



# Alimentación y cerebro

Carlos Alberto Castillo Sarmiento  
Beatriz Rodríguez Martín  
(Coords.)



Ediciones de la Universidad  
de Castilla-La Mancha



# **Alimentación y cerebro**



# **Alimentación y cerebro**

Carlos Alberto Castillo Sarmiento

Beatriz Rodríguez-Martín

Coordinadores



Ediciones de la Universidad  
de Castilla-La Mancha

Cuenca, 2021

- © de los textos: sus autores
- © de la edición: Universidad de Castilla-La Mancha

Edita: Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha

Colección ATENEA n.º 23



Esta editorial es miembro de la UNE, lo que garantiza la difusión y comercialización de sus publicaciones a nivel nacional e internacional

ISBN: 978-84-9044-429-0

D.O.I.: [http://doi.org/10.18239/atenea\\_2021.23.00](http://doi.org/10.18239/atenea_2021.23.00)

Composición: Compobell

Hecho en España (U.E.) – *Made in Spain (U.E.)*



Esta obra se encuentra bajo una licencia internacional Creative Commons CC BY 4.0. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra no incluida en la licencia Creative Commons CC BY 4.0 solo puede ser realizada con la autorización expresa de los titulares, salvo excepción prevista por la ley. Puede Vd. acceder al texto completo de la licencia en este enlace: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>

## Resumen

Asistimos en la actualidad a una nueva epidemia no tan mediática como la pandemia producida por el coronavirus SARS-CoV-2 pero que causa una gran morbilidad y mortalidad, especialmente en países industrializados en los que la obesidad es un serio problema de salud pública, siendo causa directa del aumento de enfermedades no transmisibles como la diabetes *mellitus* tipo 2, los accidentes cardiovasculares y algunos tipos de cáncer.

Las causas de este constante aumento en los índices de obesidad año tras año se basan en una combinación de elementos bien conocida por todos: una alimentación inadecuada, niveles elevados de sedentarismo y unos hábitos de vida poco saludables. No obstante, a pesar de la seriedad del problema y de su complejidad, proponemos soluciones muy simples como “come menos” o “muévete más” e incluso otras difícilmente comprensibles en la actualidad como “una copita de vino después de comer es cardiosaludable”. Pero, si las soluciones son tan sencillas, ¿por qué no somos capaces de disminuir esta tendencia de incremento de peso?

Este libro pretende abordar este problema tan complejo desde un punto de vista multidisciplinar, teniendo en cuenta factores tan diversos como los económicos, sociales, fisiológicos y, por supuesto, los sanitarios, poniendo como eje central el órgano que nos ayuda en la toma de decisiones: nuestro cerebro.



# Índice

LA COMPLEJIDAD DE LAS ELECCIONES ALIMENTARIAS, A MODO DE INTRODUCCIÓN .....	11
<i>Beatriz Rodríguez-Martín</i>	
CAPÍTULO 1. EL CEREBRO OBESO. CÓMO REACCIONA NUESTRO CEREBRO ANTE EL PROBLEMA DE LA OBESIDAD.....	15
<i>José Ramón Muñoz-Rodríguez</i>	
CAPÍTULO 2. EL CEREBRO ADICTO.....	27
<i>Inmaculada Ballesteros Yáñez</i>	
CAPÍTULO 3. TEJIDO ADIPOSEO ¿AMIGO O ENEMIGO? .....	35
<i>Virginia López Gómez-Carreño</i>	
CAPÍTULO 4. RESTRICCIÓN CALÓRICA Y AYUNO INTERMITENTE ¿TIENEN EFECTO NEUROPROTECTOR? .....	45
<i>Cristina Pintado Losa</i>	
CAPÍTULO 5. DISRUPTORES ENDOCRINOS Y OBESIDAD: DEL CONOCIMIENTO CIENTÍFICO AL CONOCIMIENTO ACCESIBLE .....	53
<i>Félix Falcón Martín y Carlos Alberto Castillo Sarmiento</i>	
CAPÍTULO 6. INFLUENCIA DE LA PUBLICIDAD DE ALIMENTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE ELECCIÓN DEL MENOR.....	63
<i>Adriana Paraschiv y Carlos Alberto Castillo Sarmiento</i>	
CAPÍTULO 7. ¿COMER SALUDABLE? EL PESO DE LA CULTURA EN LAS ELECCIONES ALIMENTARIAS DE LA <i>FITNESS CULTURE</i> .....	77
<i>Lorenzo Mariano Juárez</i>	
CAPÍTULO 8. SIGNIFICADOS Y SENTIDOS DE LAS PÉRDIDAS EN LA ALIMENTACIÓN EN LA DIVERSIDAD FUNCIONAL.....	91
<i>Carmen Cipriano-Crespo</i>	

