UCP1 (*Uncoupling Protein-1*) a níveis semelhantes ao do tecido adiposo marrom; promove assim maior dissipação de energia, influenciando no aumento da taxa metabólica corporal e podendo reduzir a obesidade. Figura elaborada com auxílio de *software* BioRender, disponível *on-line*.

bacteriano.⁶⁹ Os ácidos biliares secundários são fortes candidatos para esse elo, pois já foi demonstrado que tais ácidos são capazes de induzir a termogênese no BAT, pela ativação intracelular do hormônio da tireóide.⁷⁰ Apesar dos resultados controversos, os ácidos graxos de cadeia curta também são considerados metabólitos com potencial termogênico,⁶⁹ uma vez que tratamentos com acetato e butirato induziram a expressão de UCP1 em modelos animais.^{71,72}

Vale ressaltar que na maioria dos estudos são usados camundongos e ratos como modelo animal, gerando algumas dificuldades na translação dos resultados para os seres humanos. Discute-se que a temperatura ambiente tem especial importância no

estudo do tecido adiposo, podendo afetar resultados fisiológicos. Como esses modelos animais têm grande porção de BAT clássico na região interescapular e se adaptam de maneira mais eficiente ao frio, sugere-se que temperaturas mais próximas a termoneutralidade seria mais adequada para mimetizar as condições e respostas dos seres humanos.^{73,74}

Essa e outras questões colocam em debate se a ativação do tecido adiposo pode, de fato, funcionar como terapia na obesidade. Especialistas abordam também pontos relevantes como uma compensação na ingestão alimentar em resposta ao maior gasto energético e ainda se a termogênese do BAT teria uma relevância quantitativa para o maior gasto energético em adultos.⁷⁵

Quadro 1: Resumo de achados da literatura sobre fatores nutricionais e potencial terapêutico: ação de compostos bioativos sobre o tecido adiposo e metabolismo energético.

Classificação	Composto bioativo (alimento fonte)	Ação no metabolismo lipídico e tecido adiposo	Modelo	Referência	
Ácidos graxos polinsaturados	Ômega-3 (óleo de peixe)	Ligante PPAR: <ul style="list-style-type: none"> Melhora perfil de lipídeos plasmáticos Induz expressão UCP1 		55	
Polifenóis	Resveratrol (vinho tinto)*	Induz expressão UCP1 Reduz adipogênese e lipogênese	ratos cultura de adipócitos (3T3-L1)	59 60, 61	
	Resveratrol + Quercitina (vegetais, chá, vinho tinto)*	Ativação de BAT e indução de adiposo bege	ratos	56	
	Antocianina (pigmentos responsáveis por variedade de cores em vegetais: frutas vermelhas, repolho roxo entre outros)*	Resistência à obesidade induzida por dieta Ativação de BAT e indução de adiposo bege Biogênese mitocondrial		57	
	Extrato de chá verde	Resistência à obesidade induzida por dieta Ativação de BAT e indução de adiposo bege		58	
	Fucoxantina (algas)*	Induz expressão UCP1		62	
	Capsaicina (pimenta)*		Aumento gasto energético		63
			Indução de tecido adiposo bege	humanos ratos	64 65
Relação entre microbiota intestinal e termogênese					
	Extrato cru de camucamu (fruta amazônica)	Proteção contra obesidade induzida por dieta Induz expressão UCP1 e aumenta gasto energético		67	
	Pré-bióticos	Ativação de BAT e indução de adiposo bege		68	
	Ácidos Graxos de cadeia Curta (acetato, butirato)	Induz expressão UCP1	cultura adipócito,	70, 71	

*estudos usaram suplementação com compostos bioativos. A descrição de alimentos fonte é citada aqui com objetivo de complementar e exemplificar.

