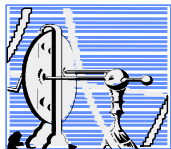


UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Christina Nogueira Aragão

**EFEITOS DO HIPO- E DO HIPERTIREOIDISMO
EXPERIMENTAL NA CONCENTRAÇÃO SÉRICA
DE ADIPONECTINA**



**Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho
Centro de Ciências da Saúde
Universidade Federal do Rio de Janeiro**

Rio de Janeiro
2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Christina Nogueira Aragão

**EFEITOS DO HIPO- E DO HIPERTIREOIDISMO
EXPERIMENTAL NA CONCENTRAÇÃO SÉRICA
DE ADIPONECTINA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Doutor em Ciências Biológicas (Fisiologia).

Orientadoras: Dra. Carmen Cabanelas Pazos de Moura
Dra. Tânia Maria Ortiga Carvalho

Rio de Janeiro
2007

FICHA CATALOGRÁFICA

----- Aragão, Christina Nogueira.

Efeitos do hipo- e do hipertireoidismo experimentais na concentração sérica de adiponectina / Christina Nogueira Aragão. Rio de Janeiro: UFRJ; IBCCF; 2007.

XXXXX

Dissertação (Doutorado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, 2007.

Orientadoras: Carmen Cabanelas Pazos de Moura e Tânia Maria Ortiga Carvalho

XXXXX
XXXXX
XXXXX
XXXXX
XXXXX
XXXXX

CDD: -----

Christina Nogueira Aragão

**EFEITOS DO HIPO- E DO HIPERTIREOIDISMO
EXPERIMENTAL NA CONCENTRAÇÃO SÉRICA
DE ADIPONECTINA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Doutor em Ciências Biológicas (Fisiologia).

Rio de Janeiro, maio de 2007.

Prof Dr

Prof Dr

Prof Dr

Prof Dr

Prof Dr

DEDICATÓRIA

A **Milk**, companheiro de infindáveis horas à frente do computador, que faleceu no dia seguinte à conclusão da tese.

AGRADECIMENTOS

A Deus, antes de tudo.

À minha mãe, sem o apoio da qual seria impossível ter feito esse curso, pelo carinho e pela imensa ajuda com meus filhos.

Aos meus filhos amados, Felipe, Juliana e Pedro, que deixaram muitas vezes de ter momentos de lazer, para me apoiarem (às vezes a contragosto...) nesta empreitada.

À minha orientadora Carmen, muito querida, por toda sua infinita paciência para comigo e, antes de tudo, por seus ensinamentos.

À minha co-orientadora Tânia, uma presença marcante, pela sua firmeza como pessoa e seu conhecimento.

A Karen, pelo apoio, por tudo o que eu aprendi de bancada e pelas risadas sem fim.

A Adriana, companheira, que também me ensinou muito no dia-a-dia do laboratório.

A Luana, que além de “crânio”, é uma companhia muito divertida e me ajudou muitíssimo.

Aos demais amigos do Laboratório de Endocrinologia Molecular, Marco Aurélio, Gabi, Letícia, Diana, Aline, Norma, Ricardo, Flávio e outros, pelos bons momentos e pelo trabalho em equipe, que é sempre muito proveitoso.

À Dra Doris que, sem dúvida, também foi uma pessoa marcante pra mim, um exemplo, nessa fase da minha vida de aluna da UFRJ.

A todos que compartilharam desse período tão rico, comigo, muito obrigada!

RESUMO

ARAGÃO, Christina Nogueira. Efeitos do hipo- e do hipertireoidismo experimental na concentração sérica de adiponectina. Rio de Janeiro, 2007. Dissertação – Doutorado em Ciências Biológicas (Fisiologia) – Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2007.

A adiponectina, hormônio produzido pelos adipócitos, tem sido relacionada à redução de peso corporal em função do aumento da termogênese e da oxidação de lipídios. Efeitos semelhantes são observados por ação dos hormônios tireoideanos. Neste estudo, investigou-se até que ponto o hipotireoidismo e o hipertireoidismo experimental, em ratos, ocasionam variações na adiponectina sérica. Em animais adultos, o hipotireoidismo foi induzido a partir do tratamento com metimazol 0,03%, na água de beber, por 28 dias; e o hipertireoidismo foi obtido através de injeções subcutâneas de T₄ (50µg/100g PC) por 10 ou 12 dias. A adiponectina sérica dos hipertireoideos apresentou-se 3,2 vezes mais elevada em relação ao grupo eutireoideo ($P<0,001$); enquanto que a adiponectina dos hipotireoideos tendeu à redução (38%), apesar de este resultado não ter sido estatisticamente significativo. Houve correlação positiva entre adiponectina sérica e T₄ ($r= 0,81$; $P<0,001$) e T₃ ($r = 0,68$; $P=0,03$) totais, e negativa entre adiponectina e TSH ($r= -0,62$; $P=0,015$). Observou-se, também, correlação negativa entre adiponectina e massa de tecido adiposo branco total (soma dos tecidos inguinal, epididimal e retroperitoneal; $r= -0,43$; $P=0,032$), com redução de 40,5% no hipertireoidismo ($P<0,01$); além de associação positiva entre adiponectina sérica e massa de tecido adiposo marrom ($r= 0,43$, $P=0,03$). O ganho de peso corporal, entretanto, encontrou-se reduzido em ambos os grupos. O ganho de peso do grupo hipotireoideo apresentou redução significativa de 14% ($P<0,01$); enquanto que o tecido adiposo marrom do grupo hipertireoideo apresentou aumento de 70% em relação ao grupo controle ($P<0,001$). Apesar de estudos sugerirem um efeito sensibilizador da adiponectina sobre a insulina, em outro grupo experimental de ratos hipertireoideos obtidos com o mesmo tratamento, não foram observadas variações estatisticamente significativas na insulina sérica basal, na concentração sanguínea de glicose, nem na tolerância à glicose, quando comparados com ratos eutireoideos; com exceção do ligeiro aumento da glicose sanguínea observado aos 120 minutos após administração intraperitoneal de glicose ($P<0,05$). Portanto, constatou-se que, enquanto o hipotireoidismo não ocasionou alteração significativa na adiponectina, o hipertireoidismo experimental acarretou importante aumento da concentração sérica de adiponectina, efeito cuja relevância biológica é ainda desconhecida.

ABSTRACT

ARAGÃO, Christina Nogueira. Efeitos do hipo- e do hipertireoidismo experimental na concentração sérica de adiponectina. Rio de Janeiro, 2007. Dissertação – Doutorado em Ciências Biológicas (Fisiologia) – Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2007.

Adiponectin, an adipocyte-derived hormone, has been shown to decrease body weight by increasing thermogenesis and lipid oxidation. Thyroid hormones have similar effects. Here we investigated if experimental hypothyroidism and hyperthyroidism in rats would induce changes in serum adiponectin. Adult rats became hypothyroid by treatment with methimazole 0.03%, in the drinking water for 28 days or hyperthyroid by T₄ injections (50 µg/100g body weight, sc.) for 10 or 12 days. Serum adiponectin of hyperthyroid rats was 3.2-fold higher than euthyroid ones ($P < 0.001$) while in hypothyroid this tended to be lower (38%), but without statistical significance. Serum adiponectin had a positive correlation with serum T₄ ($r=0.81$; $P < 0.001$) and T₃ ($r = 0.68$, $P = 0.03$), and a negative correlation with serum TSH ($r = -0.62$, $P = 0.015$). In addition, there was a negative correlation between serum adiponectin and total white adipose mass (sum of inguinal, epididimal and retroperitoneal depots; $r = -0.43$; $P = 0.032$), which was reduced by 40.5% in hyperthyroid rats ($P < 0.01$), but not in hypothyroid animals. A positive association between serum adiponectin and brown adipose tissue mass was found ($r = 0.43$, $P = 0.03$), but not with body weight gain, which was reduced in both hypo- and hyperthyroid groups. Body weight gain of hypothyroid animals showed significant reduction of 14% ($P < 0.01$); while brown adipose tissue of hyperthyroid group showed 70% increase in relation to control group ($P < 0.001$). Adiponectin has been reported to have insulin-sensitizer effect. However, on a second experimental group of hyperthyroid rats obtained with the same treatment, higher serum adiponectin was not accompanied by statistically different changes in basal serum insulin, blood glucose concentrations or glucose tolerance test as compared to euthyroid rats, except for a slight increase in blood glucose at 120 minutes after glucose intraperitoneal administration ($P < 0.05$). Therefore, experimental hypothyroidism did not change significantly serum adiponectin, while hyperthyroidism induced an important elevation in the serum hormone concentration, with still unknown biological significance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura primária da adiponectina.	34
Figura 2 – Principais formas da adiponectina presentes na corrente sanguínea: (A) trímero, de baixo peso molecular; (B) hexâmero, de médio peso molecular; (C) multímero, de alto peso molecular. SS - ponte dissulfito.	37
Figura 3 – Primeiro protocolo experimental.	65
Figura 4 – Segundo protocolo experimental.	66
Figura 5 – (A) Massa corporal (peso) após tratamento (B) massa de tecido adiposo branco (inguinal + epididimal + retroperitoneal) e (C) massa de tecido adiposo marrom de ratos normais eutireoideos (EU), de ratos tratados com metimazol (hipotireoideos: HIPO), e de ratos tratados com T ₄ (50 µg/100g PC/10 dias) (hipertireoideos: HIPER). Os resultados foram expressos como MÉDIA ± EPM. ** <i>P</i> < 0,01 vs eutireoideos; # <i>P</i> < 0,001; * <i>P</i> < 0,01.	72
Figura 6 – Massa dos depósitos de gordura (A) epididimal, (B) retroperitoneal e (C) inguinal de ratos normais eutireoideos (EU), de ratos tratados com metimazol (hipotireoideos: HIPO), e de ratos tratados com T ₄ (50 µg/100g PC/10 dias) (hipertireoideos: HIPER). Resultados expressos como MÉDIA ± EPM. # <i>P</i> < 0,01 * <i>P</i> < 0,05.	74
Figura 7 – Adiponectina sérica de ratos normais eutireoideos (EU), de ratos tratados com metimazol (hipotireoideos: HIPO) e de ratos tratados com T ₄ (50µg/100g PC/10 dias) (hipertireoideos: HIPER). Resultados expressos como MÉDIA ± EPM. * <i>P</i> < 0,001.	76
Figura 8 – Relação entre adiponectina sérica e: (A) T ₄ total sérico de ratos eutireoideos e hipertireoideos; (B) T ₃ total sérico de ratos eutireoideos e hipertireoideos; e (C) TSH sérico de ratos eutireoideos e hipotireoideos.	77
Figura 9 – Relação entre adiponectina sérica e: (A) massa de tecido adiposo branco (soma dos depósitos de gordura inguinal, epididimal e retroperitoneal); (B) massa de tecido adiposo marrom; e (C) massa corporal de ratos eutireoideos, hipotireoideos e hipertireoideos.	78
Figura 10 – Teste de tolerância à glicose em ratos eutireoideos (linha contínua), e em ratos previamente tratados com T ₄ (50µg/100g PC/ 10 dias), hipertireoideos (linha tracejada). Os ratos, em jejum, receberam uma única injeção intraperitoneal de glicose (1g/kg PC). A dosagem da glicose (sangue coletado da cauda dos animais) foi realizada utilizando-se um glucômetro. * <i>P</i> < 0,05.	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Regulação da adiponectina. 51

Tabela 2 – Características gerais de ratos eutireoideos, ratos tratados com metimazol (hipotireoideos) e ratos tratados com T₄ (50µg/ 100g PC/ 10 dias) (hipertireoideos). 71

Tabela 3 – Características gerais de ratos eutireoideos e ratos tratados com T₄ (50µg/ 100g PC/ 12dias) (hipertireoideos). 80

Tabela 4 – Glicose sangüínea e insulina sérica de ratos eutireoideos em jejum e ratos tratados com T₄ (50µg/ 100g PC/ 12dias), hipertireoideos, em jejum. 81

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- α -MSH – hormônio alfa-estimulador de melanócitos
- ACC – acetil coenzima A carboxilase
- Acrp30 – *adipocyte complement-related protein of 30 k-Da*
- AdipoR1; AdipoR2 – receptores de adiponectina
- AMPc – adenosina monofosfato cíclico
- AMPK – AMP quinase; proteína quinase ativada por adenosina monofosfato
- apM1 – *adipose Most abundant gene transcript 1*
- APPL1 – *adaptor protein containing pleckstrin homology domain, phosphotyrosine-binding domain, and leucine zipper motif*
- ATP – trifosfato de adenosina
- C1q – fator complemento
- cDNA – DNA complementar
- CETP – proteína de transferência do éster de colesterol
- D1 e D2 – iodotironina desidases tipos I e II
- DNA – ácido desoxirribonucléico
- EPM – erro padrão da média
- G6Pase – glicose-6-fosfatase
- gAcrp30 – fração globular da adiponectina
- GBP28 – *gelatin binding protein of 28 k-Da*
- GLUT – transportador de glicose
- HDL – lipoproteína de alta densidade
- HIV – vírus da imunodeficiência humana
- HOMA-IR - *homeostasis model assessment of insulin resistance*
- ICV – intracerebroventricular
- IL-6 – interleucina-6
- IMC – índice de massa corporal
- kcal – quilocaloria(s)
- kDa – quilodáltons
- LDL – lipoproteína de baixa densidade

