



Memoria del LII Taller de Actualización Bioquímica, Facultad de Medicina; UNAM

Los compuestos bioactivos dietarios y la termogénesis

Dietary bioactive compounds and thermogenesis

Tovar, Armando R.¹  y Torres, Nimbe¹ .

1. Departamento de Fisiología de la Nutrición, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán

✉ Correspondencia: Calle Vasco de Quiroga # 15, Colonia Belisario Domínguez, Delegación Tlalpan, C.P. 14000 CDMX, México.
Tel: +52(55) 5487 0900, Ext. 2802; tovar.ar@gmail.com

Editor responsable: M. Magdalena Vilchis-Landeros
DOI: <https://doi.org/10.22201/fm.0188137xp.2025.49.07>

Recibido: 25 de febrero de 2025.
Revisado: 30 de abril de 2025.
Aceptado: 1 de mayo de 2025.

Resumen

La obesidad resulta de un desequilibrio energético donde la ingesta supera el gasto calórico. Un factor importante en este proceso es el tejido adiposo pardo, el cual, gracias a su abundancia de mitocondrias y la proteína desacoplante UCP1, disipa energía en forma de calor en lugar de almacenarla. Se ha descubierto que el tejido adiposo blanco puede transformarse en tejido adiposo beige, el cual es semejante al tejido adiposo pardo, mediante un proceso llamado *browning*, aumentando así el gasto energético. Inicialmente, se identificó que la irisina, una miocina, estimula este proceso, previniendo el aumento de peso. Más recientemente-, se ha hallado que ciertos compuestos bioactivos, como la genisteína de la soya, también promueven el *browning*. Este compuesto incrementa la expresión de UCP1, eleva la actividad mitocondrial y mejora la tolerancia a la glucosa, reduciendo la ganancia de peso. Además, hay evidencia de que la microbiota intestinal podría potenciar el efecto termogénico de la genisteína. Estos hallazgos sugieren que ciertos compuestos dietarios podrían ser herramientas útiles en el tratamiento de la obesidad y sus consecuencias metabólicas.

Palabras claves: Obesidad, Termogénesis, Tejido adiposo, Pardeamiento, Compuestos bioactivos dietarios.

Abstract

Obesity results from an energy imbalance where intake exceeds caloric expenditure. An important factor in this process is brown adipose tissue, which, thanks to its abundance of mitochondria and the uncoupling protein UCP1, dissipates energy as heat instead of storing it. It has been found that white adipose tissue can be transformed into beige adipose tissue, which is like brown adipose tissue, through a process called *browning*, thereby increasing energy expenditure. Initially, it was identified that irisin, a myokine, stimulates this process, preventing weight gain. More recently, certain bioactive compounds, such as soy genistein, have also been found to promote *browning*. This compound increases UCP1 expression, elevates mitochondrial activity and improves glucose tolerance, reducing weight gain. In addition, there is evidence that the gut microbiota may enhance the thermogenic effect of genistein. These findings suggest that certain dietary compounds could be useful tools in the treatment of obesity and its metabolic consequences.

Keywords: Obesity, Thermogenesis, Adipose tissue, Browning, Dietary bioactive compounds.

Introducción

Uno de los problemas de salud más importantes que se presentan en diversas poblaciones del mundo, incluido México, es la obesidad (1). La obesidad está asociada al aumento de tejido adiposo en el organismo. Se ha demostrado que el exceso de tejido adiposo en el organismo es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades como la diabetes tipo 2 o enfermedades cardiovasculares (2). Durante el desarrollo de la obesidad, que es un proceso que se produce a largo plazo, el aumento del tejido adiposo se asocia al desarrollo de lo que se conoce como síndrome metabólico. Se ha determinado que para que un individuo sea diagnosticado de síndrome metabólico, deben estar presentes tres de cinco alteraciones metabólicas como se indica a continuación. Tener un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg sobre m², tener un nivel de glucosa en sangre en

ayunas superior a 100 mg/dl, y de triglicéridos circulantes superiores a 150 mg por dl, tener niveles de colesterol HDL inferiores a 50 mg por dl en mujeres o 40 mg por dl en hombres, así como tener la tensión arterial elevada (130/85 mmHg), lo que evidencia la presencia de hipertensión. El síndrome metabólico conduce, por un lado, al desarrollo de resistencia a la insulina, donde con el aumento de la obesidad y el paso del tiempo, se requieren mayores niveles circulantes de insulina para mantener niveles adecuados de glucosa en sangre por debajo de los 100 mg/dl. Por otro lado, se ha demostrado que el desarrollo del síndrome metabólico conduce al desarrollo de hígado graso, que puede acabar provocando esteatohepatitis y, en casos extremos, fibrosis hepática. Si estas alteraciones metabólicas no se controlan, estas personas, como se ha indicado anteriormente, desarrollarán diabetes tipo 2 o enfermedad cardiovascular (Figura 1).

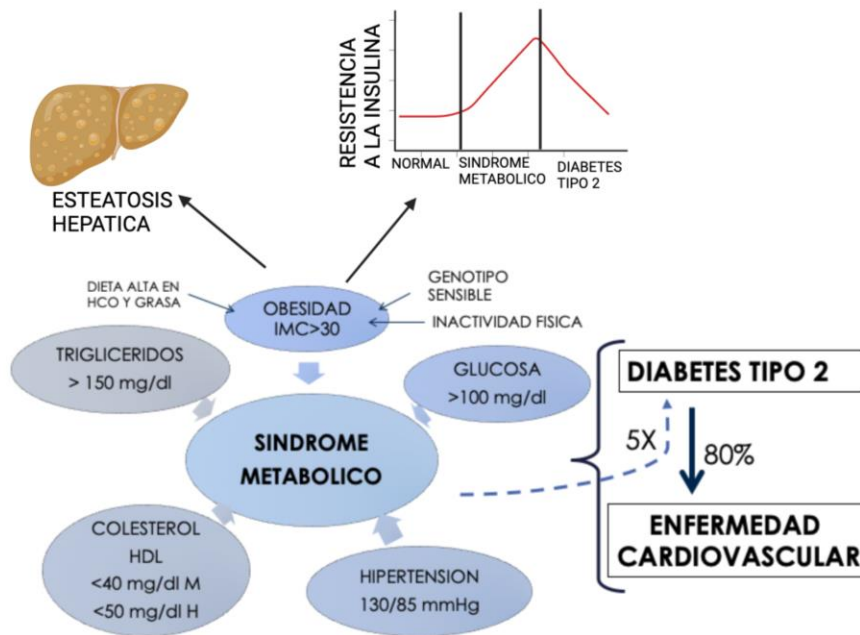


Figura 1. El síndrome metabólico y la obesidad. Varias alteraciones metabólicas se presentan con el desarrollo de obesidad, incluyendo un índice de corporal (IMC) mayor de 30, glucosa en ayuno mayor a 100 mg/dl, triglicéridos mayores de 150 mg/dl, bajos niveles de colesterol HDL, e hipertensión. La presencia de al menos 3 de estas 5 alteraciones se conoce como síndrome metabólico. Aunado a estas anomalías metabólicas hay presencia de hígado graso y resistencia a la insulina. Las principales consecuencias del síndrome metabólico es el desarrollo de diabetes tipo 2 o enfermedad cardiovascular.

