

III Reunión Nacional de Carotenoides y I Reunión Hispano-Portuguesa de Carotenoides

Programación temprana de la remodelación del tejido adiposo y de su capacidad termogénica por vitamina A como posible estrategia anti-obesidad

Joan Ribot^{1,2,3}, M. Luisa Bonet^{1,2,3}

1- Laboratory of Molecular Biology, Nutrition and Biotechnology (Group of Nutrigenomics, Biomarkers and Risk Evaluation-NuBE), University of the Balearic Islands (UIB), 07122 Palma, Spain.

2- Health Research Institute of the Balearic Islands (IdISBa), 07120 Palma, Spain.

3- CIBER of Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain.

Las primeras etapas de la vida, especialmente el período que va desde la concepción hasta los dos años de vida, son cruciales para la configuración de la salud metabólica y el riesgo de obesidad en la edad adulta. El tejido adiposo (TA) desempeña un papel crucial en la regulación de la homeostasis energética y el metabolismo. El TA marrón y la marronización del TA blanco son estrategias prometedoras para combatir el aumento de peso. La evidencia acumulada en modelos animales indica que la vitamina A (VA) durante las etapas prenatales y postnatales tempranas puede influir en el desarrollo y la función del TA, afectando a la probabilidad de padecer obesidad en etapas posteriores de la vida.

En general, estos estudios muestran que la suplementación con VA durante la etapa postnatal temprana puede favorecer la hiperplasia de los adipocitos, tal vez como consecuencia de la inhibición de la diferenciación de células adiposas por mecanismos epigenéticos. Este efecto es interesante ya que la hiperplasia de los adipocitos tiene un impacto protector en la disfunción metabólica inducida por la ingesta calórica excesiva. Un número insuficiente de adipocitos favorece la hipertrofia de los mismos, la hipoxia y la inflamación, una causa clave de la disfunción metabólica. Más aún, estudios recientes indican que la suplementación con VA en etapas tempranas de la vida puede mejorar la mala programación causada por una dieta materna inadecuada.

Además, el momento de la suplementación con VA durante el desarrollo puede condicionar críticamente las consecuencias sobre la adiposidad de la descendencia. En estudios pre-clínicos, la suplementación con VA promueve la hiperplasia del AT en la descendencia cuando se administra a madres gestantes y lactantes, solo durante la gestación, o directamente a animales lactantes o recientemente destetados, aunque no necesariamente por los mismos mecanismos. Mientras que la estimulación de la adipogénesis marrón/beige aparentemente requiere la suplementación con VA durante la vida fetal; cabe señalar que, en ratones, muchas células adquieren el compromiso de adipocitos marrones/beige durante la vida fetal.

Se considera generalmente que los carotenoides provitamina A, como el β -caroteno, tienen menor toxicidad y teratogenicidad que la VA preformada y, por lo tanto, pueden representar una forma más segura de provisión de VA. Se sabe poco sobre la actividad de programación metabólica del β -caroteno. Lo que parece claro a partir de los estudios existentes es que la suplementación con VA preformada o β -caroteno en las primeras etapas de la vida puede conllevar diferentes resultados en lo que respecta a la programación de la adiposidad; el β -caroteno no solo es un precursor de la VA, tiene efectos independientes de la VA y puede metabolizarse a otros apocarotenoides aparte de los retinoides VA.

Conocer los mecanismos moleculares a través de los cuales micronutrientes y compuestos bioactivos afectan la remodelación del AT y su capacidad termogénica en etapas tempranas del desarrollo abre nuevas vías para establecer una estrategia factible y eficaz para combatir la obesidad y los trastornos metabólicos asociados en la descendencia.

Financiación: La investigación sobre nutrición en la primera infancia y programación metabólica en el laboratorio de los autores cuenta con el apoyo de los proyectos PGC2018-097436-B-I00 y PID2022-138140NB-I00 del MCIN/AEI/10.13039/501100011033 y “ERDF A way of making Europe”. El grupo es miembro de la Red española de Carotenoides (RED2022-134577-T) financiada por MCIN/AEI/10.13039/501100011033 y “ERDF A way of making Europe”.

Palabras clave: Programación metabólica, Vitamina A, betacaroteno, Tejido adiposo blanco, Tejido adiposo marrón

III Reunión Nacional de Carotenoides y I Reunión Hispano-Portuguesa de Carotenoides

Early life programming of adipose tissue remodeling and browning capacity by Vitamin A as a potential anti-obesity strategy

Joan Ribot^{1,2,3}, M. Luisa Bonet^{1,2,3}

1- Laboratory of Molecular Biology, Nutrition and Biotechnology (Group of Nutrigenomics, Biomarkers and Risk Evaluation-NuBE), University of the Balearic Islands (UIB), 07122 Palma, Spain.

2- Health Research Institute of the Balearic Islands (IdISBa), 07120 Palma, Spain.

3- CIBER of Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain.

The early stages of life, especially the period from conception to two years, are crucial for shaping metabolic health and the risk of obesity in adulthood. Adipose tissue (AT) plays a crucial role in regulating energy homeostasis and metabolism, and brown AT and the browning of white AT are promising targets for combating weight gain. Evidence in animal models indicates that Vitamin A (VA) during prenatal and early postnatal stages can influence the development and function of AT, affecting the likelihood of obesity later on.

Overall, these studies show that VA supplementation in early postnatal life can favor adipocyte hyperplasia, perhaps as a consequence of inhibiting the differentiation of fully mature adipose cells by epigenetic mechanisms. This effect is interesting since adipocyte hyperplasia has a protective impact on metabolic dysfunction induced by excessive caloric intake. An insufficient number of adipocytes favors adipocyte hypertrophy, hypoxia, and inflammation, a key cause of metabolic dysfunction. Moreover, recent studies indicate that VA supplementation in early life may ameliorate malprogramming caused by an inadequate maternal diet.

In addition, the timing of VA supplementation during development may critically condition the consequences on offspring adiposity. VA supplementation promotes AT hyperplasia in the offspring when administered to pregnant and lactating dams, during pregnancy only, or directly to suckling or recently weaned animals, albeit not necessarily by the same mechanisms, while the stimulation of beige/brown adipogenesis apparently requires VA supplementation during fetal life; it is worth noting that in mice, many cells acquire the commitment to brown/beige adipocytes during fetal life.

Provitamin A carotenoids, such as β -carotene, are generally considered to have lower toxicity and teratogenicity than preformed VA and may, therefore, represent a safer form of VA provision. Little is known about the eventual metabolic programming effects of β -carotene. What seems clear from different studies, is that supplementing preformed VA or β -carotene in early life may entail different outcomes regarding adiposity programming; β -carotene is not only a precursor to VA, it has VA-independent effects and can be metabolized to other apocarotenoids besides the VA retinoids.

Insights into the molecular mechanisms by which micronutrients and bioactive compounds influence AT remodeling and browning capacity at early life stages open up novel avenues towards feasible and effective strategies for combating obesity and associated metabolic disorders.

Funding: Research on early life nutrition and metabolic programming in the authors' laboratory is supported by projects PGC2018-097436-B-I00 and PID2022-138140NB-I00 of the MCIN/AEI/10.13039/501100011033 and "ERDF A way of making Europe". The Research Group is a member of the research network Red española de Carotenoides (RED2022-134577-T) funded by MCIN/AEI/10.13039/501100011033 and by "ERDF A way of making Europe".

Keywords: Metabolic programming, Vitamin A, Carotenoids, White Adipose tissue, Brown adipose tissue