Malonil-CoA – malonil coenzima A
MAPK – *mitogen-activated protein kinase*
NCoR – *nuclear receptor corepressor*
NF- κ B – fator nuclear (de transcrição) kappa-B
NPV – núcleo paraventricular do hipotálamo
NPY – neuropeptídeo Y
PC – peso corporal
PEPCK – fosfoenolpiruvato carboxiquinase
PPAR α – receptor ativado por proliferadores de peroxissoma alfa
PPAR γ – receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama
RNAm – ácido ribonucleico mensageiro
rT₃ – T₃ reverso; 3,3',5'-triodotironina
SMRT – *silencing mediator of TR and retinoic acid receptor*
SC – subcutâneo
SNS – Sistema Nervoso Simpático
T₃ – 3,5,3'-triodotironina
T₄ – tiroxina; 3,5,3',5'-tetraiodotironina
TAB – tecido adiposo branco
TAM – tecido adiposo marrom
TBG – globulina ligadora de tiroxina
TBPA – transtiretina; pré-albumina ligadora de tiroxina
TNF- α – TNF-alfa; fator de necrose tumoral-alfa
TR – receptor de hormônios tireoideanos: TR α (alfa); TR β (beta)
TRE – elemento responsivo a hormônio tireoideano
TRH – hormônio liberador de tireotrofina
TRHR – receptor de hormônio liberador de tireotrofina
TSH – tireotrofina; hormônio estimulador da tireóide
TSHR – receptor de tireotrofina
TZD – tiazolidinediona
UCP – proteína desacopladora
VLDL – lipoproteína de densidade muito baixa
VO₂ – volume de oxigênio; consumo de oxigênio

SUMÁRIO

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	ix
1. INTRODUÇÃO	13
1.1 HORMÔNIOS TIREOIDEANOS.....	15
1.1.1 Eixo hipotálamo-hipófise-tireóide	15
1.1.2 Mecanismos de ação dos hormônios tireoideanos	17
1.1.3 Efeitos biológicos dos hormônios tireoideanos	18
1.2 HORMÔNIOS DO TECIDO ADIPOSEO	26
1.2.1 Leptina	27
1.2.2 Interações da leptina com os hormônios tireoideanos	29
1.2.2.1 Regulação do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide pela leptina	29
1.2.2.2 Regulação da leptina pelos hormônios tireoideanos.....	32
1.3 ADIPONECTINA	33
1.3.1 Estrutura e produção: síntese e secreção	33
1.3.2 Transporte, receptores e sinalização intracelular.	36
1.3.3 Ações da adiponectina	40
1.3.3.1 Metabolismo da glicose.....	41
1.3.3.2 Metabolismo de lipídios	44
1.3.3.3 Sistema cardiovascular	48
1.3.3.4 Metabolismo energético	50
1.3.4 Regulação da produção de adiponectina	51
1.3.4.1 Regulação da adiponectina pelos hormônios tireoideanos	59
1.4 JUSTIFICATIVA.....	61

2.	OBJETIVOS	63
2.1	OBJETIVO GERAL.....	63
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	63
3.	MATERIAL E MÉTODOS	64
3.1	ANIMAIS	64
3.2	PROTOSCOLOS EXPERIMENTAIS	65
3.2.1	Efeitos do hipo- e do hipertireoidismo sobre a adiponectina sérica	65
3.2.2	Efeito do hipertireoidismo sobre a tolerância à glicose	66
3.2.3	Dosagens hormonais	67
3.2.4	Análise estatística	68
4.	RESULTADOS	70
5.	DISCUSSÃO	83
6.	CONCLUSÕES	92
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	93
8.	ANEXO: TRABALHO PUBLICADO	129

1 INTRODUÇÃO

Os hormônios tireoideanos são importantes no crescimento e na diferenciação celular, na regulação do metabolismo energético e no funcionamento adequado de basicamente todos os tecidos do organismo. A produção dos hormônios tireoideanos tiroxina (T_4) e triiodotironina (T_3) é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireóide, enquanto que a atividade biológica hormonal é influenciada principalmente por enzimas ativadoras/inativadoras, as desidases, e por proteínas transportadoras de hormônios tireoideanos (Peeters et al., 2006).

No tecido adiposo ocorrem síntese e secreção de adipocitocinas, proteínas envolvidas na regulação de diversos processos biológicos relacionados à homeostase metabólica. Dentre tais hormônios, de relevante importância, estão a adiponectina e a leptina (Tsao et al., 2002).

A concentração sérica de leptina tem correlação com o índice de massa corporal (IMC) e com a massa total de gordura do organismo (Frühbeck, 2006), estando relacionada com as reservas de energia do corpo: na alimentação excessiva e na obesidade, encontra-se aumentada (Flier, 1998), enquanto no indivíduo em dieta hipocalórica crônica, encontra-se diminuída (Wolfe et al., 2004). A leptina atua principalmente no sistema nervoso central, exercendo efeito anorexígeno e estimulante do gasto energético (Escobar-Morreale et al., 1997).

A adiponectina está relacionada aos mecanismos homeostáticos que regulam peso corporal e metabolismo energético, apresentando importantes efeitos metabólicos tais como estimulação da oxidação de ácidos graxos, redução da gliconeogênese e aumento da termogênese (Fruebis et al., 2001; Tomas et al., 2002; Yamauchi et al., 2002; Qi et al., 2004). A partir de estudos epidemiológicos e experimentais observou-se que a deficiência de

adiponectina esteve relacionada à obesidade e à resistência à insulina (Yamauchi et al., 2002; Vasseur et al., 2003; Matsuzawa et al., 2004). Camundongos *knockout* para o gene da adiponectina desenvolvem resistência à insulina, intolerância à glicose, dislipidemia, suscetibilidade a alterações vasculares e aterosclerose (Kubota et al., 2002; Maeda et al., 2002; Matsuda et al., 2002): características também presentes na Síndrome Metabólica (anteriormente denominada "síndrome X" ou "síndrome de resistência à insulina") em seres humanos (Matsuzawa et al., 2004; Saad et al., 2006).

A administração de adiponectina, em camundongos *agouti yellow* (*Ay/a*) obesos (Masaki et al., 2003), camundongos *knockout* para o gene da adiponectina (Maeda et al., 2002), camundongos lipoatróficos e camundongos *db/db* obesos e diabéticos (Yamauchi et al., 2001), ocasiona diminuição do peso corporal, redução da glicemia e diminuição da resistência à insulina.

Disfunções tireoideanas também estão associadas a alterações na massa corporal, no metabolismo do tecido adiposo e hepático, e na termogênese. Os estudos clínicos que avaliaram concentrações séricas de adiponectina em pacientes hipo- e hipertireoideos não são conclusivos: em alguns estudos em humanos foram descritos níveis elevados de adiponectina em pacientes hipertireoideos (Yaturu et al., 2004; Saito et al., 2005); enquanto em outros não foi observada relação entre alterações da função tireoideana e adiponectina sérica (Iglesias et al., 2003; Santini et al., 2004). No entanto, como a maioria das disfunções tireoideanas estudadas era de doenças auto-imunes, existe a possibilidade de as alterações da adiponectina haverem ocorrido devido a fatores não relacionados diretamente ao estado tireoideano. Em indivíduos saudáveis, a concentração sérica de T_4 foi considerada uma variável de predição da concentração plasmática de adiponectina (Fernández-Real et al., 2003), o que sugere que o hormônio tireoideano pode ser um dos reguladores da secreção de adiponectina. O objetivo do

presente estudo é avaliar, em modelo animal, a influência do *status* tireoideano sobre a modulação da produção de adiponectina.

1.1 HORMÔNIOS TIREOIDEANOS

A tireóide é uma importante glândula do organismo, cujas principais células – denominadas tireócitos – são responsáveis pela síntese e secreção dos hormônios tireoideanos T_4 , T_3 e rT_3 , derivados iodados do aminoácido tirosina (Griffin, 2000). Embora a maior parte da produção da tireóide corresponda ao T_4 (Genuth, 2000), o T_3 apresenta atividade biológica muito maior do que o T_4 sendo, portanto, responsável pela maioria das ações no organismo (Nunes, 2003). A conversão de T_4 a T_3 ocorre em vários tecidos e é catalisada pelas enzimas desidase tipo I (D1) e tipo II (D2) (Nunes, 2003).

Na corrente sanguínea, a maioria dos hormônios tireoideanos encontra-se ligada às proteínas plasmáticas, principalmente à globulina ligadora de tiroxina (TBG), à pré-albumina ligadora de tiroxina (TBPA) (também denominada transtiretina), e à albumina. No soro humano, em condições normais, apenas cerca de 0,03% do T_4 e de 0,3% do T_3 estão na forma livre (Bianco & Kimura, 1999).

1.1.1 Eixo hipotálamo-hipófise-tireóide

A síntese e a secreção dos hormônios tireoideanos são reguladas principalmente pelo TSH e pela disponibilidade de iodeto no organismo que, por sua vez, é função da ingestão de iodo pelo indivíduo (Scalon, 2001).

O TSH, também denominado tireotrofina, é uma glicoproteína de cerca de 29kDa, produzida e secretada pelos tireotrofos da adeno-hipófise, e composta por duas subunidades:

alfa e beta. A subunidade alfa apresenta a mesma seqüência de aminoácidos da subunidade alfa das gonadotrofinas, enquanto a subunidade beta do TSH é estruturalmente singular, sendo responsável pela especificidade biológica e imunológica do hormônio (Nunes, 1999; Ojeda & McCann, 2000). O hormônio estimulador da tireóide atua através de ligações com receptores localizados na membrana plasmática de tireócitos (TSHR), estimulando etapas da síntese e secreção de hormônios tireoideanos: o TSH estimula a expressão de proteínas envolvidas na síntese de T_3 e T_4 , aumenta a atividade da célula tireoideana e estimula a secreção hormonal (Nunes, 2003).

A síntese e a secreção de TSH, por sua vez, são reguladas negativamente pelos hormônios tireoideanos – estabelecendo um mecanismo de retroalimentação negativa – e positivamente pelo TRH (hormônio liberador de tireotrofina) (Flier et al., 2000). O principal hormônio tireoideano envolvido neste mecanismo é o T_3 : tanto o T_3 sérico, quanto o T_3 gerado a partir da conversão do T_4 pela enzima D2 presente na adeno-hipófise (Bianco & Kim, 2006). Os hormônios tireoideanos ocasionam diminuição do número de receptores de TRH (TRHR) presentes nos tireotrofos, além de inibirem a expressão do RNAm codificador das subunidades alfa e beta do TSH (Chin et al., 1985; Gurr & Kourides, 1985; Ojeda & McCann, 2000).

O TRH é um tripeptídeo (piroglutamil-histidil-prolinamida) proveniente da clivagem pós-traducional de uma molécula precursora denominada pró-TRH, sendo ambos encontrados no corpo celular de neurônios do núcleo paraventricular (NPV) do hipotálamo (Scalon, 2001). A partir de sua liberação no sistema porta hipotalâmico-hipofisário, localizado na eminência média, o TRH atinge a adeno-hipófise e se liga a receptores localizados na membrana plasmática dos tireotrofos, estimulando-os (Nunes, 2003).

A atividade dos neurônios que sintetizam TRH é regulada negativamente pelos hormônios tireoideanos através de mecanismo de retroalimentação negativa: eles inibem tanto a transcrição do gene codificador para TRH, quanto sua secreção hormonal (Segerson et al., 1987; Hollenberg et al., 1995). Em ratos e camundongos, ocorreu redução da expressão do RNAm do pró-TRH no NPV do hipotálamo em função da administração local de T₃ (Dyess et al., 1988; Abel et al., 2001).

1.1.2 Mecanismos de ação dos hormônios tireoideanos

Os hormônios tireoideanos exercem seus efeitos fisiológicos basicamente através da ligação com receptores nucleares específicos, TRs, regulando a transcrição gênica; sendo que a ligação do T₃ ao receptor tem afinidade 10 a 15 vezes maior do que a do T₄ (Jameson & DeGroot, 2001). Apesar disso, há crescentes evidências de que os hormônios tireoideanos também tenham efeitos não-genômicos (Bassett et al., 2003; Davis et al., 2005). Em estudo de Bergh e colaboradores (2005), foi demonstrado que o domínio extracelular da integrina alfaVbeta3 (proteína de membrana plasmática) é um sítio receptor de hormônios tireoideanos, cuja ligação ao T₄ ocasionou ativação de cascatas sinalizadoras intracelulares envolvendo a MAPK (*mitogen-activated protein kinase*).

Os receptores de hormônios tireoideanos são proteínas pertencentes à superfamília de receptores hormonais nucleares, originados a partir dos genes do TR α (NR1A1) e do TR β (NR1A2) (Williams, 2000; Macchia et al., 2001), que apresentam sítio de ligação do TR ao hormônio situado na extremidade C-terminal, e domínio de ligação ao DNA localizado centralmente (Forrest & Vennström, 2000). A ligação do TR ao DNA ocorre no local denominado TRE (elemento responsivo ao hormônio tireoideano), situado na região

promotora do gene-alvo (Glass, 1994). Os receptores de hormônio tireoideano podem se ligar ao TRE do DNA na forma de monômeros, homodímeros do tipo TR/TR, ou heterodímeros em associação com o receptor X de ácido retinóico (RXR) (Glass, 1994; Forrest & Vennström, 2000).

TR α e TR β são codificados por genes distintos localizados em diferentes cromossomas (Zhang & Lazar, 2000). O gene do TR α origina as isoformas TR α 1, TR α 2 e TR α 3, que diferem quanto à extremidade carboxi-terminal (Izumo & Mahdavi, 1988; Williams, 2000; Macchia et al., 2001). Há indicações de que o TR α 2 – que não liga T₃ – exerce efeitos antagônicos em relação ao hormônio tireoideano (Izumo & Mahdavi, 1988; Macchia et al., 2001). Já o gene do TR β origina as isoformas TR β 1, TR β 2 e TR β 3, que diferem quanto à extremidade amino-terminal (Schwartz et al., 1994; Williams, 2000; Manzano et al., 2003).