Dado que el exceso de tejido adiposo es un factor fundamental en el desarrollo de estas anomalías, es importante mencionar que se han encontrado dos tipos de tejido adiposo en el organismo, el tejido adiposo blanco y el tejido adiposo pardo (Figura 2). Dentro del tejido adiposo blanco existen dos subtipos en el organismo conocidos como tejido adiposo subcutáneo y tejido adiposo visceral. Cada uno de

ellos tiene funciones metabólicas específicas, sin embargo las pruebas demuestran que un aumento del tejido adiposo visceral se asocia a un mayor aumento de las alteraciones metabólicas (3). Es importante mencionar que existe una diferencia en la distribución de la grasa subcutánea y visceral entre hombres y mujeres, siendo la presencia de grasa visceral más prevalente en hombres que en mujeres (4).

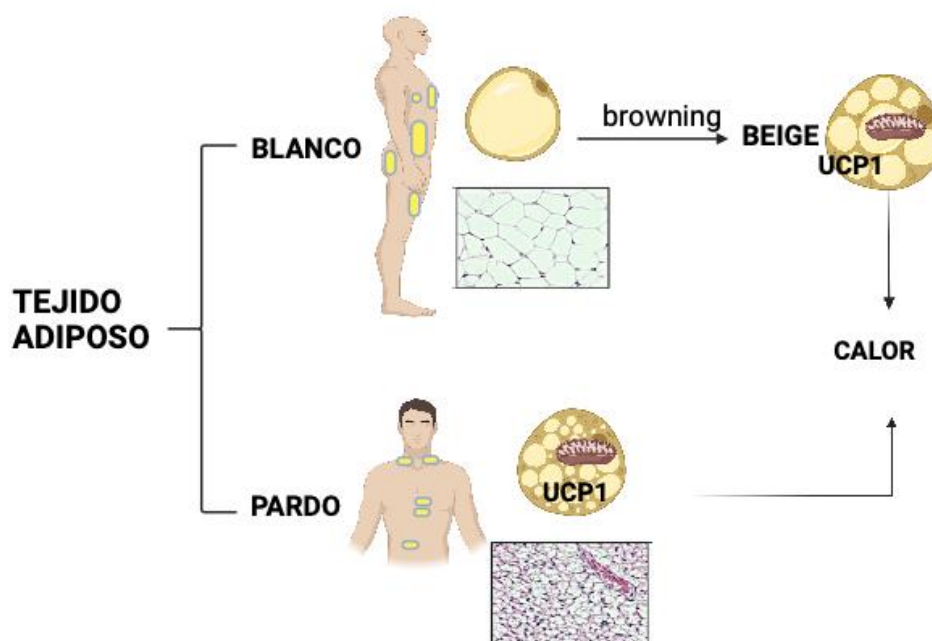


Figura 2. Tipos de tejido adiposo en el organismo. Las dos clases de tejido adiposo que se encuentran en el organismo son el tejido adiposo blanco, que tiene vesículas uniloculares de triglicéridos, y por otro lado el tejido adiposo pardo, el cual es multilocular y rico en mitocondrias, con una alta capacidad termogénica. Un tercer tipo de tejido adiposo es el beige, el cual deriva del tejido adiposo blanco bajo ciertos estímulos como el frío, lo que lo convierte en un tejido termogénico.

Los estudios histológicos han demostrado que el tejido adiposo blanco está constituido por células denominadas adipocitos, que poseen una vesícula lipídica única principalmente de triglicéridos, que son el principal almacén de energía del organismo. Los adipocitos derivan de células precursoras o preadipocitos, que bajo el estímulo de la ingesta de energía alimentaria y los cambios hormonales se diferencian mediante un proceso denominado hiperplasia de adipocitos. Se ha establecido que existen varios factores de transcripción que activan este proceso, entre ellos el receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma (PPAR- γ) y el factor CAAT Enhancer Binding Protein. Pruebas recientes demuestran que los cambios epigenéticos modifican la capacidad proliferativa de estas células (5). Además, se ha establecido que el tejido adiposo es también un órgano endocrino, que tiene la capacidad de liberar varias adipocinas incluyendo leptina, adiponectina, proteína de unión al retinol 4 (RBP4), resistina, entre otras (2).

Por otro lado, en el tejido adiposo pardo, los adipocitos presentan múltiples vesículas lipídicas, y son células que están enriquecidas con mitocondrias, lo que en parte le da la coloración a este tejido. Este tejido fue estudiado originalmente en animales que hibernan en el frío, posteriormente se ha encontrado en otras especies como roedores, y en humanos se había detectado su presencia en lactantes en los primeros meses de vida, particularmente en la zona

supraclavicular (6). Sin embargo, no fue hasta 2009 cuando se demostró que en humanos adultos hay presencia de tejido adiposo pardo, que se activa principalmente por la exposición al frío. Esto se demostró analizando la captación de 19-fluor desoxiglucosa mediante tomografía por emisión de positrones (7). Estudios posteriores demostraron que en este tejido adiposo pardo aumenta la abundancia de la proteína desacoplante 1 (UCPI). Esta proteína se localiza en las membranas de las mitocondrias, y su función es desacoplar la fosforilación oxidativa, de modo que la energía química generada por el gradiente electroquímico de protones formado por la cadena respiratoria mitocondrial se disipa en forma de calor, por lo que este tejido adiposo pardo también se le conoce como tejido adiposo termogénico (8).