## Recursos

### ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Izquierda: Hombre de Vitruvio o estudio de las proporciones ideales del cuerpo humano. Derecha: Versión del Hombre de Vitruvio obeso del World Obesity Day.....	16
Figura 2. Porcentaje de pérdida de peso alcanzado con las distintas aproximaciones terapéuticas.....	18
Figura 3. Señalización por glutamato .....	48
Figura 4. Adaptación metabólica al ayuno.....	49
Figura 5. Sobrepeso y obesidad poblacional en España por sexo ..	54
Figura 6. Interacciones entre sistemas que afectan a la obesidad global.....	57
Figura 7. Bisfenol A .....	60
Figura 8. Experimento de condicionamiento del perro de Pavlov...	67
Figura 9. Comparativa de la evolución en la publicidad de productos insanos .....	71
Figura 10. Diferencias en el empaquetado frontal entre unos cereales de desayuno con alto contenido en azúcar con la legislación actual chilena sobre etiquetado y sin aplicar la legislación actual.....	74

## Capítulo 3

# Tejido Adiposo ¿amigo o enemigo?

Virginia López Gómez-Carreño

Quality Manager. Phi4Technology

<https://orcid.org/0000-0001-6771-8859>

[http://doi.org/10.18239/atenea\\_2021.23.03](http://doi.org/10.18239/atenea_2021.23.03)

### RESUMEN

Tradicionalmente se ha tenido una visión simplista y un tanto negativa del tejido adiposo ya que se consideraba que era un órgano pasivo cuya única función era la de almacenar el exceso de nutrientes en forma de grasas. Sin embargo, la creciente epidemia de obesidad a la que se enfrenta la actual sociedad, debida en gran medida a la combinación de la dieta moderna y al aumento del sedentarismo, ha provocado que el tejido adiposo adquiriera una mayor relevancia, lo cual ha motivado el desarrollo de multitud de estudios que han proporcionado un gran avance en su conocimiento. Esto ha permitido que actualmente sepamos que el tejido adiposo además de actuar como el principal almacén energético del organismo también tiene importantes funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas, y participa en los procesos de inflamación y de activación del sistema inmune. Motivos por los cuales, el tejido adiposo juega un papel fundamental en la regulación de multitud de procesos metabólicos en el organismo y, en consecuencia, en la aparición y desarrollo de diversas patologías.

Las civilizaciones antiguas consideraban el exceso de peso como un signo de riqueza y prosperidad debido a que era habitual que la población se enfrentara a períodos de escasez de alimentos y hambrunas (1). Sin embargo, esta situación ha dado paso a otra diametralmente opuesta, ya que, la sociedad actual tiene fácil acceso a la comida llegando incluso a sufrir una sobreestimulación nutricional, lo que ha favorecido y contribuido al cambio en los hábitos alimenticios, tanto en el tipo de dieta como en la cantidad y frecuencia con la que se consumen los alimentos, llevando a la población mundial a enfrentarse a un grave problema de obesidad, una enfermedad o alteración que no sólo es peligrosa por sí misma, si no también por las comorbilidades que se asocian a ella, entre las que destacan las enfermedades cardiovasculares, la diabetes tipo 2, la hipertensión, ciertos tipos de cáncer y trastornos del sueño como la apnea del sueño, los cuales contribuyen al incremento del riesgo de mortalidad y reducen la esperanza de vida (2).