CONCLUSÃO

A relação direta do tecido adiposo com a obesidade é há muito tempo conhecida, uma vez que a função primordial desse tecido é o estoque de energia na forma de gordura. As evidências da presença de tecido adiposo com capacidade termogênica em humanos adultos revolucionaram o estudo dos adipócitos e seu tecido, revelando um potencial órgão alvo no tratamento da obesidade.

O estudo do tecido adiposo evidencia cada vez mais contribuições desse tecido ao organismo. É um órgão extremamente plástico, possibilitando sua adaptação às diferentes condições metabólicas. Nota-se a relevância do tecido adiposo em contextos específicos, como na lactação, demonstrado pelo estudo dos adipócitos rosa; pela sua relação com questões como a hematopoiese, no caso dos adipócitos de medula óssea; por sua atuação como órgão endócrino ou na modulação do metabolismo energético.

Assim, a compreensão de aspectos funcionais e moleculares dos adipócitos, da adipogênese e da conversão entre os diferentes tipos de adipócitos nos possibilita identificar novas formas de tratamento para distúrbios metabólicos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Elisa de Almeida Jackix e a Lilia Zago pelas sugestões na finalização do manuscrito e a Isabel Raposo pela revisão.

FINANCIAMENTO

Agradeço à Fapesp (2011/20136-9, 2015/17555-0) e ao CNPq (500892/2013-0) pelo suporte financeiro.

CONFLITO DE INTERESSES

Autor declara não ter conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Obesity and overweight [internet]. [citado em 2020 Jul 02]. Disponível em: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/obesity>.
2. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000; 404:635-43.
3. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372:425-32.
4. Mattu HS, Randeve HS. Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol*. 2013; 216:T17-36.
5. Graf C, Ferrari N. Metabolic health—the role of adipo-myokines. *Int J Mol Sci*. 2019; 20. doi:10.3390/ijms20246159.
6. Knebel B, Fahlbusch P, Poschmann G, Dille M, Wahlers N, Stühler K et al. Adipokinome signatures in obese mouse models reflect adipose tissue health and are associated with serum lipid composition. *Int J Mol Sci*. 2019; 20. doi:10.3390/ijms20102559.
7. Cinti S. The adipose organ at a glance. *Dis Model Mech*. 2012; 5: 588-94.
8. Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009; 297:E977-986.
9. Henry SL, Bensley JG, Wood-Bradley RJ, Cullen-McEwen LA, Bertram JF, Armitage JA. White adipocytes: more than just fat depots. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2012; 44:435-40.
10. Koppen A, Kalkhoven E. Brown vs white adipocytes: the PPARgamma coregulator story. *FEBS Lett*. 2010; 584:3250-9.
11. Kajimura S, Seale P, Tomaru T, Erdjument-Bromage H, Cooper MP, Ruas JL et al. Regulation of the brown and white fat gene programs through a PRDM16/CtBP transcriptional complex. *Genes Dev*. 2008; 22:1397-1409.
12. Lean ME, James WP, Jennings G, Trayhurn P. Brown adipose tissue uncoupling protein content in human infants, children and adults. *Clin Sci*. 1986; 71: 291-7.
13. Heaton JM. The distribution of brown adipose tissue in the human. *J Anat*. 1972; 112:35-9.
14. 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; 360:1509-17.
15. Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Watanabe K, Yoneshiro T, Nio-Kobayashi J et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes*. 2009; 58:1526-31.
16. Enerbäck S. Human brown adipose tissue. *Cell Metab*. 2010; 11:248-52.
17. Giordano A, Smorlesi A, Frontini A, Barbatelli G, Cinti S. White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. *Eur J Endocrinol*. 2014; 170:R159-171.
18. Cinti S. Pink Adipocytes. *Trends Endocrinol Metab*. 2018; 29:651-66.
19. Tavassoli M, Crosby WH. Bone marrow histogenesis: a comparison of fatty and red marrow. *Science*. 1970; 169:291-3.