Actualmente se sabe que el desarrollo de la obesidad se produce debido a un desequilibrio en el gasto energético del organismo, en el que la ingesta de energía es superior al gasto energético (9). Se ha establecido que existen dos componentes del gasto energético: 1) el gasto energético obligatorio, que viene dado por el metabolismo basal que es la energía necesaria para llevar a cabo las funciones vitales del organismo, también por la termogénesis inducida por la dieta que es el proceso térmico que ocurre a través del consumo y digestión de los alimentos, y por último también por la actividad física (10). 2) El gasto energético facultativo donde encontramos la termogénesis titiritante inducida por el frío o por la

actividad nerviosa en el músculo esquelético, y la termogénesis no titiritante inducida por el frío y por factores dietéticos en el tejido adiposo pardo. En concreto, la termogénesis inducida por la dieta en el tejido adiposo pardo puede aumentar el gasto energético total entre un 5 a un 10% (11).

En la última década, se descubrió que existe una conversión de tejido adiposo blanco a tejido adiposo beige, el cual tiene algunas propiedades semejantes a las del tejido adiposo pardo, y es ahora que este sea considerado de importante relevancia en la regulación del metabolismo energético, el cual está modulado por una compleja red de señales moleculares (12) (Figura 2). Según el estudio de Boström et al. (13), uno de los reguladores clave de este proceso es el coactivador transcripcional PGC1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha). PGC1 α se activa en respuesta a estímulos como el ejercicio o la exposición al frío, desempeñando un papel crucial en la biogénesis mitocondrial y en la regulación del metabolismo oxidativo. En el tejido adiposo, PGC1 α promueve la expresión de genes asociados con la termogénesis, un proceso mediante el cual se genera calor a partir de las mitocondrias (14).

Cuando PGC1 α se activa en el músculo esquelético, induce la expresión del gen de la proteína

5 que contiene el dominio de fibronectina tipo III (FNDC5), que es una glicoproteína transmembranal del tipo 1. Esta proteína se escinde y libera un fragmento conocido como irisina al torrente sanguíneo, actuando como una hormona señalizadora entre el músculo y el tejido adiposo blanco. La irisina se une a receptores en los adipocitos blancos, desencadenando una serie de vías de señalización que alteran el perfil transcripcional de estos adipocitos. Como resultado de esta señalización, el tejido adiposo blanco experimenta una "transdiferenciación" hacia tejido adiposo beige (13).

Los adipocitos beige son funcionalmente distintos de los blancos debido a que expresan altos niveles de UCP1 (Uncoupling Protein 1). UCP1 como se ha mencionado es una proteína desacopladora presente en las mitocondrias tanto de los adipocitos beige y pardo, que permite la disipación de energía en forma de calor mediante un proceso conocido como termogénesis no titiritante. Esto ocurre al desacoplar el transporte de protones de la síntesis de ATP en la cadena de transporte de electrones mitocondrial (Figura 3). Como resultado, se aumenta el gasto energético sin generar ATP, lo que contribuye a la regulación del peso corporal y al metabolismo de la glucosa (15, 16).

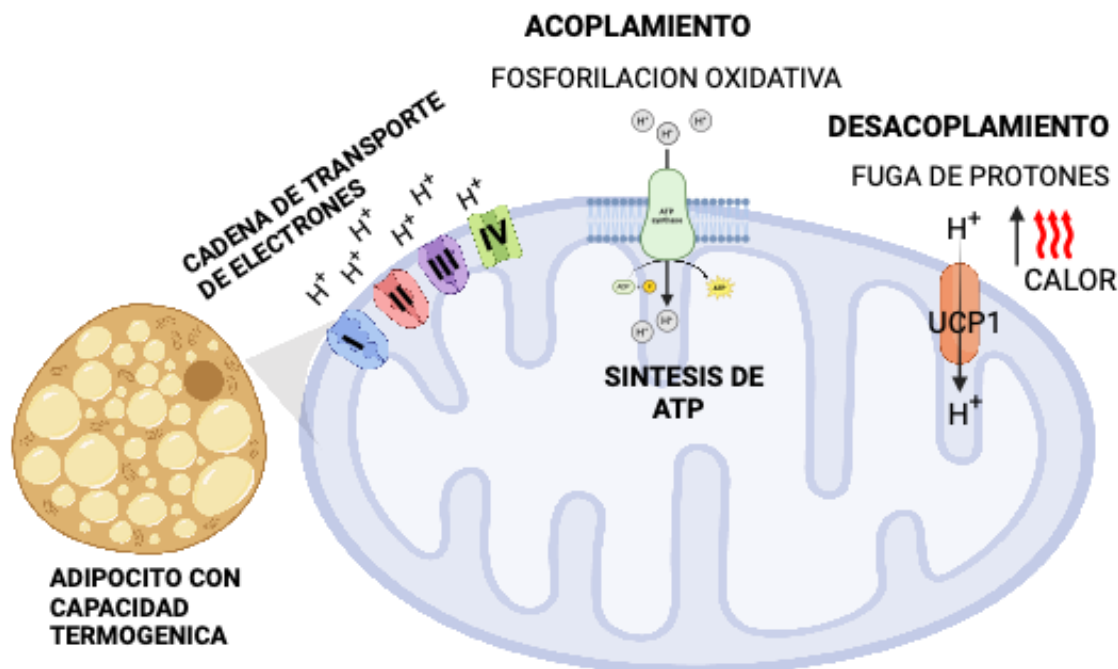


Figura 3. La capacidad de adipocitos termogénicos se asocia con UCP1. Los adipocitos pardos y beige, los cuales son ricos en mitocondrias, tienen la particularidad de expresar a la proteína desacoplante 1 (UCP1; Uncoupling protein 1), la cual tiene la capacidad de desacoplar el gradiente de protones generado por la cadena de transporte de electrones, el cual en lugar de generar ATP a través de la ATP sintasa, al entrar los protones a través de UCP1, la energía del gradiente se libera en forma de calor, lo cual influye de manera importante en la termogénesis.

El proceso de "browning" del tejido adiposo blanco, es decir, su conversión en tejido adiposo beige, se ha relacionado con una mayor capacidad de gasto energético, mejorando la sensibilidad a la insulina y disminuyendo el riesgo de obesidad y enfermedades metabólicas (17). La vía PGC1 α -FNDC5-UCP1, mediada por irisina, representa un posible objetivo terapéutico para el tratamiento de la obesidad y la diabetes tipo 2, ya que promueve la conversión de grasa blanca en beige, incrementando así la termogénesis y el gasto calórico (18).