La obesidad es una enfermedad o desorden que tiene una etiología multifactorial, ya que su aparición y desarrollo está influenciada por diversos factores entre los que se incluyen los genéticos, hormonales, la dieta y el estilo de vida (2), sin embargo su desarrollo no es tan fácil, ya que el organismo cuenta con una serie de mecanismos tanto para evitar la aparición y desarrollo de obesidad, como para garantizar la supervivencia del organismo en períodos de escasez o restricción alimenticia, ya que, los mamíferos, incluyendo al ser humano, se alimentan de forma intermitente, es decir, no están comiendo constantemente, sin embargo, el consumo de energía en el organismo sí se produce de forma continua, por esta razón, es imprescindible disponer de almacenes energéticos, y el principal es el tejido adiposo. Estos almacenes energéticos deben mantenerse constantes a lo largo del tiempo, para ello el organismo cuenta con mecanismos homeostáticos que se encargan de equilibrar la ingesta y el gasto energético, para mantener el peso corporal constante. Esto se conoce como homeostasis energética, un proceso mediante el cual el consumo energético se iguala al gasto energético, de forma que los almacenes energéticos (en forma de tejido adiposo) se mantengan constantes a pesar de las variaciones en la ingesta diaria. La homeostasis energética es un proceso que está directamente condicionado por el control molecular de la ingesta, la distribución de los nutrientes y su almacenamiento y metabolismo (3), y para mantener el balance, el organismo ejerce un gran control sobre las distintas vías metabólicas, que además están interconectadas continuamente y de forma precisa, tanto a nivel de señalización como a nivel transcripcional, lo que permite activar y reprimir las distintas cascadas de señalización, ya que dependiendo del estado energético del organismo, las células tienen

que amplificar o reprimir específicas vías energéticas para garantizar una adecuada utilización energética, lo cual es realizado en parte por distintos factores de transcripción que median la expresión de genes involucrados en las vías anabólicas y catabólicas. Estos factores de transcripción se activan en respuesta a señales metabólicas asociadas al estado energético del organismo, incluyendo las concentraciones relativas de amino ácidos, glucosa y ácidos grasos presentes en el citoplasma de las células (4). Por esta razón, cuando se produce un desequilibrio crónico entre la ingesta y el gasto energético, estos mecanismos no son capaces de mantener el peso corporal constante, y este desbalance permite que el peso corporal se incremente debido al aumento de esos almacenes energéticos. Si esta situación persiste y no se corrige, da lugar al desarrollo de obesidad, y a los problemas físicos derivados de ese exceso de peso. La obesidad es, por tanto, una enfermedad producida por el trastorno de los sistemas reguladores del peso corporal, lo que causa una excesiva acumulación de grasa, inicialmente en los tejidos adiposos y posteriormente en órganos que no tienen capacidad para almacenar ese exceso de grasa, como el hígado, en el cual esa acumulación indebida de grasa puede dar lugar a la aparición de patologías como la esteatosis hepática. Por tanto, en condiciones de exceso nutricional, la alternativa más inocua es que los ácidos grasos se depositen a nivel del tejido adiposo subcutáneo, por esto, un tejido adiposo que tenga una buena capacidad adipogénica permitirá la expansión de la masa grasa tanto por hipertrofia (crecimiento del tamaño de las células) como por hiperplasia (incorporación de nuevas células), y será por tanto un tejido eficiente en el almacenaje del exceso energético, sin embargo, a pesar de que el adipocito puede aumentar su diámetro unas 20 veces, su capacidad de almacenaje no es ilimitada, por eso cuando el balance energético positivo se prolonga demasiado, los ácidos grasos tienen que ir a depositarse de forma ectópica, ya sea en el tejido adiposo visceral, o en el citoplasma de otras células, que pueden ver afectada su fisiología. Esto se conoce como teoría del rebalse (5).