A ligação do hormônio tireoideano ao TR pode induzir ou suprimir a expressão de genes-alvos (Forrest & Vennström, 2000). Além disso, autores demonstraram que os receptores de hormônios tireoideanos podem regular a expressão gênica independentemente da presença de ligante (Brent et al., 1991; Fondell et al., 1993; Flamant et al., 2002). Nos genes-alvos regulados positivamente, a ausência do ligante favorece o recrutamento de co-repressores (Burke & Baniahmad, 2000), enquanto que na presença de T₃ os TRs liberam co-repressores e recrutam complexos co-ativadores, levando à ativação da transcrição gênica (Zhang & Lazar, 2000; Yen, 2001).

1.1.3 Efeitos biológicos dos hormônios tireoideanos

Os hormônios tireoideanos exercem influência sobre todos os tecidos do organismo, atuando sobre desenvolvimento celular, diferenciação celular e vias metabólicas. Alguns dos

mais importantes efeitos dos hormônios tireoideanos ocorrem durante o desenvolvimento fetal e no início da infância. Em adultos, seus efeitos estão relacionados ao consumo de oxigênio, além do metabolismo de proteínas, carboidratos, lipídios e vitaminas, podendo também regular outras vias endócrinas através da alteração das taxas de síntese e degradação de outros hormônios e fatores de crescimento (Jameson & DeGroot, 2001).

Existe a presença de ambas as isoformas de receptores de hormônios tireoideanos no cérebro, sendo que o TR α é encontrado em maior quantidade (Bradley et al., 1989; Lechan et al., 1994; Li & Boyages, 1996; Alkemade et al., 2005). O TR α também exerce importante efeito sobre o coração e os testículos (Buzzard et al., 2000; Itoh et al., 2001; Bernal, 2002; Flamant & Samarut, 2003), estando envolvido no desenvolvimento intestinal (Gauthier et al., 2001; Plateroti et al., 2001) e na termogênese adaptativa (Ribeiro et al., 2001). No coração, o TR α 1 medeia a ação do hormônio tireoideano, possibilitando o controle da frequência cardíaca e da força de contração da musculatura cardíaca (Wilkström et al., 1998).

Apesar de, na adeno-hipófise, haver expressão das isoformas TR α e TR β (Yen et al., 1992; Alkemade et al., 2005), esta última está especialmente envolvida com o mecanismo de retroalimentação negativa exercida pelos hormônios tireoideanos sobre a hipófise e o hipotálamo: o TR β atua tanto na regulação direta do TSH hipofisário, quanto na regulação do TRH hipotalâmico e, portanto, apresenta importância relevante no controle das concentrações sanguíneas dos hormônios tireoideanos (Flamant & Samarut, 2003; Dupré et al., 2004). Abel e colaboradores (2001), em estudo com camundongos *knockout* para TR β 2, ressaltaram sua importância nos neurônios produtores de TRH do NPV do hipotálamo. O TR β também está envolvido no desenvolvimento do ouvido interno e da retina (Ng et al., 2001; Rusch et al., 2001; Roberts et al., 2006), além de mediar ações metabólicas do T₃ no fígado, regulando várias etapas do metabolismo hepático (Weiss et al., 1998; Flamant & Samarut, 2003).

Os hormônios tireoideanos são os principais reguladores de processos metabólicos oxidativos no organismo (Lanni et al., 2003). A taxa metabólica basal, que reflete o metabolismo oxidativo basal, está relacionada à atividade das mitocôndrias e à formação de ligações da alta energia na forma de trifosfato de adenosina (ATP) (Goodman, 2003). A manutenção da reserva de ATP que armazena e fornece energia para manter o metabolismo basal resulta em substancial produção de calor, denominada termogênese obrigatória (Bianco et al., 2005). Portanto, os mecanismos fundamentais da termogênese e de seu controle estão relacionados, direta ou indiretamente, com o aparato mitocondrial de transdução de energia (Lanni et al., 2003).

A termogênese adaptativa, diferentemente da termogênese obrigatória, corresponde ao calor produzido em função do aumento da taxa metabólica do organismo. Esta produção de calor varia rapidamente em resposta a fatores desencadeadores (Bianco et al., 2005).

Os hormônios tireoideanos são importantes reguladores da termogênese. Eles atuam sobre proteínas desacopladoras (UCPs) – proteínas carreadoras de prótons presentes na face interna da membrana de mitocôndrias – responsáveis pelo desacoplamento entre transporte de elétrons e fosforilação oxidativa, estimulando o gasto energético e a termogênese (Lanni et al., 2003; Hampl et al., 2006).

O tecido adiposo marrom (TAM) é um importante local de geração de calor em recém-nascidos humanos e em pequenos mamíferos: neles, em resposta ao frio, a termogênese adaptativa, que não envolve tremores musculares, é fundamental. Tal capacidade termogênica do TAM deve-se, principalmente, à atividade da UCP1 (Cannon & Nedergaard, 2004).

A exposição ao frio leva a uma resposta hipotalâmica de estimulação do Sistema Nervoso Simpático (SNS), aumentando a liberação de catecolaminas, principalmente no TAM

(Ribeiro et al., 2001). A ação do SNS sobre o TAM ocorre através de receptores adrenérgicos α e β_{1-3} . A ligação da norepinefrina ao receptor β leva a um aumento de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) e, conseqüentemente, estimulação da lipólise, ativando a produção de calor pelas mitocôndrias; além de estimular a atividade da desidase D2, aumentando a conversão intracelular de T_4 a T_3 (Silva & Larsen, 1983; Silva & Larsen, 1985; Bianco & Silva, 1987; De Jesus et al., 2001). A maior atividade da D2 gera T_3 suficiente para causar saturação dos receptores de hormônios tireoideanos no TAM, criando um estado de tireotoxicose tecido-específica. O T_3 formado atua sobre genes envolvidos na termogênese, principalmente o gene da UCP1 (Bianco & Silva, 1988; Bianco et al., 2002; Curcio-Morelli et al., 2003).

Tanto os hormônios tireoideanos quanto a norepinefrina são importantes reguladores da expressão do gene da UCP1 no TAM, havendo, segundo estudos *in vivo* e *in vitro*, um potente sinergismo entre os sinais gerados por esses hormônios (Bianco et al., 1992; Branco et al., 1999).

Quanto aos receptores de hormônios tireoideanos, tanto o $TR\alpha$ quanto o $TR\beta$ estão envolvidos em vias (diferentes) relacionadas com o mecanismo de termogênese adaptativa: a estimulação da expressão do gene da UCP1 é principalmente mediada pelo $TR\beta$; enquanto que o $TR\alpha$ é basicamente responsável pela potencialização da influência adrenérgica sobre o TAM (Ribeiro et al., 2001).

Em ratos, De Lange e colaboradores (2001) relataram que o efeito calorigênico dos hormônios tireoideanos também tem relação com a regulação da UCP3 presente na musculatura esquelética e cardíaca, tecidos metabolicamente relevantes. Recentemente, autores demonstraram que a estimulação do T_3 sobre a atividade desta UCP, no músculo esquelético, ocorre através do aumento da expressão do gene da UCP3 e da estimulação de vias metabólicas ativadas por ela (Silvestri et al., 2005; Solanes et al., 2005). Além disso, em

seres humanos já foi demonstrada, *in vivo* e *in vitro*, a estimulação do T₃ sobre a expressão do RNAm da UCP2 e da UCP3 no tecido adiposo subcutâneo e na musculatura esquelética (Barbe et al., 2001).

Os hormônios tireoideanos influenciam o *turnover* de uma série de reações cíclicas que aumentam o consumo de ATP, como o transporte Na⁺/K⁺ pela membrana plasmática (Desai-Yajnik et al., 1995) e o ciclo do cálcio entre citosol e sarcoplasma, na musculatura esquelética; além de uma série de ciclos semelhantes envolvendo outros íons, intermediários metabólicos e substratos energéticos, como por exemplo: lipólise/lipogênese, glicogenólise/glicogênese, proteólise/síntese protéica, formação óssea/reabsorção óssea, dentre outros (Oppenheimer et al., 1991; Bianco et al., 2005; O'Shea et al., 2005).

Os hormônios tireoideanos estão envolvidos na regulação do metabolismo de lipídios e carboidratos no fígado, no músculo esquelético e no coração (Freake & Oppenheimer, 1995; Santini et al., 2004); também influenciam o metabolismo e o desenvolvimento do tecido adiposo modulando a proliferação e a diferenciação de adipócitos (Hauner et al., 1989; Darimont et al., 1993). Eles estimulam tanto a lipólise quanto a lipogênese (Oppenheimer et al., 1991).

Em estudo de Oppenheimer e colaboradores (1991), em ratos, injeções de T₃ ocasionaram elevação do consumo de energia, sendo que 15 a 19% deste aumento ocorreram em função da maior lipogênese (que atingiu um platô após 4 a 5 dias de tratamento), cujo substrato principal foi a glicose. O custo metabólico da estimulação da lipogênese, entretanto, correspondeu a apenas 3 a 4% do aumento da calorigênese observada em função do tratamento com T₃. Desta forma, os autores concluíram que os ácidos graxos provenientes do tecido adiposo foram a fonte primária de substrato para a calorigênese induzida pelo T₃, e que

o aumento inicial da lipogênese serviu simplesmente para manter as reservas de gordura do organismo.

O efeito estimulador dos hormônios tireoideanos sobre a lipogênese deve-se à estimulação da expressão de genes de enzimas lipogênicas, como a enzima málica (Goodridge, 1978; Towle et al., 1980; Strait et al., 1989), e proteínas intimamente relacionadas com a lipogênese, como a proteína S14 hepática (Perez-Castillo et al., 1987).

Os hormônios tireoideanos também incrementam a lipólise estimulada por catecolaminas por aumentarem o número de receptores beta-adrenérgicos e reduzirem a atividade da enzima fosfodiesterase (Engfeldt et al., 1982; Wahrenberg et al., 1986; Liu et al., 2003b), fatores que contribuem para o aumento dos níveis de AMPc e a estimulação da atividade da lipase hormônio-sensível (Viguerie et al., 2002).

A função tireoideana exerce influência sobre a concentração, a composição e o transporte de lipoproteínas. O hipotireoidismo é caracterizado por hipercolesterolemia e aumento dos níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), que ocorre devido à redução do número de receptores para LDL no fígado e conseqüente redução de sua depuração. Além disso, quando o hipotireoidismo é severo, as concentrações de lipoproteínas de alta densidade (HDL) estão normais ou elevadas. No hipertireoidismo há aumento da excreção de colesterol e do *turnover* de LDL, resultando em diminuição do colesterol total, enquanto os níveis séricos de LDL estão reduzidos ou inalterados (Duntas, 2002).

No hipertireoidismo ocorre, freqüentemente, diminuição do peso corporal em função do aumento do gasto energético (Saito et al., 2005). Em estudo de Knudsen e colaboradores (2005), envolvendo indivíduos sem disfunção tireoideana, observou-se correlação negativa entre T₄ livre e IMC, além de correlação positiva entre TSH sérico e IMC, resultado que

também foi obtido em estudo com mulheres que apresentavam obesidade não complicada, sem alterações na função tireoideana (Iacobellis et al., 2005b).

Quanto à influência dos hormônios tireoideanos sobre o metabolismo da glicose, foi demonstrado um efeito estimulador sobre transportadores de glicose estimulados por insulina (GLUT4) e sobre a fosforilação da glicose no tecido muscular (Weinstein et al., 1994; Dimitriadis et al., 1997). Em músculo esquelético de ratos hipotireoideos observou-se redução da utilização de glicose estimulada por insulina (redução da conversão de glicose-6-fosfato a lactato) devido ao declínio da glicólise e, também, aumento da conversão de glicose-6-fosfato a glicogênio. Observou-se, inclusive, redução da oxidação da glicose no músculo, diminuição dos níveis séricos de ácidos graxos livres e aumento da glicemia (Dimitriadis et al., 1989; Dimitriadis et al., 1997). Ao contrário, no hipertireoidismo, situação em que ocorre aumento do uso de glicose pelos tecidos devido ao aumento da demanda energética (Dimitriadis et al., 2005), observou-se aumento da utilização de glicose estimulada por insulina e conseqüente formação de lactato, principalmente em função da redução na síntese de glicogênio em músculo de ratos (Dimitriadis et al., 1997).

Os hormônios tireoideanos exercem importante estímulo sobre o transportador de glicose GLUT4 (Weinstein et al., 1994). Torrance e colaboradores (1997) relataram aumento da expressão de GLUT4 no músculo esquelético de ratos hipotireoideos submetidos a tratamento (injeção intraperitoneal) com T₃ por 10 dias. Além disso, em estudo realizado recentemente, foi feita a quantificação dos transportadores de glicose na membrana plasmática de monócitos de indivíduos hipertireoideos e verificado que, em relação ao grupo controle, houve aumento de GLUT1, GLUT3 e GLUT4; houve, também, aumento do recrutamento de GLUT3 e de GLUT4 para a membrana dessas células por efeito da insulina (Dimitriadis et al., 2005).

Em estudo de Cettour-Rose e colaboradores (2005), ratos submetidos a tratamento com propiltiouracil (hipotireoideos) apresentaram redução do *turnover* global da glicose e diminuição da utilização de glicose pela musculatura esquelética e pelo tecido adiposo em resposta à insulina. Portanto, o hipotireoidismo reduziu a responsividade das células à insulina. Ainda neste estudo, a glicemia basal dos ratos hipotireoideos encontrou-se normal, enquanto os níveis plasmáticos de insulina apresentaram-se ligeiramente reduzidos, provavelmente refletindo a inadequada secreção de insulina presente no hipotireoidismo (Cettour-Rose et al., 2005).