Por lo que, este remodelado molecular explica cómo el ejercicio o la exposición al frío pueden activar la señalización mediada por irisina, desencadenando la termogénesis a través de UCP1 en el tejido adiposo beige (19, 20). Esto destaca la importancia de dicho tejido como un regulador metabólico clave, abriendo nuevas vías de investigación para el tratamiento de enfermedades metabólicas.

Este proceso que se conoce como browning, beiging o britening del tejido adiposo, o pardeamiento del tejido adiposo blanco está asociado con un incremento en la expresión de marcadores genéticos específicos que facilitan la adaptación metabólica y el gasto energético. Entre los marcadores clave de este fenómeno se encuentran como ya se indicó UCP1 (Uncoupling Protein 1), fundamental para la termogénesis no titirante, ya que desacopla la fosforilación oxidativa permitiendo la generación de calor en lugar de ATP. Otros genes relevantes incluyen SHOX2, PAT2 y P2PX, los cuales están asociados con la diferenciación de adipocitos beige y contribuyen a las funciones metabólicas especializadas. Además, Cited1, Tbx1, Tmem26 y Cd137 juegan un papel esencial en la identidad y funcionalidad de los adipocitos beige, promoviendo características termogénicas y un mayor gasto energético (21, 22). El interés en el browning del tejido adiposo ha crecido significativamente debido a su potencial terapéutico en el manejo de trastornos metabólicos como la obesidad y la diabetes tipo 2. La activación de adipocitos beige aumenta el gasto energético y mejora la homeostasis glucémica, lo que sugiere una estrategia prometedora para combatir el exceso de grasa corporal. Varias investigaciones han explorado los mecanismos moleculares y la importancia clínica de este proceso. Se ha analizado cómo influye la regulación energética en la conversión de determinados tipos de tejido adiposo, así como su repercusión en las enfermedades metabólicas. Además, estudios comparativos han examinado las diferencias fisiológicas entre distintos tipos de adipocitos, mientras que otras investigaciones han abordado su visualización mediante técnicas de imagen nuclear.

En conjunto, estos hallazgos resaltan el potencial del browning del tejido adiposo como una estrategia innovadora para aumentar el gasto energético y tratar enfermedades metabólicas. A medida que avanza la investigación, se espera que se desarrollen nuevas terapias dirigidas a modular esta conversión celular para combatir la obesidad y mejorar la salud metabólica en general.

La diferenciación de los adipocitos beige, células especializadas en la generación de calor, se puede entender a través de dos teorías principales: la diferenciación de novo y la transdiferenciación. En la teoría de diferenciación de novo, los adipocitos beige provienen de células progenitoras, como las células musculares lisas presentes en las paredes de órganos y vasos sanguíneos, las células murales que recubren los vasos sanguíneos, y las células madre ScaPCs (Stem Cell Antigen-1 Positive Progenitor Cells) que son un tipo de célula madre con potencial para diferenciarse en varios tipos celulares. Estas células progenitoras se comprometen a convertirse en preadipocitos beige bajo la influencia de factores de compromiso como BMP7 (proteína morfogenética ósea 7) y EBF2 (factor de unión al ADN específico de preadipocitos). Además, ciertos represores como CtBP1/2, PRDM16 y Zfp423 actúan para evitar la diferenciación hacia adipocitos blancos, favoreciendo así el proceso de browning, que convierte a los adipocitos blancos en beige (23-26).

Por otro lado, la transdiferenciación propone que un adipocito blanco maduro puede cambiar su fenotipo hacia un adipocito beige tras recibir ciertos estímulos que inducen un programa termogénico. Este proceso implica un cambio directo en la identidad de la célula, sin pasar por una fase intermedia de célula madre, y cuando los estímulos cesan, el adipocito beige puede entrar en un estado "dormido", en el que conserva sus características beige sin actividad termogénica activa (27).

Diversos estímulos como resveratrol, tiazolidinedionas, péptidos natriuréticos, norepinefrina, hormonas tiroideas, capsaicina e irisina son conocidos por activar el proceso de browning. Estos estímulos activan factores de transcripción que inducen la expresión de genes específicos para la termogénesis, llevando a la diferenciación de los adipocitos beige (6, 8). Una vez completada esta diferenciación, los adipocitos beige pueden ser identificados a través de marcadores genéticos.

La regulación de este proceso está bajo un control complejo, en el que factores de transcripción como PRDM16 son esenciales para inducir la termogénesis, mientras que proteínas como CtBP1/2 actúan como represores que evitan la diferenciación hacia adipocitos blancos. Así, la capacidad de los

adipocitos beige para generar calor y regular el metabolismo se ve influenciada por una red intrincada de señales moleculares y estímulos externos, lo que subraya la importancia de estos adipocitos en la homeostasis energética del organismo.

Por otro lado, se conoce que la dieta es la primera estrategia que hay que manejar contra la obesidad, ya que es el resultado como se ha descrito de un desequilibrio energético resultante de un mayor consumo de energía, con respecto a la requerida, así como también asociada con un estilo de vida activo (28). Se ha establecido, que existen diversos alimentos que son benéficos debido a sus propiedades funcionales, dentro de los que se encuentran la leche, la proteína de soya, el frijol, la chífa, el nopal, los frutos rojos, entre otros (29, 30). Una de las características de muchos de estos alimentos es que en ellos se encuentran presentes compuestos bioactivos, los cuales pueden ejercer efectos biológicos favorables con respecto al balance energético. Ahora se conoce que existen alimentos de origen animal, pero particularmente aquellos de origen vegetal, los cuales tienen la capacidad de estimular el proceso de browning, favoreciendo un estímulo del gasto energético. ¿Pero que es un compuesto bioactivo?. Son compuestos presentes en los alimentos que tienen una actividad biológica, la cual genera beneficios para la salud, además del propio valor nutricional del alimento. En la actualidad se conoce una gran variedad de estos compuestos bioactivos presentes en la dieta, en donde se encuentran las fibras dietéticas, los polifenoles, los fitoesteroles, los carotenoides, péptidos y lípidos bioactivos y probióticos, entre otros (31).