20. Gimble JM, Robinson CE, Wu X, Kelly KA, Rodriguez BR, Kliewer SA et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation by thiazolidinediones induces adipogenesis in bone marrow stromal cells. *Mol Pharmacol*. 1996; 50:1087-94.
21. Paula FJA, Rosen CJ. Marrow adipocytes: origin, structure, and function. *Annu Rev Physiol*. 2020; 82:461-84.
22. Laharrague P, Larrouy D, Fontanilles AM, Truel N, Campfield A, Tenenbaum R et al. High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture. *FASEB J*. 1998; 12:747-52.
23. Rodeheffer MS, Birsoy K, Friedman JM. Identification of white adipocyte progenitor cells in vivo. *Cell*. 2008; 135:240-9.
24. Cawthorn WP, Scheller EL, Parlee SD, Pham HA, Learman BS, Redshaw CMH et al. Expansion of bone marrow adipose tissue during caloric restriction is associated with increased circulating glucocorticoids and not with hypoleptinemia. *Endocrinology*. 2016; 157:508-21.
25. Araújo IM, Salmon CEG, Nahas AK, Nogueira-Barbosa MH, Elias J, Paula FJA. Marrow adipose tissue spectrum in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2017; 176:21-30.
26. Zechner R, Kienesberger PC, Haemmerle G, Zimmermann R, Lass A. Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. *J Lipid Res*. 2009; 50:3-21.
27. Holm C. Molecular mechanisms regulating hormone-sensitive lipase and lipolysis. *Biochem Soc Trans*. 2003; 31:1120-4.
28. Zimmermann R, Strauss JG, Haemmerle G, Schoiswohl G, Birner-Gruenberger R, Riederer M et al. Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase. *Science*. 2004; 306:1383-6.
29. Villena JA, Roy S, Sarkadi-Nagy E, Kim K-H, Sul HS. Desnutrin, an adipocyte gene encoding a novel patatin domain-containing protein, is induced by fasting and glucocorticoids: ectopic expression of desnutrin increases triglyceride hydrolysis. *J Biol Chem*. 2004; 279:47066-75.
30. Jenkins CM, Mancuso DJ, Yan W, Sims HF, Gibson B, Gross RW. Identification, cloning, expression, and purification of three novel human calcium-independent phospholipase A2 family members possessing triacylglycerol lipase and acylglycerol transacylase activities. *J Biol Chem*. 2004; 279:48968-75.
31. Okazaki H, Osuga J-I, Tamura Y, Yahagi N, Tomita S, Shionoiri F et al. Lipolysis in the absence of hormone-sensitive lipase: evidence for a common mechanism regulating distinct lipases. *Diabetes*. 2002; 51:3368-75.
32. Ahmadian M, Duncan RE, Varady KA, Frasson D, Hellerstein MK, Birkenfeld AL et al. Adipose overexpression of desnutrin promotes fatty acid use and attenuates diet-induced obesity. *Diabetes*. 2009; 58:855-66.
33. Ahmadian M, Abbott MJ, Tang T, Hudak CSS, Kim Y, Bruss M et al. Desnutrin/ATGL is regulated by AMPK and is required for a brown adipose phenotype. *Cell Metab*. 2011; 13:739-48.
34. Nelson DL, Cox MC. *Lehninger: principles of biochemistry*. 4th. New York: W. H. Freeman & Co.; 2004.
35. Gimeno RE, Dembski M, Weng X, Deng N, Shyjan AW, Gimeno CJ et al. Cloning and characterization of an uncoupling protein homolog: a potential molecular mediator of human thermogenesis. *Diabetes*. 1997; 46:900-6.
36. Cannon B, Nedergaard J. Metabolic consequences of the presence or absence of the thermogenic capacity of brown adipose tissue in mice (and probably in humans). *Int J Obes*. 2010; 34(Suppl 1):S7-16.
37. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*. 2004; 84:277-359.
38. Kozak LP, Koza RA, Anunciado-Koza R. Brown fat thermogenesis and body weight regulation in mice: relevance to humans. *Int J Obes*. 2010; 34(Suppl 1):S23-27.
39. Commins SP, Watson PM, Frampton IC, Gettys TW. Leptin selectively reduces white adipose tissue in mice via a UCP1-dependent mechanism in brown adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001; 280:E372-7.
40. Okamatsu-Ogura Y, Uozumi A, Toda C, Kimura K, Yamashita H, Saito M. Uncoupling protein 1 contributes to fat-reducing effect of leptin. *Obes Res Clin Pract*. 2007; 1:223-90.
41. Tanaka T, Yoshida N, Kishimoto T, Akira S. Defective adipocyte differentiation in mice lacking the C/EBPbeta and/or C/EBPdelta gene. *EMBO J*. 1997; 16:7432-43.
42. Tiraby C, Tavernier G, Lefort C, Larrouy D, Bouillaud F, Ricquier D et al. Acquisition of brown fat cell features by human white adipocytes. *J Biol Chem*. 2003; 278:33370-6.
43. Staels B, Schoonjans K, Fruchart JC, Auwerx J. The effects of fibrates and thiazolidinediones on plasma triglyceride metabolism are mediated by distinct peroxisome proliferator activated receptors (PPARs). *Biochimie*. 1997; 79:95-9.
44. Barbera MJ, Schluter A, Pedraza N, Iglesias R, Villarroya F, Giralt M. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activates transcription of the brown fat uncoupling protein-1 gene: a link between regulation of the thermogenic and lipid oxidation pathways in the brown fat cell. *J Biol Chem*. 2001; 276:1486-93.