Fukuchi e colaboradores (2002) estudaram a influência dos hormônios tireoideanos sobre a secreção de insulina em ratos hipertireoideos devido a injeções intraperitoneais de altas doses de T₄ (600µg/kg/dia) por duas semanas. Os animais apresentaram hiperglicemia sem alterações significativas na insulina sérica em relação ao controle. No teste de tolerância à glicose, via oral, houve resposta insulínica deficiente e elevação extrema da glicemia. Em células pancreáticas isoladas destes ratos, a secreção de insulina em resposta à glicose apresentou-se reduzida, e os autores concluíram que a principal responsável pela tolerância anormal à glicose foi provavelmente a insuficiente resposta das células beta do pâncreas à glicose, tendo sido esse fator mais importante do que uma possível resistência à insulina (Fukuchi et al., 2002).

Em seres humanos, *in vivo*, as informações a respeito da influência de alterações do *status* tireoideano sobre o metabolismo da glicose apresentam interpretações complexas. Em pacientes hipertireoideos, foram relatados casos de tolerância anormal à glicose (Dubaniewicz et al., 1989; Bech et al., 1996; Giménez-Palop et al., 2005). Já no hipotireoidismo, foi relatada

tanto a ocorrência (Dessein et al., 2004; Stanická et al., 2005), quanto a ausência (Owecki et al., 2006; Giménez-Palop et al., 2005) de intolerância à glicose.

Em estudo envolvendo adipócitos provenientes de ratos hipertireoideos, não se observou alterações na captação de glicose induzida por insulina (Fryer et al., 1997). Diferentemente, em estudo com adipócitos isolados do tecido subcutâneo de pacientes hipo- e hipertireoideos, observou-se que a resposta das células à insulina esteve inibida no hipotireoidismo e elevada no hipertireoidismo (Arner et al., 1984).

No hipertireoidismo, a tolerância anormal à glicose foi observada por vários autores (Dubaniewicz et al., 1989; Bech et al., 1996). Em estudo de Ohguni e colaboradores (1995), pacientes com doença de Graves e hipertireoidismo apresentaram redução da sensibilidade à insulina e aumento da taxa de secreção basal de insulina (medida através do produto da taxa de depuração metabólica da insulina pela insulina sérica basal), além de aumento da taxa de depuração da insulina. Em outro estudo envolvendo pacientes hipertireoideos, a concentração sérica de insulina em resposta à glicose oral encontrou-se elevada, enquanto que a taxa de secreção de insulina (medida através da razão entre insulina sérica e glicose sangüínea), apresentou-se diminuída (Ikeda et al., 1990).

1.2 HORMÔNIOS DO TECIDO ADIPOSEO

Antes da identificação do gene *ob* e da leptina, o tecido adiposo era considerado simplesmente um local de reserva de energia, ou seja, acreditava-se que ele possuía um papel passivo no metabolismo energético (Yaturu et al., 2004). Atualmente, sabe-se que substâncias secretadas pelos adipócitos participam na regulação de diversos processos biológicos que envolvem homeostase metabólica e resposta imune (Tsao et al., 2002). Dentre as várias

proteínas secretadas pelo tecido adiposo – denominadas adipocitocinas – a leptina, a adiponectina e a resistina estão especialmente envolvidas no metabolismo energético (Yaturu et al., 2004).

O aumento dos níveis séricos de resistina está relacionado a quadros de resistência à insulina. Autores demonstraram, a partir de estudos realizados em camundongos, que a resistina interfere na homeostase da glicose, antagonizando os efeitos da insulina através da inibição da supressão da produção de glicose pelo fígado, e da diminuição da capacidade da musculatura esquelética e do tecido adiposo de captarem glicose em resposta à insulina (Steppan & Lazar, 2004).

Dentre as adipocitocinas, a adiponectina tem atraído muita atenção de pesquisadores pelo fato de possuir efeitos antidiabéticos e antiaterogênicos, apresentando, provavelmente, potencial terapêutico no tratamento do diabetes tipo 2 e da Síndrome Metabólica (Kadowaki & Yamauchi, 2005).

Existe a possibilidade da interferência direta do *status* tireoideano sobre a produção de adipocitocinas no tecido adiposo, uma vez que este possui receptores de hormônios tireoideanos e também de TSH (Tuca et al., 1993; Endo et al., 1995; Reyne et al., 1996; Saito et al., 2005).

1.2.1 **Leptina**

A leptina é um hormônio protéico, de aproximadamente 16kDa, inicialmente identificado no tecido adiposo, seu principal local de síntese (Zhang et al., 1994). Atualmente, sabe-se que a leptina também está presente na placenta (Senaris et al., 1997), no estômago (Bado et al., 1998), na musculatura esquelética (Wang et al., 1998) e nas células epiteliais das

glândulas mamárias (Smith-Kirwin et al., 1998), assim como no hipotálamo e na adeno-hipófise (Morash et al., 1999).

Tendo como base experimentos envolvendo camundongos geneticamente obesos, estudos ressaltaram a importância do gene *ob* na síntese de um determinado fator humoral que ocasionava diminuição do apetite e aumento do metabolismo energético (Coleman, 1973). A clonagem e o seqüenciamento do gene *ob* em camundongos, e seu homólogo em humanos, foi realizada em 1994 (Zhang et al., 1994), quando foi identificada a proteína codificada por este gene, denominada leptina. Revelou-se então, que tais camundongos obesos apresentavam mutações espontâneas no gene *ob* – camundongos *ob/ob* – e possuíam deficiência de leptina (Halaas et al., 1995). Nestes animais, os fenótipos relacionados à obesidade decorrente da deficiência genética de leptina puderam ser revertidos através da administração de leptina recombinante murina, resultando em perda de peso, redução da ingestão alimentar e aumento da taxa metabólica e da termogênese (Pelleymounter et al., 1995; Mercer et al., 1997). Em seres humanos, apesar de ser uma doença genética rara, a deficiência congênita de leptina encontra-se relacionada a casos severos de obesidade (Montague et al., 1997).

A síntese e a secreção de leptina, em situação normal de ingestão alimentar, estão diretamente relacionadas com a massa adiposa do organismo, existindo correlação positiva entre leptina sérica, IMC e quantidade de gordura corporal (Mantzoros & Moschos, 1998; Frühbeck, 2006). A leptina encontra-se aumentada na alimentação excessiva e na obesidade (Flier, 1998), e diminuída no indivíduo emagrecido, em dieta hipocalórica (Wolfe et al., 2004), na anorexia nervosa e em casos de lipoatrofia (Chan et al., 2003).

O receptor de leptina foi isolado por Tartaglia e colaboradores em 1995: ele é um receptor de membrana que está presente no organismo na forma longa e nas formas curtas (Ahima & Osei, 2004). Tais receptores estão distribuídos amplamente pelo organismo (Margetic et al., 2002; Ahima & Osei, 2004), tendo sido a forma longa encontrada

principalmente nos núcleos hipotalâmicos arqueado, paraventricular e ventromedial (Mercer et al., 1996; Fei et al., 1997; Chen et al., 1999). Também já foi descrita a presença destes receptores na adeno-hipófise, principalmente nos tireotrofos, produtores de TSH (Jin et al., 2000; Vicente et al., 2005).

No Sistema Nervoso Central, em estudo de Buchanan e colaboradores (1998), a leptina foi capaz de alterar a expressão de neuropeptídeos hipotalâmicos envolvidos na regulação da homeostase energética, influenciando, desta forma, mecanismos relacionados com aquisição e gasto de energia (Flier, 2004). Além disso, autores demonstraram que a leptina inibiu a produção de neuropeptídeos orexígenos, como o neuropeptídeo Y (NPY), e estimulou os anorexígenos (Wang et al., 1997; Ahima & Flier, 2001).

Periféricamente, no músculo esquelético e no tecido adiposo, a leptina exerceu efeito lipolítico através da estimulação da oxidação de ácidos graxos e hidrólise de triacilglicerol, reduzindo o armazenamento de gordura (Muoio & Dohm, 2002; Flier, 2004). Foi, também, comprovada a influência estimuladora da leptina sobre a termogênese: em roedores, *in vivo*, a leptina aumentou a expressão de UCP1, UCP2 e/ou UCP3 no tecido adiposo, pâncreas, fígado e musculatura esquelética, sugerindo ser esta uma das formas através das quais a leptina ocasiona aumento do gasto energético e catabolismo de lipídios (Korbonits, 1998; Cusin et al., 2000; Muoio & Dohm, 2002).

1.2.2 Interações da leptina com os hormônios tireoideanos

1.2.2.1 Regulação do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide pela leptina

A relação entre leptina e hormônios tireoideanos tem sido investigada. Sabe-se que no jejum ocorre redução da concentração sérica de leptina (Ahima et al., 1996), além de

alterações no eixo hipotálamo-hipófise-tireóide e conseqüente diminuição de T_3 e T_4 (Légrádi et al., 1997): importante na limitação do gasto energético e do catabolismo. No jejum, a expressão do RNAm do pró-TRH e a secreção de TRH encontram-se diminuídas (Blake et al., 1991; Rondeel et al., 1992), enquanto que o TSH encontra-se normal ou reduzido (Connors et al., 1985; Romijn et al., 1990). Ocorre, ainda, favorecimento da conversão de T_4 para rT_3 , em detrimento da conversão de T_4 para T_3 (Gardner et al., 1979; Chan et al., 2003).

Em experimentos *in vitro*, observou-se que a leptina ocasionou estimulação direta da produção e liberação de TRH por neurônios secretores (Nillni et al., 2000). Além disso, em estudo de Harris e colaboradores (2001), a ligação da leptina ao seu receptor desencadeou uma via sinalizadora que resultou na ativação da região promotora do gene do TRH.

O efeito da leptina sobre o eixo tireoideano também ocorre de forma indireta: ela causa inibição do NPY hipotalâmico (Wang et al., 1997) que, por sua vez, apresentaria efeito inibitório sobre neurônios secretores de TRH (Légrádi & Lechan, 1998; Fekete et al., 2001). Outro hormônio hipotalâmico, o hormônio estimulador de melanócitos tipo alfa (α -MSH), que possui a capacidade de ativar o promotor do gene do TRH (Harris et al., 2001), tem sua secreção estimulada pela leptina (Kim et al., 2000).

O declínio na concentração sérica de leptina no jejum é rápido e acentuado, não apresenta correspondência direta com a diminuição da massa de tecido adiposo (Boden et al., 1996; Weigle et al., 1997) e está envolvido com alterações no eixo hipotálamo-hipófise-tireóide (Ahima et al., 1996; Chan et al., 2003). Em roedores, autores demonstraram que a administração de leptina evitou, parcialmente, a redução de T_4 observada na restrição alimentar (Ahima et al., 1996), e reverteu o efeito inibitório do jejum sobre a secreção de TSH (Seoane et al., 2000), além de ter evitado a diminuição na expressão do RNAm do pró-TRH

pelos neurônios do NPV do hipotálamo (Légrádi et al., 1997). Também no homem, a administração de leptina foi capaz de reverter alterações observadas no jejum de 72 horas: ela preveniu as alterações na secreção de TSH, além de ter ocasionado um ligeiro aumento de T_4 livre (Chan et al., 2003).

Em estudo envolvendo homens saudáveis e membros de uma família com deficiência genética de leptina, os autores observaram que o ritmo circadiano do TSH do paciente homocigoto era desorganizado, enquanto nos indivíduos heterocigotos havia correlação entre ritmo circadiano de leptina e de TSH que era, entretanto, muito menor do que a correlação observada nos indivíduos normais (Mantzoros et al., 2001).

Assim como em seres humanos (Jin et al., 1999), na adeno-hipófise de roedores também existe a presença do receptor de leptina e há expressão da própria leptina, principalmente nos tireotrofos (Jin et al., 2000). Ortiga-Carvalho e colaboradores (2002) sugerem que a leptina produzida localmente pelos tireotrofos possivelmente exerce efeito inibitório sobre a secreção de TSH.

Em ratos, a administração de leptina foi capaz de estimular a secreção de T_3 e T_4 e o crescimento da tireóide (Nowak et al., 2002). Já em estudo de Rosenbaum e colaboradores (2002), envolvendo humanos submetidos a uma dieta hipocalórica prolongada (cinco semanas), a leptina foi capaz de reverter os declínios de T_3 e T_4 observados; resultado que não foi observado em outro estudo envolvendo indivíduos submetidos a um jejum de curta duração (três dias) (Chan et al., 2003).

A conversão de T_4 para T_3 realizada pelas desidases é necessária para que os hormônios tireoideanos desempenhem suas ações biológicas; e a leptina exerce influência sobre tais enzimas (Lisboa et al., 2003; Cabanelas et al., 2006), atuando de forma tecido e isoforma-específica (Cabanelas, 2003). Em alguns estudos ela causou aumento da atividade

da D1 na tireóide, no fígado (Lisboa et al., 2003) e na hipófise (Cabanelas et al., 2006); sendo que, quanto à D2, foi relatado aumento da atividade no TAM (Cettour-Rose et al., 2002); além da redução de sua atividade no hipotálamo (Cabanelas et al., 2006).