En investigación realizada en el laboratorio, desarrollamos evidencia de que el consumo de la proteína de soya impacta en el proceso de diferenciación de los preadipocitos, a adipocitos, y se exploró si esta proteína tiene la capacidad de generar adipocitos beige. Esta evidencia se desarrolló a través de estudios en los cuales se comparó el efecto del consumo de una dieta que contenía como proteína a la caseína, con el consumo de una dieta que contenía proteína de soya. Este estudio se llevó a cabo en un modelo de ratas de experimentación, y lo que se observó es qué ambas proteínas en los primeros meses de vida de estos animales, permitían un crecimiento óptimo, indicando que ambas proteínas aportaban la cantidad requerida de aminoácidos para el desarrollo de las ratas en estudio. Después de seis meses del consumo de esta dieta, se les proporcionó una dieta rica en grasas. Interesantemente, los animales que consumieron la dieta con caseína ganaron más peso que aquellos que consumieron una dieta con proteína de soya. La principal diferencia que se observó en la ganancia de peso, se asoció con

aquellos animales que consumían una dieta alta en grasa, ya que con la caseína tenían un incremento mayor en el contenido de grasa corporal, en comparación de aquellos que consumieron la dieta alta en grasa con proteína de soya. Cuando se realizaron estudios histológicos del tejido adiposo, se observó que con las dietas altas en grasa, con caseína, el tamaño de los adipocitos era significativamente mayor con respecto aquellos que consumieron proteína de soya. Además, estudios de expresión de genes en el tejido adiposo mostraron que hubo un grupo importante de genes que se expresaban diferencialmente entre los dos tipos de dieta (32, 33).

Para entender el mecanismo a través del cual, la proteína de soya podía ejercer estos efectos benéficos sobre el tejido adiposo, se encontró que a esta proteína de soya se le encuentran unidos varios compuestos bioactivos dietarios conocidos como isoflavonas, siendo los principales la genisteína, la daidzeína y la gliciteína. Estudios realizados en ratones C57 BL/seis se observó que la adición de genisteína a la dieta producía un aumento en la concentración del RNA mensajero y de la proteína UCP-1 en el tejido adiposo blanco, sugiriendo la inducción del proceso de Browning del tejido adiposo blanco. Además, se observó que esto no ocurría en el tejido adiposo pardo, sino que era exclusivo del tejido adiposo blanco. Además, en este tejido adiposo blanco se observó un aumento de la expresión de algunos factores como el Pgc1- α , así como también de TBX1. La presencia de estos factores indican que la genisteína es capaz de estimular la diferenciación del tejido adiposo blanco a tejido adiposo beige. Además, como consecuencia del consumo de genisteína, los adipocitos mostraban un menor tamaño, así como también un aumento directo en el tejido de la proteína UCP-1, indicativo de que esté compuesto bioactivo, era capaz de activar el gasto energético del tejido adiposo, y en consecuencia disminuir la ganancia de peso corporal. De hecho, se observó claramente que el consumo de genisteína incrementó de manera importante, tanto en el periodo de ayuno como en el de alimentación, el consumo de oxígeno (VO₂), así como la producción de calor corporal. Notoriamente, cuando a los animales se les sometió a una temperatura de 4 °C, se observó que aquellos que consumían genisteína, tenían una menor pérdida de temperatura corporal que los controles. A pesar de estos cambios en el gasto energético, no se observó una diferencia en el cociente respiratorio de estos animales (34). Para explorar qué es lo que induce el incremento en el gasto energético, se demostró que la capacidad de incrementar la tasa de respiración celular a nivel mitocondrial en los adipocitos, ocurrió después del consumo de genisteína, incrementando

tanto en la respiración máxima como la capacidad respiratoria de reserva (Figura 4) (35).

El interés en este proceso ha crecido exponencialmente debido a sus potenciales beneficios en la prevención y el tratamiento de la obesidad y enfermedades metabólicas, como la diabetes tipo 2. Como se ha indicado, uno de los enfoques más prometedores para estimular el browning del tejido adiposo es a través de la dieta, y diversos compuestos bioactivos presentes en alimentos naturales han demostrado tener la capacidad de activar este proceso, modulando rutas metabólicas clave y promoviendo la termogénesis. Se ha demostrado, que el tejido adiposo pardo y el tejido adiposo beige son “disipadores” de las glucosa circulante, ya que es avidamente utilizada por estos tejidos (23). Se ha observado que tras el consumo de genisteína en ratones se observa una disminución de los niveles de glucosa y de insulina circulantes, y también una

disminución muy significativa del área bajo la curva cuando se realiza una curva de tolerancia a la glucosa (34). En humanos, se ha mostrado evidencia de que el consumo de genisteína disminuye los niveles de insulina para mantener una glucemia adecuada (36).

Entre los compuestos bioactivos más estudiados sobre la termogénesis se encuentran los polifenoles, como los presentes en el té verde, las manzanas y las uvas. Estos compuestos pueden activar la proteína UCP1 en las mitocondrias, incrementando el gasto energético y la utilización de la grasa como combustible (37). La capsaicina, el componente picante del chile, también ha mostrado efectos positivos, ya que activa el sistema nervioso simpático, aumentando la liberación de norepinefrina, la cual estimula los receptores β -adrenérgicos en las células adiposas, promoviendo así la termogénesis (38).