El mantenimiento de la homeostasis energética depende de señales nutricionales, endocrinas y neuronales que se integran para mantener el equilibrio energético. Y a nivel sistémico, los principales órganos implicados en el mantenimiento de la homeostasis energética son el cerebro, el tracto digestivo, el hígado, el páncreas, el tejido adiposo, el músculo y las células del sistema inmune (3). El sistema homeostático cuenta con 2 componentes para llevar a cabo su control, uno que se encarga de la regulación a corto plazo, respondiendo fundamentalmente a las señales producidas por los péptidos gastrointestinales y/o a las señales de saciedad, para controlar el apetito y el comienzo y final de las ingestas. Y otro componente que se encarga de la regulación a

más largo plazo, el cual integra distintas señales entre las que se encuentran la leptina y la insulina, que informan del grado de adiposidad y del estado energético del organismo para contribuir a la regulación del balance energético global por períodos de tiempo más prolongados, ayudando así a mantener la estabilidad del peso corporal (6). Sin embargo, se conoce que la ingesta no está únicamente controlada por mecanismos homeostáticos (7) por esta razón el consumo de dietas menos calóricas y el incremento de la actividad física no siempre revierte la acumulación de grasa.

A mediados del siglo XX, la visión simplista que se tenía del tejido adiposo empezó a cambiar gracias a las teorías que comenzaron a atribuirle otras funciones además de la de almacén energético. Gordon Kennedy fue el primero en proponer un modelo homeostático para controlar el balance energético y el peso corporal. Él planteó la existencia de señales circulantes, generadas en proporción a los depósitos de grasa, que influenciaban el consumo de alimentos y el gasto energético de forma coordinada, para mantener el peso corporal (8). Y ya en 1953, Kennedy enunció la teoría lipostática, en la cual sugería la existencia de un factor hormonal de origen adipocitario, encargado de modular el tamaño de un organismo. Posteriormente, en 1994 se identificó ese factor y se le denominó leptina, nombre que proviene de la palabra griega “leptos”, que significa delgado. Y, al año siguiente, en 1995 se identificó el receptor de leptina. (9). El descubrimiento de la leptina supuso una gran revolución y generó grandes expectativas, ya que se pensó que podía ser la cura definitiva para la obesidad.

La leptina es secretada mayoritariamente por los adipocitos en proporción a su tamaño y número, (y en menor medida por la mucosa gástrica, la placenta y el músculo esquelético entre otros) lo que la convierte en un indicador de la disponibilidad de grasa corporal (10), es decir, en un estado de sensibilidad normal a la leptina, ésta actúa como un mediador lipostático, aumentando y disminuyendo el apetito y el gasto energético según las necesidades y el estado del organismo, de forma que, cuando el peso corporal se mantiene estable, los niveles circulantes de leptina no cambian y la ingesta se equilibra con el gasto energético. Sin embargo, cuando hay una disminución del tejido adiposo, los niveles circulantes de leptina se reducen y esto induce la ingesta y reduce el gasto energético. Por el contrario, si el tejido adiposo aumenta, los niveles circulantes de leptina se incrementan y esto ocasiona una disminución del apetito y un aumento del gasto energético, para intentar recuperar el equilibrio. Sin embargo, cuando esta situación persiste, puede dar lugar a un estado de obesidad en el que se produce resistencia a la leptina, es decir, ésta es incapaz de ejercer sus efectos anorexigénicos de una forma adecuada. Por

esto, el papel de la leptina es fundamental en la regulación de la ingesta y del peso corporal (11). De hecho, se ha demostrado que la deficiencia de leptina o de su receptor provoca obesidad tanto en animales como en humanos (12). Además, la disminución de la sensibilidad a la leptina en el cerebro conduce a una excesiva acumulación de grasa en órganos como el tejido adiposo, los músculos, el hígado y el páncreas, dando lugar a procesos de lipotoxicidad y lipoapoptosis (13). Por el contrario, se ha comprobado que si no existe resistencia a la leptina, su administración exógena a pacientes con deficiencia de la misma conduce a la reducción del peso corporal, al aumento de la oxidación de ácidos grasos, a la disminución de los niveles de glucosa en sangre y a la mejora de la sensibilidad del organismo a la insulina (14).