1.2.2.2 Regulação da leptina pelos hormônios tireoideanos

As pesquisas que avaliam a influência da função tireoideana sobre a leptina apresentam resultados contraditórios. O hipertireoidismo geralmente é acompanhado de redução da massa de tecido adiposo, enquanto em indivíduos hipotireoideos freqüentemente se observa aumento da gordura corporal (Duntas, 2002; Knudsen et al., 2005). Uma série de autores afirma que a concentração sanguínea de leptina não apresenta alterações significativas em função de variações do *status* tireoideano de seres humanos (Corbetta et al., 1997; Sreenan et al., 1997; Valcavi et al., 1997; Leonhardt et al., 1998; Wahrenberg et al., 2002). Entretanto, outros pesquisadores demonstraram níveis de leptina baixos (Pinkney et al., 1998; Matsubara et al., 2000; Iglesias et al., 2003) ou ligeiramente aumentados (Nakamura et al., 2000) em pacientes hipertireoideos.

Com relação ao hipotireoidismo, há muita divergência: apesar de alguns autores demonstrarem o aumento da concentração de leptina em seus pacientes (Leonhardt et al., 1998; Pinkney et al., 1998); outros relatam que os hipotireoideos apresentam níveis de leptina reduzidos (Yoshida et al., 1998) que podem elevar-se em função da reposição com hormônio tireoideano (Valcavi et al., 1997; Hsieh et al., 2002; Iglesias et al., 2003). Alguns pesquisadores afirmam, ainda, que no hipotireoidismo não há alteração da leptina (Corbetta et al., 1997; Sreenan et al., 1997).

1.3 ADIPONECTINA

1.3.1 Estrutura e produção: síntese e secreção

A adiponectina é um hormônio protéico sintetizado e secretado principalmente pelo tecido adiposo e envolvido na regulação do metabolismo da glicose e dos lipídios. Ela apresenta 244 aminoácidos e 28 kDa no homem, e 247 aminoácidos e 30 kDa no camundongo (Tsao et al., 2002). Alterações na concentração sérica desta proteína estão relacionadas a enfermidades que envolvem obesidade, resistência insulínica, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares (Kumada et al., 2003; Vasseur et al., 2003).

A adiponectina foi inicialmente identificada, em 1995, como uma proteína similar ao fator complemento C1q, tendo sido denominada ACRP30 (*adipocyte complement-related protein of 30 k-Da*). A expressão de seu RNAm foi observada exclusivamente no tecido adiposo e em cultura de adipócitos 3T₃-L1 murinos (Scherer et al., 1995).

O gene responsável pela produção de adiponectina foi identificado em 1996, por grupos distintos de pesquisadores. Hu e colaboradores (1996) relataram haver isolado um novo DNA complementar (cDNA) do tecido adiposo, denominado adipoQ, que originava um polipeptídeo formado por uma estrutura colágena na região aminoterminal e um domínio carboxiterminal globular. A expressão do RNAm deste gene encontrava-se reduzida no tecido adiposo de camundongos e humanos obesos. Ainda neste ano, Maeda e colaboradores (1996) isolaram o transcrito de um gene que foi denominado apM1 (*adipose Most abundant gene transcript 1*), RNAm encontrado em grande quantidade no tecido adiposo humano.

Logo em seguida, Nakano e colaboradores (1996) identificaram, diretamente do plasma humano, uma proteína de 244 aminoácidos que foi denominada GBP28 (*gelatin*

binding protein of 28 k-Da) e cuja estrutura levou os autores à conclusão de que se tratava da proteína formada a partir do gene apM1. Posteriormente, Saito e colaboradores (1999) estudaram o gene da GBP28 e relataram que ele ocupa 16kb no cromossoma 3q27 humano, sendo formado por três éxons de tamanhos entre 18pb e 4277pb e dois introns, um com 0,8 e outro com 12kb.

A adiponectina, portanto, também pode ser denominada ACRP30, apM1 ou GBP28 (Matsuzawa et al., 2004). Ela pertence a uma família de proteínas que possuem seqüências homólogas ao domínio globular do complemento Clq. Esta família pode ser dividida em dois grupos, em função da presença ou ausência de região colágena (Kishore & Reid, 2000).

A estrutura primária da adiponectina (figura 1) compreende uma região amino-terminal formada por uma seqüência sinalizadora, seguida por uma curta região de 24 aminoácidos no homem e 27 no camundongo, hipervariável, onde não se observa homologia entre as espécies animais. Há, em seguida, uma região colágena contendo 22 repetições idênticas formadas por resíduos de glicina (Scherer et al., 1995; Tsao et al., 2002). Finalizando sua estrutura, a adiponectina possui uma região carboxi-terminal com estrutura globular homóloga à de outras proteínas da sua família, tais como o domínio globular dos colágenos tipo VIII e X (Reichenberger et al., 1992), as subunidades do complemento Clq (Reid et al., 1982) e uma proteína encontrada no soro de animais que hibernam, a hib27 (Kondo & Kondo, 1992; Scherer et al., 1995; Hu et al., 1996).

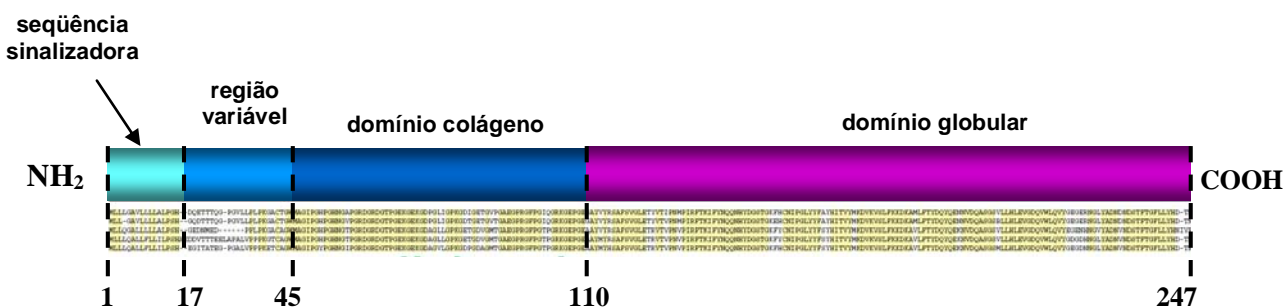


FIGURA 1. Estrutura primária da adiponectina.

O arcabouço cristalino da porção globular da adiponectina – aminoácidos 111 a 247, no camundongo – compreende uma estrutura homotrimérica com um núcleo central hidrofóbico formado pelas interfaces de três monômeros individuais (Shapiro & Scherer, 1998). Descobriu-se que esta proteína possui homologia estrutural com a família do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) de citocinas triméricas, apesar da pouca homologia entre si com relação à seqüência primária (Tsao et al., 2002).

Apesar de a secreção de adiponectina ocorrer principalmente no tecido adiposo, já foram relatados outros locais de síntese e liberação deste hormônio, com provável função autócrina e/ou parácrina (Piñeiro et al., 2005). Autores demonstraram que, em roedores, a expressão e secreção de adiponectina no tecido adiposo visceral é maior do que no tecido adiposo subcutâneo (Delporte et al., 2002; Altomonte et al., 2003). Em 2002, Viengchareun e colaboradores fizeram a primeira descrição da produção de adiponectina em cultura de células do tecido adiposo marrom T37i. Posteriormente, Berner e colaboradores (2004) demonstraram, *in vitro*, a secreção e a expressão de adiponectina em cultura de osteoblastos primários humanos.

Também já foi descrita a indução da produção de adiponectina em células hepáticas de camundongos. Observou-se que nos estágios iniciais da lesão hepática provocada através da administração de tetracloreto, a adiponectina presente na circulação sanguínea ligou-se à matriz extracelular dos hepatócitos e, posteriormente, as próprias células lesadas passaram a produzir adiponectina (Yoda-Murakami et al., 2001). Já no músculo esquelético, foi demonstrado que a expressão de adiponectina pôde ser induzida por estímulos inflamatórios e pela própria adiponectina (Staiger et al., 2003a; Delaigle et al., 2004). Além disso, estudos recentes comprovaram que a adiponectina também é produzida e secretada por cardiomiócitos humanos e murinos em cultura (Piñeiro et al., 2005) e pela placenta (Caminos et al., 2005).

1.3.2 Transporte, receptores e sinalização intracelular

A adiponectina é uma adipocitocina abundante no plasma (Hattori et al., 2005). Há acentuado dimorfismo sexual quanto à concentração sérica de adiponectina: em mulheres saudáveis, a concentração média é de $11,7 \pm 1,0 \mu\text{g/mL}$ e, em homens, $7,9 \pm 0,5 \mu\text{g/mL}$ (Hotta et al., 2000). A concentração sanguínea média da adiponectina em humanos obesos é maior do que em não-obesos (Arita et al., 1999; Yildiz et al., 2004); sendo que, mesmo neste caso, este valor é significativamente maior em mulheres do que em homens (Arita et al., 1999; Hotta et al., 2000; Fernández-Real et al., 2003; Pajvani et al., 2003). Quanto à sua meia-vida, em estudo em seres humanos observou-se que adiponectina sérica apresentou meia-vida relativamente curta, de cinco a seis horas (Pajvani et al., 2003).

Com relação à idade, há artigos que relataram ausência de variação expressiva na concentração sérica de adiponectina, em homens e mulheres adultos entre 30 e 75 anos de idade: obesos e não obesos (Arita et al., 1999); saudáveis e diabéticos (Fernández-Real et al., 2003). Apesar disso, outros autores demonstraram a correlação positiva entre adiponectina sérica e idade (Cnop et al., 2003; Nagasaki et al., 2005). Em camundongos em fase de maturação sexual (entre sete e 40 dias de idade), Combs e colaboradores (2003) revelaram que os níveis de adiponectina aumentaram quatro vezes no macho e 10 vezes na fêmea.

Em homens normais (não-obesos) saudáveis, Gavrilá e colaboradores (2003b) demonstraram que, além de pulsatilidade ultradiana, a concentração sérica de adiponectina também apresentou variações circadianas, tendo sido mais elevada durante o período diurno: ocorreu um pico no final da manhã, pequenas variações ao longo do dia, e um declínio que começou no final da noite e atingiu o nadir no início da manhã. No entanto, uma série de autores não observou (em indivíduos não-obesos saudáveis e diabéticos) variações séricas expressivas da adiponectina ao longo de 24 horas (Hotta et al., 2000; Yildiz, 2004; Shand et

al., 2006). E, em indivíduos obesos, há relatos de ausência de variações circadianas (Calvani et al., 2004; Yildiz et al., 2004).

Recentemente, Oliver e colaboradores (2006) demonstraram, em ratos Wistar adultos, o ritmo circadiano na expressão do RNAm da adiponectina em três depósitos de gordura do organismo: mesentérico, epididimal e retroperitoneal. Houve variações que não resultaram, entretanto, em alterações nos níveis séricos, que se mantiveram praticamente constantes ao longo do dia (Oliver et al., 2006). Em camundongos, a expressão do RNAm da adiponectina no tecido adiposo visceral perigonadal apresentou ritmicidade circadiana: entretanto, neste estudo não foi feita a dosagem da adiponectina sérica (Ando et al., 2005).

A partir da análise do plasma do homem e de camundongos autores revelaram que, na circulação, a adiponectina pode se apresentar de múltiplas formas, com pesos moleculares distintos (Scherer et al., 1995; Nakano et al., 1996) (figura 2). A estrutura básica da adiponectina é um trímero, formado pela associação de três monômeros através de seus domínios globulares (Scherer et al., 1995). No plasma de camundongos e de seres humanos, autores descreveram a presença de adiponectina na forma de trímeros de baixo peso molecular; na forma de hexâmeros de 136 a 180kDa; e na forma de complexos de 12 a 18 subunidades, multímeros, de alto peso molecular (de 360 a 400kDa) (Pajvani et al., 2003; Waki et al., 2003). De acordo com Lara-Castro e colaboradores (2006), no plasma de seres humanos, os compostos triméricos de adiponectina presentes em maior quantidade são os hexâmeros e os multímeros de alto peso molecular.

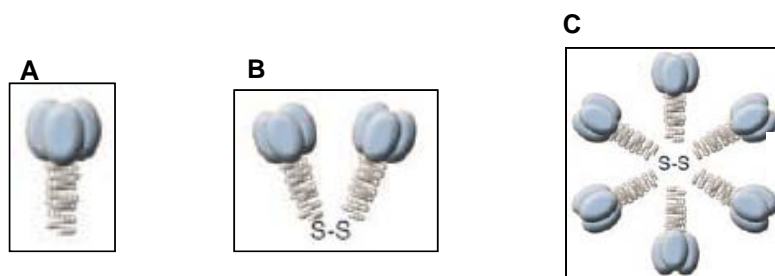


FIGURA 2. Principais formas da adiponectina presentes na corrente sanguínea: (A) trímero, de baixo peso molecular; (B) hexâmero, de médio peso molecular; (C) multímero, de alto peso molecular. SS - ponte dissulfeto.

Arita e colaboradores (1999) sugeriram, ainda, que a adiponectina pode estar presente no plasma também na forma de complexos com outras proteínas. Além disso, Fruebis e colaboradores (2001) relataram a presença, no sangue de seres humanos, de pequena quantidade de uma forma truncada da adiponectina contendo o domínio globular da proteína, e que possuía atividade biológica.

Os receptores da adiponectina AdipoR1 e AdipoR2 apresentam sete domínios transmembrana, entretanto são estrutural e funcionalmente distintos dos receptores acoplados à proteína G. A região N-terminal do receptor é interna, enquanto que a C-terminal é externa (Kadowaki & Yamauchi, 2005; Mao et al., 2006). Em estudo *in vitro*, observou-se AdipoR1 possui maior afinidade para a porção globular da adiponectina e menor afinidade para a adiponectina íntegra (Yamauchi et al., 2003a).