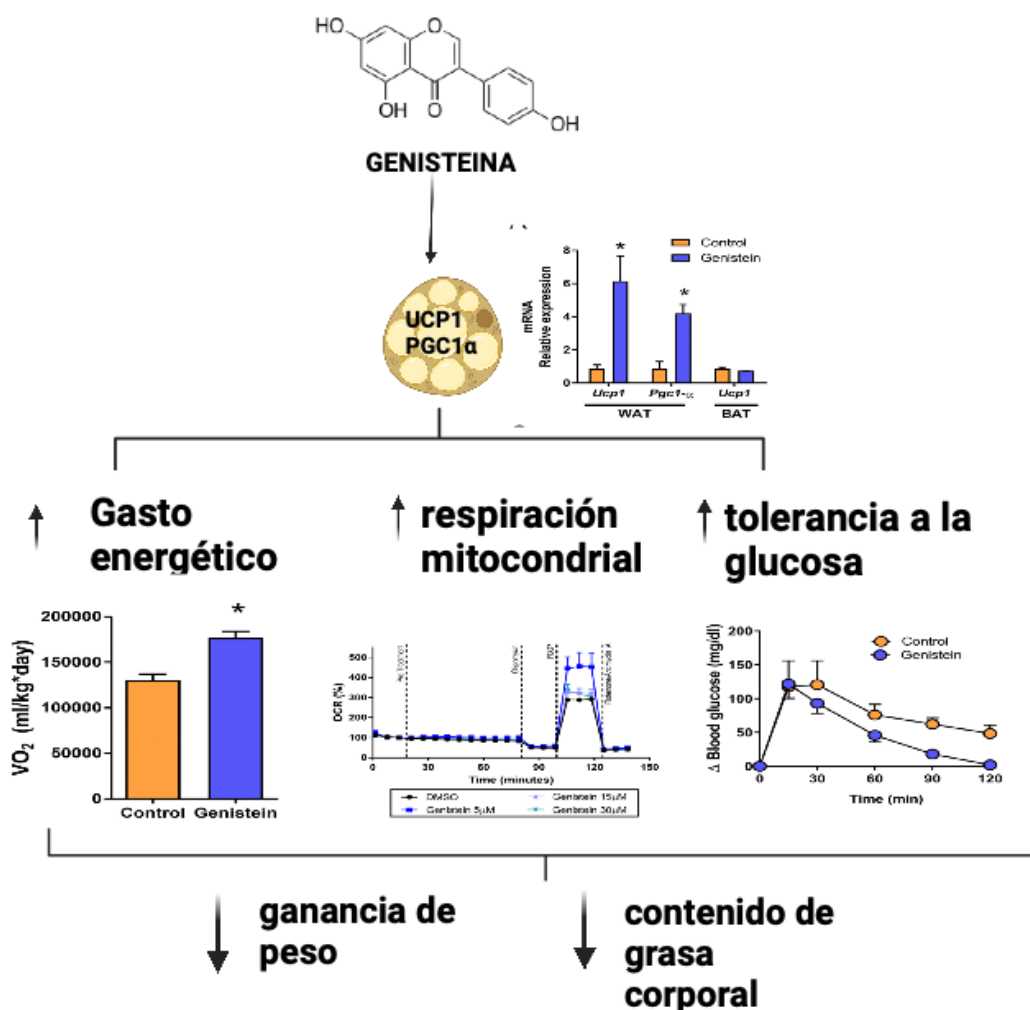


Figura 4. La genisteína con inductor termogénico. La genisteína es una de las isoflavonas de la proteína de soja, y se ha demostrado en animales de experimentación que induce la expresión de Ucp1 y de Pgc1 α en el tejido adiposo beige, derivado del tejido adiposo blanco. En consecuencia, se produce un incremento en el gasto energético, en la respiración mitocondrial y de tolerancia a la glucosa. Esto conlleva a una menor ganancia de peso y de grasa corporal a pesar de consumir dietas altas en grasa.

Otro compuesto interesante es el resveratrol, presente en uvas y vino tinto, que mejora la función mitocondrial y fomenta su biogénesis en las células adiposas, potenciando su capacidad de utilizar grasa como combustible (39). Además, los ácidos grasos omega-3, comúnmente encontrados en pescados y nueces, han mostrado efectos positivos al promover la expresión de genes relacionados con el browning y mejorar la sensibilidad a la insulina, ayudando así a mantener un equilibrio energético saludable (40).

Los mecanismos moleculares detrás de estos efectos son complejos y están mediados por diversas vías de señalización. Por ejemplo, estos compuestos pueden activar la vía de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK), un sensor energético clave que regula el metabolismo celular. También influyen en la vía del coactivador 1-alfa del receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma (PGC-1 α), que desempeña un papel crucial en la biogénesis mitocondrial y en la regulación de la termogénesis mediada por UCP1 (41, 42).

El potencial de estos compuestos bioactivos dietarios para inducir el browning del tejido adiposo tiene implicaciones significativas para la salud humana. La incorporación de alimentos ricos en estos compuestos en la dieta diaria puede representar una estrategia natural y efectiva para combatir la obesidad y mejorar la salud metabólica. Además, este enfoque dietético podría complementar otros métodos terapéuticos, ofreciendo una solución accesible y sostenible para reducir el riesgo de enfermedades metabólicas.

Sin embargo, aunque los hallazgos son prometedores, es importante reconocer que la investigación en este campo continúa evolucionando. Se están explorando nuevas fuentes alimenticias y compuestos que podrían potenciar el browning del

tejido adiposo de manera más efectiva. Asimismo, es fundamental entender las dosis óptimas y la biodisponibilidad de estos compuestos para maximizar sus beneficios. Por lo que el estudio de los compuestos bioactivos dietarios y su capacidad para estimular el browning del tejido adiposo representa un avance interesante en el ámbito de la nutrición y la salud metabólica. Aprovechar la influencia de la dieta para activar los mecanismos naturales del cuerpo humano podría revolucionar la forma en que abordamos la prevención y el tratamiento de la obesidad y las enfermedades metabólicas, promoviendo un estilo de vida más saludable y equilibrado (43).

En años recientes hemos estudiado si el compuesto bioactivo dietario genisteína, pueda regular el metabolismo por algún otro mecanismo. La evidencia sugiere, que la microbiota intestinal también puede ser impactada por la genisteína, lo que puede tener implicaciones en el metabolismo de la glucosa y la termogénesis (36). Existe evidencia de que el trasplante fecal de ratones que fueron expuestos al frío por un tiempo a ratones aclimatados a temperatura ambiente, genera en estos un incremento de la termogénesis y del browning del tejido adiposo, sugiriendo que la microbiota intestinal puede impactar en este proceso (44). Se ha observado que el consumo de genisteína tanto en roedores como en humanos modifica la microbiota intestinal, y dentro de los cambios ocurridos en la taxonomía de la bacterias, hay un aumento del phylum Verrucomicrobia y dentro de este phylum se encontró un aumento de la especie *Akkermansia muciniphila*, la cual se ha demostrado que está involucrada en un mejor manejo de los niveles de glucosa circulante (Figura 5) (36)..