45. Seale P, Kajimura S, Yang W, Chin S, Rohas LM, Uldry M et al. Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16. *Cell Metab.* 2007; 6:38-54.
46. Seale P, Bjork B, Yang W, Kajimura S, Chin S, Kuang S et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature.* 2008; 454:961-7.
47. Puigserver P, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr Rev.* 2003; 24:78-90.
48. Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? *Genes Dev.* 2013; 27:234-50.
49. Seale P, Conroe HM, Estall J, Kajimura S, Frontini A, Ishibashi J et al. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. *J Clin Invest.* 2011; 121:96-105.
50. Leonardsson G, Steel JH, Christian M, Pocock V, Milligan S, Bell J et al. Nuclear receptor corepressor RIP140 regulates fat accumulation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101:8437-42.
51. Dempersmier J, Sambeat A, Gulyaeva O, Paul SM, Hudak CSS, Raposo HF et al. Cold-inducible Zfp516 activates UCP1 transcription to promote browning of white fat and development of brown fat. *Mol Cell.* 2015; 57:235-46.
52. Jacene HA, Cohade CC, Zhang Z, Wahl RL. The relationship between patients' serum glucose levels and metabolically active brown adipose tissue detected by PET/CT. *Mol Imaging Biol.* 2011; 13:1278-83.
53. Matsushita M, Yoneshiro T, Aita S, Kameya T, Sugie H, Saito M. Impact of brown adipose tissue on body fatness and glucose metabolism in healthy humans. *Int J Obes.* 2014; 38:812-7.
54. Stanford KI, Middelbeek RJW, Townsend KL, An D, Nygaard EB, Hitchcox KM et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *J Clin Invest.* 2013; 123:215-23.
55. Berbée JFP, Boon MR, Khedoe PPSJ, Bartelt A, Schlein C, Worthmann A et al. Brown fat activation reduces hypercholesterolaemia and protects from atherosclerosis development. *Nat Commun.* 2015; 6:6356.
56. Kim M, Goto T, Yu R, Uchida K, Tominaga M, Kano Y et al. Fish oil intake induces UCP1 upregulation in brown and white adipose tissue via the sympathetic nervous system. *Sci Rep.* 2015; 5:18013.
57. Arias N, Picó C, Teresa Macarulla M, Oliver P, Miranda J, Palou A et al. A combination of resveratrol and quercetin induces browning in white adipose tissue of rats fed an obesogenic diet. *Obesity.* 2017; 25:111-21.
58. You Y, Han X, Guo J, Guo Y, Yin M, Liu G et al. Cyanidin-3-glucoside attenuates high-fat and high-fructose diet-induced obesity by promoting the thermogenic capacity of brown adipose tissue. *Journal of Functional Foods.* 2018; 41:62-71.
59. Neyrinck AM, Bindels LB, Geurts L, Van Hul M, Cani PD, Delzenne NM. A polyphenolic extract from green tea leaves activates fat browning in high-fat-diet-induced obese mice. *J Nutr Biochem.* 2017; 49:15-21.
60. Alberdi G, Rodríguez VM, Miranda J, Macarulla MT, Churrua I, Portillo MP. Thermogenesis is involved in the body-fat lowering effects of resveratrol in rats. *Food Chem.* 2013; 141:1530-5.
61. Rayalam S, Yang J-Y, Ambati S, Della-Fera MA, Baile CA. Resveratrol induces apoptosis and inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes. *Phytother Res.* 2008; 22:1367-71.
62. Lasa A, Churrua I, Eseberri I, Andrés-Lacueva C, Portillo MP. Delipidating effect of resveratrol metabolites in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Nutr Food Res.* 2012; 56:1559-68.
63. 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; 332:392-7.
64. Kawabata F, Inoue N, Masamoto Y, Matsumura S, Kimura W, Kadowaki M et al. Non-pungent capsaicin analogs (capsinoids) increase metabolic rate and enhance thermogenesis via gastrointestinal TRPV1 in mice. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2009; 73:2690-7.
65. 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; 95:845-50.
66. Mosqueda-Solís A, Sánchez J, Portillo MP, Palou A, Picó C. Combination of capsaicin and hesperidin reduces the effectiveness of each compound to decrease the adipocyte size and to induce browning features in adipose tissue of western diet fed rats. *J Agric Food Chem.* 2018; 66:9679-89.
67. Chevalier C, Stojanović O, Colin DJ, Suarez-Zamorano N, Tarallo V, Veyrat-Durebex C et al. Gut microbiota orchestrates energy homeostasis during cold. *Cell.* 2015; 163:1360-74.
68. Anhe FF, Nachbar RT, Varin TV, Trottier J, Dudonné S, Le Barz M et al. Treatment with camu camu (*Myrciaria dubia*) prevents obesity by altering the gut microbiota and increasing energy expenditure in diet-induced obese mice. *Gut.* 2019; 68:453-64.
69. Reynés B, Palou M, Rodríguez AM, Palou A. Regulation