La leptina liberada principalmente por el tejido adiposo, circula por la sangre y atraviesa la barrera hematoencefálica para actuar a través de circuitos neuronales, donde ejerce sus acciones anorexigénicas a través de la modulación de los péptidos anorexigénicos y orexigénicos en el cerebro, para reducir el apetito, aumentar el gasto energético y aumentar la sensación de saciedad (15). Pero en individuos obesos se ha comprobado que a pesar de tener unos niveles circulantes de leptina muy altos, ésta es incapaz de mediar la pérdida de peso corporal, lo cual indica que en muchos obesos, la obesidad representa una forma de resistencia a la leptina, en la cual se produce una reducción de la habilidad de esta adipoquina circulante para suprimir el apetito, la ganancia de peso y para promover el gasto energético (16). Además, por otro lado también se le atribuye una acción inmunomoduladora, lo cual explicaría en parte la deficiente respuesta inmunológica que presentan los individuos desnutridos, que al tener un menor tejido adiposo presentan una menor producción y liberación de leptina (17).

La leptina dio paso al descubrimiento de otras adipoquinas, gracias a lo cual, en la actualidad el tejido adiposo es considerado un órgano endocrino (1). Además de la leptina, las adipoquinas (o también llamadas adipocitoquinas) más importantes que secreta el tejido adiposo son la adiponectina, la resistina, la angiotensina, las interleuquinas y el factor de necrosis tumoral, también conocido como TNFalfa. Estas adipoquinas son péptidos con actividad hormonal, que participan en la regulación de multitud de procesos metabólicos. Por esta razón, en la actualidad se cree que la asociación entre la obesidad y las enfermedades metabólicas y cardiovasculares depende en gran medida del correcto funcionamiento del tejido adiposo (18).

Tras la leptina, la adiponectina es la adipoquina más secretada por los adipocitos, y sólo la produce el tejido adiposo. Tiene funciones antidiabéticas y antiinflamatorias, por lo que tiene un efecto positivo a nivel metabólico y

cardiovascular (19) y a diferencia del resto de adipoquinas, a mayor cantidad de tejido adiposo, menor secreción de adiponectina, por esta razón las personas obesas tienen menos adiponectina. Además de tener efectos a nivel periférico, también ejerce un efecto a nivel hipotalámico en las regiones que controlan el apetito, por lo que se la considera un factor anorexigénico (20).

Otra de las adipoquinas secretadas por el tejido adiposo es la resistina, y al igual que la leptina, su producción aumenta en proporción al tejido adiposo, sin embargo, los adipocitos no son los únicos productores de resistina, ya que también es producida y secretada por los monocitos, las células beta pancreáticas y los miocitos, entre otras (21). La resistina tiene funciones endocrinas y está implicada en la resistencia a la insulina y en la respuesta inflamatoria, promoviendo la transcripción de citoquinas proinflamatorias y estimulando la síntesis de interleuquinas y TNFalfa, que son mediadores de inflamación. De hecho, se ha propuesto que esta adipoquina puede ser un nexo de unión entre la inflamación y la resistencia a la insulina, aunque aún hay mucha controversia en este sentido. En condiciones patológicas se ha detectado un aumento en su secreción en placas de ateroma, alteraciones articulares y enfermedad renal crónica (22).

Otro de los productos del tejido adiposo es la angiotensina, que se obtiene a partir de la conversión del angiotensinógeno, que es sintetizado y secretado por el tejido adiposo, y al igual que en el caso de la leptina y la resistina, su concentración aumenta con la obesidad. Esta hormona ejerce sus funciones fundamentalmente a nivel local, disminuyendo la adipogénesis y estimulando la hipertrofia adipocitaria (23), además de tener un efecto proinflamatorio y de provocar alteraciones en el metabolismo de los glúcidos y de los lípidos (23, 24).

En general, en condiciones normales, tanto las células adiposas como las preadiposas sintetizan citoquinas, (aunque las células preadiposas tienen un perfil secretor más inflamatorio que las células maduras), fundamentalmente de tipo inflamatorio (25). Dentro de estos factores inflamatorios secretados por el tejido adiposo destacan las interleuquinas y el factor de necrosis tumoral o TNFalfa, los cuales, a nivel local disminuyen la sensibilidad a la insulina y la inhibición de la adipogénesis (26) (27). Pero también se han identificado algunas antiinflamatorias, como la interleuquina 10 (28).