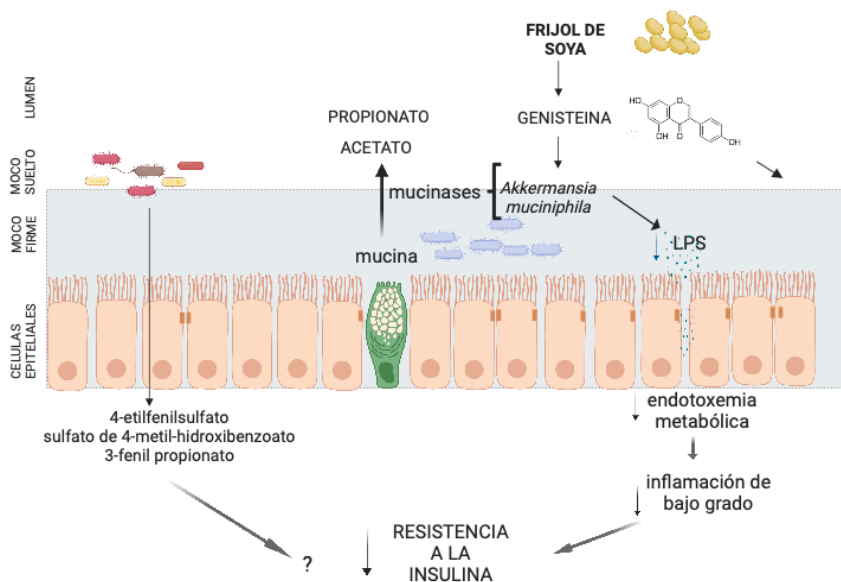


Figura 5. Efectos de la genisteína están en parte mediados por la microbiota intestinal. El consumo de genisteína, incrementa la abundancia de la especie bacteriana intestinal *Akkermansia muciniphila*, la cual estimula la producción de ácidos grasos de cadena corta y disminuir la entrada de lipopolisacárido (LPS), lo cual se asocia con una disminución de la endotoxemia metabólica, lo que en consecuencia disminuye la resistencia a la insulina. También hay producción de varios metabolitos generados por la microbiota intestinal de los cuales se investiga su papel en la regulación de diversos aspectos metabólicos, incluyendo resistencia a la insulina y posiblemente sobre la termogénesis.

Evidencia reciente indica que, en la presencia de antibióticos, se observa que los efectos benéficos de la genisteína se abaten, y hay una disminución en la expresión de UCP1, indicativo de que por algún mecanismo aún no conocido, posiblemente a través

de uno o más metabolitos generados por la microbiota, se pueda regular el mecanismo del browning del tejido adiposo (45). Esto sugiere la presencia de un eje microbiota intestinal-tejido adiposo.

Referencias

- Barquera S, and Rivera JA. Obesity in Mexico: rapid epidemiological transition and food industry interference in health policies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(9):746-7.
- Vazquez-Vela ME, Torres N, and Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res.* 2008;39(8):715-28.
- Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev.* 2010;11(1):11-8.
- Gavin KM, and Bessesen DH. Sex Differences in Adipose Tissue Function. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49(2):215-28.
- Perez B, Torre-Villalvazo I, Wilson-Verdugo M, Lau-Corona D, Mucino-Olmos E, Coutino-Hernandez D, et al. Epigenetic reprogramming of H3K4me3 in adipose-derived stem cells by HFS diet consumption leads to a disturbed transcriptomic profile in adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2024;327(1):E13-E26.
- Vargas-Castillo A, Fuentes-Romero R, Rodriguez-Lopez LA, Torres N, and 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.
- 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.
- Vargas-Castillo A, Torres N, and Tovar AR. In: Ulloa-Aguirre A, and Tao Y-X eds. *Cellular endocrinology in health and disease.* Cambridge, MA: Academic Press; 2021:247-59.
- Orozco-Ruiz X, Pichardo-Ontiveros E, Tovar AR, Torres N, Medina-Vera I, Prinelli F, et al. Development and validation of new predictive equation for resting energy expenditure in adults with overweight and obesity. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt A):2198-205.
- National Academies of Sciences E, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Committee on the Dietary Reference Intakes for Energy. *Dietary Reference Intakes for Energy.* Washington DC: National Academies Press (US); 2023.
- van Marken Lichtenbelt WD, and Schrauwen P. Implications of nonshivering thermogenesis for energy balance regulation in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;301(2):R285-96.
- Ghesmati Z, Rashid M, Fayezi S, Gieseler F, Alizadeh E, and Darabi M. An update on the secretory functions of brown, white, and beige adipose tissue: Towards therapeutic applications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2024;25(2):279-308.
- Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463-8.
- Uldry M, Yang W, St-Pierre J, Lin J, Seale P, and Spiegelman BM. Complementary action of the PGC-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation. *Cell Metab.* 2006;3(5):333-41.
- Fedorenko A, Lishko PV, and Kirichok Y. Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria. *Cell.* 2012;151(2):400-13.
- Hankir MK, and Klingenspor M. Brown adipocyte glucose metabolism: a heated subject. *EMBO Rep.* 2018;19(9).
- Mulya A, and Kirwan JP. Brown and Beige Adipose Tissue: Therapy for Obesity and Its Comorbidities? *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45(3):605-21.
- Arhire LI, Mihalache L, and Covasa M. Irisin: A Hope in Understanding and Managing Obesity and Metabolic Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:524.
- Zhu Y, Qi Z, and Ding S. Exercise-Induced Adipose Tissue Thermogenesis and Browning: How to Explain the Conflicting Findings? *Int J Mol Sci.* 2022;23(21).
- Yang S, Liu Y, Wu X, Zhu R, Sun Y, Zou S, et al. Molecular Regulation of Thermogenic Mechanisms in Beige Adipocytes. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12).
- Pilkington AC, Paz HA, and Wankhade UD. Beige Adipose Tissue Identification and Marker Specificity-Overview. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:599134.
- Garcia RA, Roemmich JN, and Claycombe KJ. Evaluation of markers of beige adipocytes in white adipose tissue of the mouse. *Nutr Metab (Lond).* 2016;13:24.
- Kajimura S, Spiegelman BM, and Seale P. Brown and Beige Fat: Physiological Roles beyond Heat Generation. *Cell Metab.* 2015;22(4):546-59.
- Wu J, Bostrom P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell.* 2012;150(2):366-76.
- 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(7207):961-7.
- Wang W, and Seale P. Control of brown and beige fat development. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(11):691-702.
- Harms M, and Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med.* 2013;19(10):1252-63.
- Smethers AD, and Rolls BJ. Dietary Management of Obesity: Cornerstones of Healthy Eating Patterns. *Med Clin North Am.* 2018;102(1):107-24.
- Medina-Vera I, Sanchez-Tapia M, Noriega-Lopez L, Granados-Portillo O, Guevara-Cruz M, Flores-Lopez A, et al. A dietary intervention with functional foods reduces metabolic endotoxaemia and attenuates biochemical abnormalities by modifying faecal microbiota in people with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2019;45(2):122-31.
- Vazquez-Manjarrez N, Guevara-Cruz M, Flores-Lopez A, Pichardo-Ontiveros E, Tovar AR, and Torres N. Effect of a dietary intervention with functional foods on LDL-C concentrations and lipoprotein subclasses in overweight subjects with hypercholesterolemia: Results of a controlled trial. *Clin Nutr.* 2021;40(5):2527-34.
- Gonzalez S. Dietary Bioactive Compounds and Human Health and Disease. *Nutrients.* 2020;12(2).
- Torre-Villalvazo I, Tovar AR, Ramos-Barragan VE, Cerbon-Cervantes MA, and Torres N. Soy protein ameliorates metabolic abnormalities in liver and adipose tissue of rats fed a high fat diet. *J Nutr.* 2008;138(3):462-8.
- Frigolet ME, Torres N, Uribe-Figueroa L, Rangel C, Jimenez-Sanchez G, and Tovar AR. White adipose tissue genome wide-expression profiling and adipocyte metabolic functions after soy protein consumption in rats. *J Nutr Biochem.* 2011;22(2):118-29.