of adaptive thermogenesis and browning by prebiotics and postbiotics. *Front Physiol.* 2019; 9. doi:10.3389/fphys.2018.01908.

70. Watanabe M, Houten SM, Matakai C, Christoffolete MA, Kim BW, Sato H et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature.* 2006; 439:484-9.

71. Hu J, Kyrou I, Tan BK, Dimitriadis GK, Ramanjaneya M, Tripathi G et al. Short-chain fatty acid acetate stimulates adipogenesis and mitochondrial biogenesis via GPR43 in brown adipocytes. *Endocrinology.* 2016; 157:1881-94.

72. Gao Z, Yin J, Zhang J, Ward RE, Martin RJ, Lefevre M et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes.* 2009; 58:1509-17.

73. Keijer J, Li M, Speakman JR. What is the best housing temperature to translate mouse experiments to humans? *Mol Metab.* 2019; 25:168-76.

74. Fischer AW, Cannon B, Nedergaard J. The answer to the question 'What is the best housing temperature to translate mouse experiments to humans?' is: thermoneutrality. *Mol Metab.* 2019; 26:1-3.

75. Trayhurn P. Brown Adipose Tissue—A Therapeutic Target in Obesity? *Front Physiol* 2018; 9. doi:10.3389/fphys.2018.01672.