La mayoría de las adipoquinas pueden ser sintetizadas por todos los tipos de células del tejido adiposo: adipocitos, preadipocitos, células del sistema inmune, células endoteliales y fibroblastos (aunque algunas son producidas específicamente por un tipo de células). Gracias a todas ellas, la información sobre las reservas energéticas del organismo, el apetito, el gasto energético y

la sensibilidad a las señales hormonales se coordinan y se integran para que el tejido adiposo pueda colaborar con otros órganos, para mantener el equilibrio del organismo. Por eso, cuando esas señales se alteran, la comunicación entre los distintos órganos y tejidos no es adecuada, y aparecen los problemas que pueden dar lugar al desarrollo de patologías.

En ratones obesos con deleciones génicas específicas en los cuales no aumenta la infiltración de macrófagos se ha visto que no presentan alteraciones metabólicas propias de la obesidad (29), mientras que en ratones delgados en los que sí se produce infiltración de macrófagos en el tejido adiposo, sí aparecen las alteraciones metabólicas propias de los obesos (30). Esto pone de manifiesto el importante papel que juegan los macrófagos en la asociación entre la obesidad y las alteraciones metabólicas y cardiovasculares (21).

En los obesos el tejido adiposo está inflamado y puede volverse disfuncional, produciendo inflamación local y segregando de forma crónica cantidades elevadas de adipoquinas proinflamatorias, lo que genera una respuesta inflamatoria. Por esta razón, el tejido adiposo se ha considerado un nexo entre la inflamación y el metabolismo. Aunque estas señales inflamatorias no sólo se producen para contrarrestar el estado de inflamación causado por la obesidad, ya que se ha visto que también son necesarias para los procesos de adipogénesis, además, en algunos casos, la respuesta inflamatoria es una respuesta adaptativa necesaria para la expansión del tejido adiposo sano y el eficiente almacenamiento de los lípidos. Por otro lado, el tejido adiposo disfuncional es incapaz de generar nuevos adipocitos, su función endocrina se altera, y sufre lipólisis, lo que da lugar a una liberación descontrolada de ácidos grasos. Todo esto provoca que no pueda retirar glucosa ni lípidos de la sangre, lo que produce un daño local y sistémico, y resistencia a la insulina en los tejidos no adiposos. Estas alteraciones tendrán efecto a distinta extensión ya que el tejido adiposo tiene acción tanto endocrina, como paracrina y autocrina, es decir, sus productos de secreción pasan al torrente circulatorio y de ahí pueden ir a órganos distantes, pueden actuar sobre órganos adyacentes o incluso pueden tener efecto sobre su propio entorno (21), por lo cual el problema puede agravarse seriamente.

El tejido adiposo es, por tanto, un órgano dinámico involucrado en muchos procesos metabólicos y fisiológicos, el cual secreta una serie de adipoquinas que actúan de forma local (autocrina/paracrina) y de forma sistémica (endocrina). Además, muchos estudios han mostrado que el tejido adiposo no es uniforme ya que su capacidad de secretar adipoquinas y la composición y abundancia de éstas varía según la localización corporal (31). Por tanto, lo más importante es destacar que el tejido adiposo debe mantenerse funcional,

ya que se ha visto que sujetos obesos con un tejido adiposo funcional no manifiestan las alteraciones metabólicas propias de la obesidad. Mientras que, cuando el tejido adiposo sufre una excesiva acumulación de grasa, un cambio en el perfil secretor, hipertrofia e inflamación, puede volverse disfuncional y, en consecuencia, su comunicación con otros órganos y tejidos del organismo estará alterada, lo cual puede contribuir a la aparición y desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas.

Con este trabajo se ha pretendido mostrar una visión más realista del papel que juega el tejido adiposo en el organismo y, por tanto, entender que ni el exceso ni la deficiencia de tejido adiposo son saludables. De hecho, esa es la paradoja del tejido adiposo: “tanto su exceso como su carencia conducen a las mismas alteraciones metabólicas”.