Yamauchi e colaboradores (2003a) demonstraram, em camundongos, expressão de RNAm de AdipoR1 e AdipoR2 em cérebro, coração, rins, fígado, pulmões, musculatura esquelética, baço e testículos: enquanto que o receptor AdipoR1 encontrou-se amplamente expresso no organismo, o receptor AdipoR2 esteve expresso predominantemente no fígado. Já em ratos, Satoh e colaboradores (2005) observaram maior expressão de AdipoR1 e AdipoR2 no músculo esquelético, em comparação com o tecido hepático.

Recentemente, foi relatada a expressão de tais receptores em culturas de cardiomiócitos humanos e murinos (Piñeiro et al., 2005) e em cultura de osteoblastos primários humanos (Berner et al., 2004). Foi demonstrado, inclusive, que no tecido adiposo humano a expressão do RNAm de AdipoR1 é aproximadamente 10 vezes maior do que a expressão de AdipoR2 (Rasmussen et al., 2006). No pâncreas de seres humanos e de ratos, Kharroubi e colaboradores (2003) relataram a expressão de AdipoR1 e AdipoR2 (em grande

quantidade) nas células β pancreáticas, que podem estar, portanto, envolvidos na regulação da secreção de insulina.

O principal mecanismo através do qual a adiponectina estimula a oxidação de ácidos graxos e a captação de glicose é a fosforilação (ativação) da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) (Tomas et al., 2002; Yamauchi et al., 2002; Wu et al., 2003), cuja estimulação em função da administração de adiponectina já foi descrita em cardiomiócitos (Shibata et al., 2004; Piñeiro et al., 2005), miócitos (Tomas et al., 2002; Yamauchi et al., 2003b), hepatócitos (Yamauchi et al., 2002) e adipócitos (Wu et al., 2003).

Em cultura de miócitos tratados com adiponectina, Yamauchi e colaboradores (2003b) relataram que a ativação da AMPK ocasionou aumento da atividade de receptores ativados por proliferadores de peroxissoma alfa ($PPAR\alpha$) dependente de ligante; enquanto que Tomas e colaboradores (2002) relataram que a AMPK aumentou a sensibilidade de células musculares esqueléticas à insulina.

Em camundongos, a administração sistêmica de adiponectina ocasionou, além de redução da glicemia, ativação da AMPK, fosforilação e inibição da atividade da acetil coenzima A carboxilase (ACC), oxidação de ácidos graxos e aumento da captação de glicose na musculatura esquelética; enquanto que no tecido hepático observou-se fosforilação da AMPK e diminuição da expressão de genes envolvidos na gliconeogênese (Yamauchi et al., 2002).

Autores descreveram, inclusive, uma provável via metabólica relacionada com a estimulação da oxidação de ácidos graxos pela adiponectina: inicialmente, a ativação da AMPK levaria à inibição da atividade da ACC. Ocorreria fosforilação e ativação da malonil coenzima A (malonil-CoA) descarboxilase, ocasionando a redução do conteúdo de malonil-CoA. A malonil-CoA é uma reguladora-chave na síntese de ácidos graxos, uma vez que ela é inibidora da carnitina-palmitoil-transferase, enzima envolvida na entrada de ácidos graxos na

mitocôndria. Logo, a redução da malonil-CoA levaria ao aumento da oxidação de ácidos graxos (McGarry & Brown, 1997; Winder & Hardie, 1999; Ruderman et al., 2003; Oh et al., 2005).

1.3.3 Ações da adiponectina

Os principais órgãos alvos da adiponectina são o fígado e o tecido muscular (Pajvani et al., 2003). No fígado, a adiponectina causa aumento da sensibilidade à insulina, redução do influxo e aumento da oxidação de ácidos graxos, redução da produção de glicose e diminuição da síntese de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), enquanto que no músculo ela causa aumento da oxidação de ácidos graxos, da sensibilidade à insulina e da captação de glicose (Chandran et al., 2003).

A adiponectina está envolvida no controle da homeostase da glicose e dos lipídios, e no metabolismo energético (Vasseur et al., 2003). Sua deficiência está relacionada com a Síndrome Metabólica, que envolve obesidade, resistência à insulina e outras complicações tais como hiperlipidemia, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão (Matsuzawa et al., 2004; Sieminska et al., 2006).

Uma série de estudos sugeriu que a adiponectina de alto peso molecular é a forma mais ativa da proteína e que está mais envolvida com sensibilidade à insulina e proteção contra o diabetes do que a adiponectina sérica total (Pajvani et al., 2004; Fisher et al., 2005; Hara et al., 2006; Kadowaki et al., 2006). Em estudo de Lara-Castro e colaboradores (2006), a razão entre adiponectina de alto peso molecular e adiponectina total apresentou maior correlação com glicose e insulina do que o próprio valor da concentração plasmática total de adiponectina, em relação à glicose e à insulina. Logo, existe a possibilidade de alterações na adiponectina de alto peso molecular serem mais relevantes na predição de resistência à

insulina do que alterações na adiponectina plasmática total (Kadowaki et al., 2006; Lara-Castro et al., 2006).

1.3.3.1 Metabolismo da glicose

Uma série de autores demonstrou a correlação negativa que existe entre adiponectina e glicose plasmática. Experimentos realizados em animais comprovaram que a diminuição da concentração sérica de adiponectina encontrou-se associada à redução da resposta dos tecidos à insulina (Berg et al., 2001; Maeda et al., 2002). Inclusive, em modelos de camundongos com resistência à insulina, a administração de adiponectina proporcionou recuperação da sensibilidade dos tecidos à insulina (Yamauchi et al., 2001). Em cultura de hepatócitos primários de ratos, a adiponectina aumentou a capacidade de uma concentração subfisiológica de insulina suprimir a produção de glicose, indicando ser a adiponectina uma potente amplificadora da ação da insulina (Berg et al., 2001). Também já foi relatado, em cultura de adipócitos, o aumento da utilização de glicose pelas células em função da adição de adiponectina ao meio (Wu et al., 2003).

Interessantemente, ao se estudar Síndrome Metabólica, um dos locais de relação com resistência à insulina e diabetes tipo 2 foi mapeado exatamente no locus 3q27 do cromossoma humano, local onde se situa o gene da adiponectina (Kissebah et al., 2000; Vionnet et al., 2000). De acordo com Kondo e colaboradores (2002), esta descoberta sugere que a redução da função da adiponectina provavelmente tem relação com o desenvolvimento de resistência à insulina e diabetes tipo 2. Em seu estudo, Kadowaki e colaboradores (2006) propuseram a hipótese de que o desenvolvimento de resistência à insulina, diabetes tipo 2 e Síndrome Metabólica está relacionado à redução nas concentrações plasmáticas de adiponectina causada

pela interação entre fatores genéticos (como polimorfismos no gene da adiponectina) e fatores ambientais que causam obesidade (como o sedentarismo).

Em seres humanos, casos de mutações do gene da adiponectina estão relacionados, principalmente, com a ocorrência de diabetes, além da hipoadiponectinemia (Hara et al., 2002; Takahashi et al., 2000; Kondo et al., 2002; Waki et al., 2003).

Estudos com animais mostraram que a redução na concentração sérica de glicose, observada após administração periférica de adiponectina, ocorreu principalmente devido à redução da produção de glicose pelo fígado (Berg et al., 2001; Combs et al., 2001). Berg e colaboradores (2001) demonstraram que a redução da glicemia, decorrente de injeção intraperitoneal de adiponectina em camundongos, ocorreu primariamente em função da diminuição da produção hepática de glicose e não de um aumento da insulina, pois não foi observada uma elevação da insulina em seguida à administração de adiponectina. Além disso, Yamauchi e colaboradores (2002) avaliaram, *in vivo* e *in vitro*, a influência da adiponectina sobre o tecido hepático, e observaram redução na expressão de genes envolvidos na gliconeogênese, além da redução na glicemia.

Experimento com camundongos geneticamente modificados que não possuíam o gene da adiponectina (*knockout*) revelou que os animais homozigotos apresentaram resistência insulínica e intolerância à glicose, apesar de o ganho de peso corporal ter sido similar ao do grupo *wild-type* (Kubota et al., 2002).

Da mesma forma, em outro estudo com camundongos *Adipo-knockout*, Maeda e colaboradores (2002) observaram resistência severa à insulina, distúrbios no catabolismo de ácidos graxos livres e aumento de TNF- α . Nestes camundongos, uma dieta rica em gordura e sacarose ocasionou aumento acentuado dos níveis plasmáticos de glicose e de insulina, não

tendo sido observado, até a sexta semana de administração da dieta, alterações significativas no peso corporal e na adiposidade em comparação com os camundongos *wild-type*. O quadro de resistência à insulina pôde ser atenuado através da suplementação de adiponectina por meio de transfecção com adenovírus (Maeda et al., 2002). Diferentemente, Ma e colaboradores (2002), em estudo envolvendo outro grupo de camundongos *knockout* para o gene da adiponectina, não relataram resistência à insulina.

Camundongos transgênicos cuja mutação ocasionou aumento na expressão do RNAm da adiponectina apresentaram redução da glicemia. A diminuição da glicose plasmática observada nestes animais, e também em casos de administração de adiponectina sistêmica, parece ter ocorrido em decorrência da supressão da produção de glicose pelo fígado e do aumento da oxidação de lipídios (Tsao et al., 2002; Yamauchi et al., 2003b). Em estudo de Satoh e colaboradores (2005), ratos que apresentaram hiperadiponectinemia causada por injeções de construções de adenovírus e conseqüente hiperexpressão hepática de adiponectina, apresentaram aumento da sensibilidade à insulina, na musculatura esquelética, observada através de testes de tolerância à glicose e à insulina. Entretanto, o efeito da insulina na supressão da produção hepática de glicose não ocorreu, sugerindo que os altos níveis de expressão do RNAm da adiponectina no fígado podem ter ocasionado um quadro de dessensibilização local à própria adiponectina. Neste mesmo estudo, observou-se aumento da ativação da AMPK no músculo esquelético, mas não no tecido hepático, o que confirmaria a questão da dessensibilização hepática à adiponectina (Satoh et al., 2005).

Com relação às proteínas transportadoras de glicose, em estudo *in vitro*, células da musculatura esquelética de ratos apresentaram aumento da translocação de GLUT4 e da captação de glicose após incubação com a porção globular da adiponectina. Além disso,

observou-se diminuição da síntese de glicogênio e aumento de lactato, sugerindo que houve o direcionamento do metabolismo da glicose para a produção de lactato (Ceddia et al., 2005).

Fu e colaboradores (2005), também *in vitro*, comprovaram que a adiponectina aumentou a expressão do gene de GLUT4 e seu recrutamento para a membrana plasmática de adipócitos, aumentando a capacidade da insulina de estimular a captação de glicose por tais células. Observou-se, inclusive, a rápida diferenciação de fibroblastos 3T3-L1 que hiperexpressavam o gene da adiponectina, em adipócitos. Segundo os autores, no tecido adiposo, a adiponectina provavelmente exerce efeito autócrino, promovendo proliferação celular e diferenciação de preadipócitos a adipócitos, a partir da estimulação de genes responsáveis pela adipogênese (Fu et al., 2005).

1.3.3.2 Metabolismo de lipídios

Quanto ao peso corporal e à ingestão alimentar, em estudo envolvendo camundongos submetidos a uma dieta rica em gordura e sacarose observou-se que a administração crônica de baixas doses da fração globular da adiponectina ocasionou diminuição do peso corporal independentemente da diminuição da ingestão alimentar (Fruebis et al., 2001). Os autores sugeriram que isto provavelmente ocorreu devido à estimulação da oxidação de lipídios, principalmente no fígado e no tecido muscular. Posteriormente, outros autores também demonstraram que a administração de adiponectina, tanto intracerebroventricular (ICV) quanto intravenosa, ocasionou diminuição do peso corporal em camundongos, sem que houvesse redução da ingestão alimentar: portanto, a redução do peso por influência da adiponectina ocorreu devido a efeitos centrais e periféricos no gasto energético, independentemente de uma ação central sobre os circuitos neuronais reguladores do apetite (Qi et al., 2004).

Estudos em humanos também comprovaram a existência de uma estreita relação entre hipoadiponectinemia, hiperinsulinemia e resistência à insulina (Weyer et al., 2001; Matsubara et al., 2002b; Matsubara et al., 2003). A diminuição da concentração sérica de adiponectina no estado pré-diabético precedeu a redução da sensibilidade à insulina, provavelmente contribuindo para o desenvolvimento da resistência à insulina no diabetes tipo 2 (Weyer et al., 2001; Lindsay et al., 2002; Spranger et al., 2003). Recentemente, Kantartzis e colaboradores (2005) relataram a associação entre adiponectina e aumento da sensibilidade à insulina, em indivíduos obesos, enquanto Hug e Lodish (2005) observaram baixos níveis séricos de adiponectina em pacientes com obesidade e diabetes tipo 2.

Quanto ao índice de resistência à insulina HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*), Matsubara e colaboradores (2003) observaram correlação negativa entre este e a adiponectina sérica em mulheres não-diabéticas; resultado também relatado por Yoon e colaboradores (2005), em estudo envolvendo pacientes com doença hepática e indivíduos saudáveis.

Além da relação entre obesidade e níveis sanguíneos reduzidos de adiponectina, é importante ressaltar que no tecido adiposo de pessoas obesas foi relatada redução da expressão de AdipoR1, tendo como provável consequência a diminuição dos efeitos biológicos da adiponectina neste local (Rasmussen et al., 2006). Além disso, observou-se redução da expressão de ambos os receptores de adiponectina na musculatura esquelética de indivíduos com diabetes tipo 2 (Debard et al., 2004).