34. Palacios-Gonzalez B, Vargas-Castillo A, Velazquez-Villegas LA, Vasquez-Reyes S, Lopez 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.
35. Vasquez-Reyes S, Velazquez-Villegas LA, Vargas-Castillo A, Noriega LG, Torres N, and Tovar AR. Dietary bioactive compounds as modulators of mitochondrial function. *J Nutr Biochem.* 2021;96:108768.
36. Guevara-Cruz M, Godinez-Salas ET, Sanchez-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).
37. Silvester AJ, Aseer KR, and Yun JW. Dietary polyphenols and their roles in fat browning. *J Nutr Biochem.* 2019;64:1-12.
38. Takeda Y, and Dai P. Capsaicin directly promotes adipocyte browning in the chemical compound-induced brown adipocytes converted from human dermal fibroblasts. *Sci Rep.* 2022;12(1):6612.
39. Wu SK, Wang L, Wang F, and Zhang J. Resveratrol improved mitochondrial biogenesis by activating SIRT1/PGC-1alpha signal pathway in SAP. *Sci Rep.* 2024;14(1):26216.
40. Fernandez-Galilea M, Felix-Soriano E, Colon-Mesa I, Escote X, and Moreno-Aliaga MJ. Omega-3 fatty acids as regulators of brown/beige adipose tissue: from mechanisms to therapeutic potential. *J Physiol Biochem.* 2020;76(2):251-67.
41. Vasquez-Reyes S, Vargas-Castillo A, Noriega LG, Velazquez-Villegas LA, Perez B, Sanchez-Tapia M, et al. Genistein Stimulation of White Adipose Tissue Thermogenesis Is Partially Dependent on GPR30 in Mice. *Mol Nutr Food Res.* 2022;66(8):e2100838.
42. Fuentes-Romero R, Velazquez-Villegas LA, Vasquez-Reyes S, Perez-Jimenez B, Dominguez Velazquez ZN, Sanchez-Tapia M, et al. Genistein-mediated thermogenesis and white-to-beige adipocyte differentiation involve transcriptional activation of cAMP response elements in the Ucp1 promoter. *FASEB J.* 2023;37(8):e23079.
43. Rodriguez-Lopez LA, Torre-Villalvazo I, Aleman-Escondrillas G, Flores-Lopez A, Guevara-Cruz M, Sanchez-Tapia M, et al. The capacity of differentiation of stromal vascular fraction cells into beige adipocytes is markedly reduced in subjects with overweight/obesity and insulin resistance: effect of genistein. *Int J Obes (Lond).* 2021;45(11):2471-81.
44. Chevalier C, Stojanovic O, Colin DJ, Suarez-Zamorano N, Tarallo V, Veyrat-Durebex C, et al. Gut Microbiota Orchestrates Energy Homeostasis during Cold. *Cell.* 2015;163(6):1360-74.
45. Sanchez-Tapia M, Moreno-Vicencio D, Ordaz-Nava G, Guevara-Cruz M, Granados-Portillo O, Vargas-Castillo A, et al. Antibiotic Treatment Reduces the Health Benefits of Soy Protein. *Mol Nutr Food Res.* 2020;64(17):e2000532.



DR. ARMANDO R. TOVAR
ORCID: 0000-0002-1292-1312

El Dr. Armando Roberto Tovar Palacio es Jefe del Departamento de Fisiología de la Nutrición e Investigador Titular F en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Es Doctor en Bioquímica Nutricional por la Universidad de Wisconsin-Madison en E.U.A. Realizo dos estancia postdoctorales: en la Universidad de Wisconsin-Madison y en la de Wake Forest Carolina del Norte E.U.A. Generó en el INCMNSZ la primera Unidad de Nutriología Molecular en donde se

desarrollaron en México la áreas de Nutrigenómica y Nutrigenética. Ha desarrollado en el Departamento de Fisiología de la Nutrición áreas enfocadas al estudio del metabolismo de aminoácidos, lípidos, compuestos bioactivos dietarios, tejido adiposo, termogénesis, función mitocondrial, microbiota intestinal, metabolómica, y alimentos funcionales, así como también estudios clínicos para generar nuevas estrategias dietarias con alimentos funcionales y el desarrollo de Nutrición Personalizada para beneficio de la población de México. Como Jefe de Depto. ha generado y consolidado un grupo con 14 investigadores, la mayoría miembros del Sistema Nacional de Investigadores, cada uno con su propia línea de investigación. El Dr. Tovar ha publicado hasta ahora 256 artículos en revistas internacionales, 15 artículos de difusión, 24 capítulos de libro, y la producción de 1 libro. Tienen 3 patentes aceptadas. Ha dirigido la tesis de licenciatura de 36 estudiantes, de 19 estudiantes de maestría y de 19 de doctorado. Es investigador Emérito del SNI. Miembro de diversas Academias y Sociedades como la Nacional de Medicina, la Mexicana de Ciencias, y la Americana de Nutrición. Ha recibido 80 premios y reconocimientos otorgados por diversas instituciones académicas. Es profesor del posgrado en Ciencias Médicas de la UNAM y de licenciatura en la U. Iberoamericana.