Los estudios sobre el tejido adiposo y sus características y funciones, van a continuar muy activos, ya que además de su relación con las mencionadas alteraciones metabólicas también se está estudiando su vínculo con el cáncer, debido a que el tejido adiposo genera un microambiente óptimo para su desarrollo debido a que es un almacén de energía, generador de ácidos grasos libres y productor de citoquinas proinflamatorias y factores proangiogénicos, lo cual facilita el desarrollo de neoplasias y sus metástasis (32).

## REFERENCIAS

1. Ferris WF, Crowther NJ. Once fat was fat and that was that: Our changing perspectives on adipose tissue. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2011;22(3):147-54.
2. Caputo T, Gilardi F, Desvergne B. From chronic overnutrition to metaflammation and insulin resistance: Adipose tissue and liver contributions. *FEBS letters*. 2017;591(19):3061-88.
3. Lempradl A, Pospisilik JA, Penninger JM. Exploring the emerging complexity in transcriptional regulation of energy homeostasis. *Nature Reviews Genetics*. 2015;16(11):665-81.
4. Lempradl A, Pospisilik JA, Penninger JM. Exploring the emerging complexity in transcriptional regulation of energy homeostasis. *Nature Reviews Genetics*. 2015;16(11):665.
5. Kim J-Y, Van De Wall E, Laplante M, Azzara A, Trujillo ME, Hofmann SM, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(9):2621.
6. Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000;404(6778):661-71.

7. Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: Homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*. 2002;36(2):199-211.
8. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*. 1953;140(901):578-92.
9. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1995;374(6521):479.
10. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Löllmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: Evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nature Medicine*. 1995;1(12):1311-4.
11. Leibel RL. The role of leptin in the control of body weight. *Nutrition reviews*. 2002;60(s10).
12. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(3):237-47.
13. Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2003;144(12):5159-65.
14. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(12):879-84.
15. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;98(5):1101.
16. Münzberg H, Flier JS, Bjørnbæk C. Region-specific leptin resistance within the hypothalamus of diet-induced obese mice. *Endocrinology*. 2004;145(11):4880-9.
17. Juge-Aubry CE, Meier CA. Immunomodulatory actions of leptin. *Molecular and cellular endocrinology*. 2002;194(1-2):1-7.
18. De Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: Obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clinical Chemistry*. 2008;54(6):945-55.
19. Hui X, Lam KS, Vanhoutte PM, Xu A. Adiponectin and cardiovascular health: an update. *British journal of pharmacology*. 2012;165(3):574-90.
20. Coope A, Milanski M, Araújo EP, Tambascia M, Saad MJ, Geloneze B, et al. AdipoR1 mediates the anorexigenic and insulin/leptin-like actions of adiponectin in the hypothalamus. *FEBS letters*. 2008;582(10):1471-6.

21. Marcela RJ. Características biológicas del tejido adiposo: el adipocito como célula endocrina. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2012;23(2):136-44.
22. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *British journal of pharmacology*. 2012;165(3):622-32.
23. Yvan-Charvet L, Quignard-Boulangé A. Role of adipose tissue renin-angiotensin system in metabolic and inflammatory diseases associated with obesity. *Kidney international*. 2011;79(2):162-8.
24. Iwai M, Horiuchi M. Role of renin-angiotensin system in adipose tissue dysfunction. *Hypertension Research*. 2009;32(6):425.
25. Mack I, BelAiba RS, Djordjevic T, Görlach A, Hauner H, Bader BL. Functional analyses reveal the greater potency of preadipocytes compared with adipocytes as endothelial cell activator under normoxia, hypoxia, and TNF $\alpha$  exposure. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2009;297(3):E735-E48.
26. Lacasa D, Taleb S, Keophiphath M, Miranville A, Clement K. Macrophage-secreted factors impair human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes. *Endocrinology*. 2007;148(2):868-77.
27. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(11):4854-8.
28. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*. 2004;145(5):2273-82.
29. Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(1):115.
30. Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Goforth MH, Morel CR, Subramanian V, Mukundan L, et al. Macrophage-specific PPAR $\gamma$  controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature*. 2007;447(7148):1116-20.
31. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci*. 2013; 9 (2): 191-200.
32. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer [mdash] mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(8):455-65.