Já no estudo de Tsuchida e colaboradores (2004) em camundongos ob/ob com resistência à insulina, as expressões de AdipoR1 e AdipoR2 no músculo e no tecido adiposo encontraram-se significativamente reduzidas. A obesidade ocasionou não só a redução da

adiponectina sérica, como também da expressão de seus receptores, desta forma diminuindo a sensibilidade dos tecidos à adiponectina e contribuindo para o quadro de resistência à insulina. Ainda neste estudo, os autores demonstraram que, no músculo esquelético de camundongos ob/ob, a ativação da AMPK induzida pela adiponectina encontra-se reduzida, sugerindo a ocorrência de resistência à adiponectina (Tsuchida et al., 2004).

Em estudos em seres humanos, a concentração plasmática de adiponectina apresentou-se inversamente proporcional à adiposidade do organismo, correlacionando-se negativamente com o percentual de gordura corporal tanto no indivíduo saudável quanto no diabético (Weyer et al., 2001). Uma série de autores relatou a correlação inversa entre adiponectina e IMC (Arita et al., 1999; Matsubara et al., 2002b; Cnop et al., 2003), enquanto que Gavrila e colaboradores (2003a) observaram esta correlação entre adiponectina e parâmetros de obesidade central “razão entre cintura e quadril” e “circunferência da cintura”. Além disso, foi relatada correlação negativa entre adiponectina sérica e gordura intra-abdominal (Addy et al., 2003; Cnop et al., 2003) e massa de gordura corporal central (soma de tecido adiposo subcutâneo abdominal e tecido adiposo intra-abdominal visceral) (Staiger et al., 2003b).

Em humanos, Yang e colaboradores (2001) observaram baixa concentração plasmática de adiponectina em indivíduos obesos, com retorno ao normal após perda de peso. Já em mulheres, Bullo e colaboradores (2005) demonstraram que aquelas que possuíam maior grau de adiposidade apresentavam menor expressão de RNAm de adiponectina no tecido adiposo. Além disso, houve correlação positiva entre a concentração sérica de adiponectina e a atividade da lipase hormônio-sensível no tecido adiposo subcutâneo das mulheres obesas, o que levou os autores a sugerirem que a baixa expressão de adiponectina em indivíduos obesos pode contribuir, através da influência sobre a atividade lipolítica e sobre a oxidação de ácidos graxos, para a progressão da própria obesidade e para as co-morbidades associadas. Tajtáková

e colaboradores (2006) afirmaram que a baixa concentração sérica de adiponectina em indivíduos obesos pode ser considerada um marcador preditivo da possibilidade de desenvolvimento da Síndrome Metabólica.

Em estudo com adipócitos humanos, *in vitro*, a secreção de adiponectina por células isoladas do tecido adiposo omental (visceral) foi maior do que a secreção por adipócitos do tecido subcutâneo, e apresentou correlação negativa com o IMC (Motoshima et al., 2002). De acordo com Havel (2004), uma possível explicação para a redução da adiponectina observada em indivíduos obesos (e para seu aumento, após perda de peso) é o fato de a adiponectina ser realmente produzida primariamente pelo tecido adiposo visceral.

Quanto à relação entre concentração sérica de lipídios e adiponectina, já foi demonstrada a existência de correlação negativa entre adiponectina e triglicerídeos e correlação positiva entre adiponectina e HDL (Matsubara et al., 2002a; Addy et al., 2003; Cnop et al., 2003; Tschritter et al., 2003; Yoon et al., 2005; Kantartzis et al., 2006). Recentemente, em indivíduos obesos, Kantartzis e colaboradores (2006) relataram existir uma correlação negativa entre adiponectina e LDL e massa de tecido adiposo visceral. A concentração sérica de adiponectina também esteve diminuída em pacientes com lipodistrofia congênita (Haque et al., 2002) ou associada ao HIV (Addy et al., 2003; Sutinen et al., 2003).

Em estudo realizado com pacientes que apresentavam esteatose hepática não alcoólica, Yoon e colaboradores (2005) encontraram correlação negativa entre a adiponectina e a massa de gordura corporal, a insulina sérica e o grau de resistência à insulina. O grupo de indivíduos doentes apresentou hipoadiponectinemia e elevados IMC, massa de gordura corporal, insulina, e índice HOMA-IR.

A relação existente entre obesidade e hipoadiponectinemia levou alguns autores a sugerirem a possibilidade da utilização deste hormônio no tratamento de indivíduos obesos,

com o objetivo de melhorar a resistência à insulina e a aterosclerose (Haluzik et al., 2004). De acordo com Havel (2004), o tratamento com adiponectina provavelmente também será útil no controle de outros distúrbios metabólicos tais como esteatose hepática e dislipidemia.

1.3.3.3 Sistema cardiovascular

A adiponectina sérica encontra-se frequentemente reduzida em indivíduos com doença cardiovascular (Hug & Lodish, 2005). O acompanhamento de pacientes com insuficiência renal durante alguns anos revelou que houve maior índice de mortes por doença cardiovascular dentre os indivíduos que apresentavam níveis mais baixos de adiponectina (Zoccali et al., 2002). Além disso, Kistorp e colaboradores (2005) acompanharam, por cerca de três anos, pacientes com insuficiência cardíaca crônica e concluíram que a concentração sérica de adiponectina pode ser considerada fator de predição da mortalidade.

No homem, a hipoadiponectinemia está associada a doenças da artéria coronária (Hotta et al., 2000; Yaturu et al., 2006). Pischon e colaboradores (2004) observaram que concentrações elevadas de adiponectina estiveram relacionadas a menor risco de infarto do miocárdio; enquanto Kumada e colaboradores (2003) verificaram que indivíduos com doença cardíaca isquêmica tinham baixos níveis de adiponectina. Além disso, recentemente, foi demonstrado que a produção de adiponectina pelo tecido adiposo do epicárdio humano estava reduzida em pacientes com doença da artéria coronária (Iacobellis et al., 2005a).

Por sua vez, a mutação do gene da adiponectina, em humanos, está associada à ocorrência de doença da artéria coronária e Síndrome Metabólica (Ohashi et al., 2004).

Foi comprovado, ainda, que a adiponectina possui propriedades anti-aterogênicas relevantes, evitando a formação de placas ateroscleróticas (Berg et al., 2002) e atuando como fator de proteção para o sistema cardiovascular (Zoccali et al., 2002). Já foi relatado que a

adiponectina inibiu mecanismos envolvidos no desenvolvimento da aterosclerose: ela dificultou a adesão de monócitos a células do endotélio vascular inibindo a expressão de moléculas de adesão (Ouchi et al., 1999) e a ativação do fator nuclear (de transcrição) kappa-B (NF- κ B) induzida por TNF- α (Ouchi et al., 2000). Além disso, *in vitro*, a adiponectina suprimiu a proliferação e a migração de células musculares lisas (Arita et al., 2002). Ouchi e colaboradores (2000) sugeriram que a adiponectina presente na corrente sanguínea pode modular a resposta inflamatória das células endoteliais.

Em estudo de Okamoto e colaboradores (2000), na presença de lesão da barreira endotelial, a adiponectina acumulou-se internamente na parede vascular, protegendo o endotélio contra o desenvolvimento de alterações vasculares aterogênicas. De acordo com Matsuzawa e colaboradores (2004), a entrada da adiponectina no endotélio é favorecida pela sua capacidade de se ligar a colágenos subendoteliais, e ocorre em decorrência das lesões vasculares causadas por estímulos inflamatórios e substâncias químicas presentes na circulação.

Outros estudos revelaram a ação antiinflamatória da adiponectina: em camundongos, a injeção intraperitoneal de lipopolissacarídeo causou aumento da expressão de adiponectina no músculo esquelético; e em cultura de miotubos, a administração de citocinas pró-inflamatórias estimulou a produção de adiponectina (Delaigle et al., 2004; Goldstein & Scalia, 2004).

Em camundongos transgênicos deficientes em apolipoproteína-E (apoE^{-/-}), que apresentam propensão genética para o desenvolvimento de aterosclerose, o tratamento com adiponectina impediu o desenvolvimento da doença (Okamoto et al., 2002). Ainda em animais deficientes em apolipoproteína-E, a hiperadiponectinemia causada pela hiperexpressão da porção globular da adiponectina pelo fígado também impediu o desenvolvimento de aterosclerose (Yamauchi et al., 2003b).

Camundongos *knockout* para o gene da adiponectina apresentaram formação da neointima vascular mais intensa do que a de animais *wild-type*, em resposta à lesão mecânica provocada por constrição (Kubota et al., 2002). Em outro estudo, de Matsuda e colaboradores (2002), utilizando uma técnica de lesão da artéria femoral diferente, camundongos *knockout* também apresentaram espessamento acentuado da camada neointima vascular e aumento da proliferação de células da musculatura lisa vascular. Tal proliferação foi atenuada pela suplementação com adiponectina através de transfecção mediada por adenovírus.

1.3.3.4 Metabolismo energético

A adiponectina está envolvida na regulação do balanço energético. Sua administração reduz o ganho de peso e o aumento de gordura corporal em camundongos alimentados com dieta rica em gordura e sacarose, sem causar inibição da ingestão alimentar, além de ocasionar um aumento da temperatura corporal que sugere haver efeito estimulatório sobre o gasto energético (Fruebis et al., 2001; Yamauchi et al., 2001).

Estudando a ação central da adiponectina na regulação do balanço energético, Qi e colaboradores (2004) observaram redução do percentual de gordura corporal independentemente de redução na ingestão alimentar, após uma única injeção ICV em camundongos, sugerindo que a perda de peso provavelmente ocorreu em função de aumento do gasto energético. Comprovou-se que as alterações observadas refletiram um efeito central localizado, já que não houve variação na concentração sérica de adiponectina após as injeções. A análise imunohistoquímica hipotalâmica revelou a presença de maior número de células positivas para adiponectina no núcleo paraventricular, um local comprovadamente envolvido na homeostase energética. Neste mesmo experimento observou-se que tanto a

administração ICV, quanto a intravenosa, ocasionou aumento da expressão de UCP1 no TAM e do consumo de oxigênio (VO_2). Em camundongos ob/ob, que apresentam baixos níveis séricos de adiponectina e termogênese reduzida, a administração ICV da proteína ocasionou o aumento da temperatura corporal até valores normais, sugerindo um efeito estimulatório da adiponectina sobre a termogênese (Qi et al., 2004).

Em estudo de Masaki e colaboradores (2003), a administração intraperitoneal de adiponectina (por sete dias) em camundongos *agouti yellow* (Ay/a) obesos ocasionou uma redução do peso e da massa de gordura dos animais. Houve aumento da expressão da UCP1 no TAM, da UCP2 no tecido adiposo branco (TAB), e da UCP3 na musculatura esquelética. Além disso, o tratamento agudo também causou incremento da atividade simpática no TAM e aumento da temperatura corporal.

1.3.4 Regulação da produção de adiponectina

Fatores que ocasionam alterações na adiponectina sérica estão relacionados na tabela 1.

TABELA 1. Regulação da adiponectina.

AUMENTO	DIMINUIÇÃO	AUTORES
FRIO camundongos	JEJUM 24h ratos	Yoda 2001; Puerta 2002
PTN SOJA, ÓLEO PEIXE, ÁCIDO LINOLEICO roedores	ISOPROTERENOL <i>in vitro</i>	Nagasawa 2002; Nagao 2003; Rossi 2005; Flachs 2006; Kadowaki 2006
TIAZOLIDINEDIONAS (TZD) <i>in vivo, in vitro</i>	DEXAMETASONA <i>in vitro</i>	Fasshauer 2001; Delporte 2002; Viengchareun 2002
	TNFα <i>in vivo, in vitro</i>	Hattori 2005
	INTERLEUCINA -6 <i>in vitro</i>	Maeda 2001; Combs 2002; Motoshima 2002; Viengchareun 2002; Yu et al., 2002
LEPTINA adm. sistêmica	LEPTINA ICV	Maeda 2001; Fasshauer 2002; Bruun 2003
INSULINA <i>in vitro</i>	INSULINA <i>in vitro</i> e camundongos	Bruun 2003; Fasshauer 2003
RESTRIÇÃO CALÓRICA roedores normais e humanos obesos	RESTRIÇÃO CALÓRICA humanos normais	Matsubara 2002; Zhang 2002; Ueno 2004; Lord 2005
		Halleux 2001; Blüher 2002; Fasshauer 2002; Motoshima 2002; Viengchareun 2002; Pajvani 2003
		Hotta 2000; Berg 2001; Yang 2001; Combs 2003; Faraj 2003; Wolfe 2004; Zhu 2004

Conforme artigo de Yoda e colaboradores (2001), a temperatura ambiente pode causar alteração nos níveis séricos de adiponectina. Os autores relataram aumento na concentração sérica e na expressão do RNAm da adiponectina no TAB em camundongos expostos a frio de 4°C. Entretanto, em estudo realizado com ratos expostos a 6°C durante 18 horas, não foram encontradas alterações na concentração sérica nem na expressão de adiponectina nos tecidos adiposos branco e marrom, apesar de ter havido discreta e significativa redução da expressão do seu RNAm no TAM (Puerta et al., 2002).

Quanto à alimentação, estudos em animais comprovaram que determinados alimentos – como proteína de soja, óleo de peixe e ácido linoleico – relacionados com fatores protetores contra o desenvolvimento da resistência à insulina, causaram aumento dos níveis séricos de adiponectina (Nagasawa et al., 2002; Nagao et al., 2003; Rossi et al., 2005; Flachs et al., 2006; Kadowaki et al., 2006).

As refeições habituais (o consumo de alimentos), ao longo do dia, parecem não ocasionar variações nem na concentração sérica de adiponectina, nem na expressão de seu RNAm no tecido adiposo (Oliver et al., 2006).

Entretanto, há relatos de elevação da concentração sérica de adiponectina, em roedores, em função da diminuição da ingestão alimentar (Berg et al., 2001; Combs et al., 2003; Zhu et al., 2004). Berg e colaboradores (2001) observaram praticamente a duplicação da adiponectina sérica em camundongos submetidos à restrição calórica crônica (ingestão de 60% em relação à ingestão *ad libitum*), por três a quatro meses. Quanto à expressão da adiponectina, em ratos geneticamente obesos (*Zucker*, *fa/fa*), que apresentavam baixa expressão do RNAm da adiponectina no tecido adiposo visceral, a restrição alimentar foi acompanhada de aumento da expressão de volta a valores normais (Milan et al., 2002).

Após jejum de 48 horas, ratos apresentaram diminuição da expressão do RNAm da adiponectina no TAB, ocorrendo retorno aos valores normais em seguida à re-alimentação. Apesar disso, não houve alteração significativa nos valores da adiponectina sérica (Zhang et al., 2002). Da mesma forma, ainda em ratos, nem o jejum de 48h nem a re-alimentação causaram alterações nos níveis de adiponectina (Kmiec et al., 2005). Entretanto, Altomonte e colaboradores (2003) observaram, em ratos, redução significativa da concentração sérica de adiponectina após 24 horas de jejum. Além disso, Bertile e Raclot (2004) relataram redução na expressão do RNAm da adiponectina nos tecidos adiposos subcutâneo e epididimal de ratos, após jejum prolongado, ocorrendo retorno ao valores iniciais após re-alimentação.

Com relação aos receptores de adiponectina, em camundongos ob/ob, o jejum de 48 horas ocasionou aumento na expressão de AdipoR1 e AdipoR2 no fígado e na musculatura esquelética, sendo que a posterior re-alimentação reduziu tal expressão (Tsuchida et al., 2004).

A alteração dos níveis séricos de adiponectina em função de restrição calórica também já foi observada em seres humanos obesos. Hotta e colaboradores (2000) relataram que, em indivíduos obesos submetidos a um programa alimentar de 800 kcal/dia por um período de dois meses, a perda de peso (redução de 10% do IMC) foi acompanhada de aumento da adiponectina, tanto em pacientes diabéticos quanto em não-diabéticos. Em outros estudos, também com indivíduos obesos – submetidos à cirurgia de redução de estômago – observou-se a relação entre diminuição do IMC e aumento das concentrações de adiponectina (Yang et al., 2001; Faraj et al., 2003). Entretanto, em estudo de indivíduos não-obesos, os resultados foram diversos: mulheres saudáveis, não-obesas, submetidas a uma dieta hipocalórica (de 1000 a 1200 kcal/dia) pelo período de um mês apresentaram modesta, mas significativa, redução das concentrações séricas de adiponectina (Wolfe et al., 2004). Além disso, em

estudo de Gravila e colaboradores (2003a) com indivíduos saudáveis não-obesos submetidos a jejum de 48 horas, nem a restrição alimentar (que ocasionou a diminuição da concentração sérica de leptina) nem a administração de leptina em doses fisiológicas ou farmacológicas foi capaz de alterar significativamente a concentração sérica da adiponectina.

Em ratos, a administração crônica de leptina não alterou a síntese de adiponectina do TAB, em comparação com o grupo controle. Entretanto, uma vez que a leptina ocasionou redução do consumo alimentar e perda de peso, os autores formaram um grupo de ratos que foi alimentado com a mesma quantidade de alimento consumida pelo grupo tratado com leptina: conforme esperado, tais animais apresentaram redução da expressão de adiponectina no TAB. Portanto, concluiu-se que o tratamento com leptina preveniu tal redução na expressão do RNAm da adiponectina no TAB induzida pela redução da alimentação (Zhang et al., 2002).

Em experimento *in vitro*, realizado por Lord e colaboradores (2005), a administração de leptina resultou em redução significativa da expressão do RNAm da adiponectina em cultura de células de estroma vascular de suínos. Além disso, em mulheres não diabéticas obesas e não-obesas, Matsubara e colaboradores (2002b) evidenciaram a existência de correlação negativa entre adiponectina e leptina. E. estudo com camundongos foi demonstrado, ainda, que a administração central (ICV) de leptina foi capaz de reduzir as concentrações séricas de adiponectina (Ueno et al., 2004). Mais recentemente, outro autor sugeriu que a produção de adiponectina é, provavelmente, em parte, regulada por ações hipotalâmicas da leptina (Huypens, 2006).

Entretanto, camundongos ob/ob, que têm deficiência de leptina, apresentam baixas concentrações séricas de adiponectina (Qi et al., 2004). Além disso, em um estudo envolvendo animais ob/ob, a expressão de AdipoR1 e AdipoR2 no fígado e na musculatura

esquelética também estava reduzida, assim como a ligação da adiponectina com frações de membrana e a ativação da AMPK pela adiponectina. Os autores concluíram que esta situação de resistência à adiponectina provavelmente ocasiona agravamento da resistência à insulina já presente no animal ob/ob (Tsuchida et al., 2004).

Quanto à influência da insulina sobre a regulação da produção de adiponectina, os resultados são conflitantes. Fasshauer e colaboradores (2002) demonstraram, em estudo com cultura de adipócitos 3T3-L1, que houve redução da expressão do RNAm de adiponectina entre 68% e 85%, nas células tratadas com insulina.

Em adipócitos humanos, *in vitro*, a secreção de adiponectina por células isoladas de tecido adiposo omental aumentou após incubação com insulina. O aumento foi ainda maior quando foi feita a adição de insulina juntamente com rosiglitazona (droga anti-diabética da classe das tiazolidinedionas) ao meio de cultura. Entretanto, a secreção de células do tecido adiposo subcutâneo não foi influenciada por esse tratamento (Motoshima et al., 2002).

Em outro estudo envolvendo adipócitos isolados de tecido adiposo visceral humano, a insulina também estimulou a expressão do gene da adiponectina (Halleux et al., 2001). Além disso, em cultura de adipócitos T37i, do TAM, a administração de insulina ocasionou aumento da expressão do RNAm da adiponectina (Viengchareun et al., 2002).

Outros autores realizaram estudos com camundongos e relataram que os níveis séricos de adiponectina encontraram-se reduzidos em resposta ao aumento sistêmico da insulina, tendo sido estes valores normalizados após o retorno da glicemia a níveis basais (Pajvani et al., 2003). Em camundongos *knockout* para receptores de insulina específicos do tecido adiposo, a ausência de ação da insulina acarretou aumento da adiponectina sérica (Blüher et al., 2002).

Quanto aos receptores da adiponectina, em experimento *in vitro*, a incubação de hepatócitos e miócitos com insulina ocasionou redução da expressão de AdipoR1 e AdipoR2. Ainda neste estudo, a deficiência de insulina induzida pela droga estreptozotocina ocasionou aumento na expressão dos receptores da adiponectina no fígado e na musculatura esquelética, sendo que a posterior reposição com insulina reverteu este quadro (Tsuchida et al., 2004).

As drogas antidiabéticas da classe das tiazolidinedionas (TZDs) são ligantes sintéticos do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR γ) capazes de aumentar a sensibilidade à insulina e reduzir a hiperglicemia (Maeda et al., 2001). Autores demonstraram, através de estudos *in vitro*, que a administração de TZD causou aumento da expressão do RNAm da adiponectina e/ou aumento da secreção de adiponectina em cultura de células do TAM (Viengchareun et al., 2002), cultura de adipócitos 3T3-L1 (Maeda et al., 2001; Combs et al., 2002) e células isoladas de tecido adiposo omental humano (Motoshima et al., 2002). Foi identificado, na região promotora do gene da adiponectina humana, um elemento responsivo a PPAR, onde o heterodímero PPAR γ /RXR foi capaz de se ligar e estimular a transcrição gênica (Iwaki et al., 2003).

Em estudos *in vivo* envolvendo seres humanos saudáveis, diabéticos e obesos observou-se aumento dos níveis sanguíneos de adiponectina em função do tratamento com TZDs (agonistas do PPAR γ) (Maeda et al., 2001; Combs et al., 2002; Yu et al., 2002). Combs e colaboradores (2002) sugeriram que esta adipocitocina poderia ser utilizada como marcador biológico da ativação do PPAR γ . Semelhantemente, em modelos de camundongos diabéticos e obesos (db/db), a alimentação, por duas semanas, com ração em que foi adicionada troglitazona ou pioglitazona ou rosiglitazona (TZDs), ocasionou elevação da concentração plasmática de adiponectina em relação ao grupo controle (Maeda et al., 2001).

Recentemente, Kubota e colaboradores (2006) desenvolveram camundongos ob/ob *knockout* para o gene da adiponectina (*adipo^{-/-}*). Nestes animais, após duas semanas de tratamento com a droga pioglitazona, houve melhora do quadro de resistência à insulina, tendo havido aumento da captação de glicose pela musculatura esquelética, e não tendo sido observada diminuição da produção de glicose pelo fígado. Houve, também, redução dos níveis séricos de ácidos graxos livres e triglicérides. Os autores concluíram que a melhora observada em tratamentos com a droga antidiabética pioglitazona provavelmente é dependente de adiponectina, no fígado; e independente da mesma, no músculo esquelético (Kubota et al., 2006).

Uma série de estudos *in vitro* comprovou que o tratamento com TNF- α reduz a expressão e a secreção de adiponectina (Maeda et al., 2001; Fasshauer et al., 2002; Bruun et al., 2003). O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é uma citocina proveniente do tecido adiposo que está aumentada em situações de obesidade e resistência à insulina, bloqueando as ações biológicas da insulina, inclusive o estímulo à captação de glicose (Hotamisligil et al., 1994). Já foi referido que essa adipocitocina estimula a expressão de citocinas pró-inflamatórias (Delaigle, 2004). Entretanto, em estudo recente envolvendo cultura de adipócitos humanos, Degawa-Yamauchi e colaboradores (2005) concluíram que o TNF- α provavelmente não está diretamente envolvido na redução da síntese de adiponectina observada na obesidade, uma vez que sua administração não ocasionou diminuição da secreção de adiponectina em adipócitos provenientes de indivíduos obesos.

A interleucina-6 (IL-6) é outra adipocitocina cuja concentração sérica encontra-se elevada em casos de obesidade e resistência à insulina. Em cultura de adipócitos 3T3-L1, a administração de IL-6 causou diminuição significativa da expressão e da secreção de

adiponectina (Fasshauer et al., 2003). Semelhantemente, Bruun e colaboradores (2003) observaram, em tecido adiposo de indivíduos saudáveis e de obesos, a diminuição da expressão do RNAm da adiponectina após a adição de IL-6 ao meio de cultura. Além disso, os mesmos autores encontraram uma correlação negativa entre estas duas adipocitocinas.

Outra substância que reduziu a expressão da adiponectina tanto em cultura de células do tecido adiposo branco, quanto do marrom, foi o isoproterenol, um ligante β -adrenérgico (Fasshauer et al., 2001; Viengchareun et al., 2002). Fasshauer e colaboradores (2001) sugeriram que este efeito teria relação com o provável envolvimento de altos níveis de catecolaminas, liberadas pelo Sistema Nervoso Simpático, no desenvolvimento de quadros de resistência à insulina.

Em estudo de Delporte e colaboradores (2002), observou-se que a incubação com isoproterenol reduziu a expressão do RNAm da adiponectina em explante de tecido adiposo visceral humano. Semelhantemente, em tecidos adiposos visceral e subcutâneo de camundongos, a incubação com agonistas β -adrenérgicos diminuiu tanto a expressão do RNAm quanto a secreção de adiponectina. Além disso, *in vivo*, a injeção subcutânea de agonista β_3 -adrenérgico (BRL37344) ocasionou redução da expressão do RNAm nos tecidos adiposos visceral e subcutâneo, além de diminuição da adiponectina sérica em camundongos (Delporte et al., 2002).

Já em experimento de Zhang e colaboradores (2002), a administração aguda (intraperitoneal) de agonista β_3 adrenérgico (CL316,243), em ratos, diminuiu a expressão do RNAm da adiponectina no TAB e no TAM, com níveis séricos de adiponectina inalterados. Entretanto, no tratamento crônico (por sete dias), observou-se aumento da expressão da adiponectina no TAB e duplicação de sua concentração sérica.

Em experimentos *in vitro*, os glicocorticóides regularam negativamente a expressão da adiponectina, tanto no tecido adiposo branco, quanto no marrom (Fasshauer et al., 2002; Viengchareun et al., 2002). Em um estudo realizado com adipócitos humanos, a dexametasona inibiu significativamente a liberação da adiponectina após 24 horas de tratamento (Degawa-Yamauchi et al., 2005).

Outro fator que ocasionou redução da expressão do gene da adiponectina foi o estresse oxidativo. Em ratos, Hattori e colaboradores (2005) administraram angiotensina II continuamente através da via subcutânea, durante sete dias, para induzir o estresse oxidativo: além de redução na expressão da adiponectina no tecido adiposo, estes animais desenvolveram disfunção endotelial e hipertensão. Ainda neste estudo, também se observou supressão da expressão da adiponectina em adipócitos 3T3-L1, que foram expostos à H₂O₂.

Furukawa e colaboradores (2004) observaram, em seres humanos e em camundongos, a existência de correlação entre acúmulo de gordura (obesidade) e estresse oxidativo sistêmico. Segundo Kadowaki e colaboradores (2006), este fato pode contribuir para a redução da adiponectina observada na obesidade.

1.3.4.1 Regulação da adiponectina pelos hormônios tireoideanos

Alguns estudos sugerem que a função tireoideana influencia os níveis séricos de adiponectina. Autores relatam que a concentração desta adipocitocina é mais elevada no hipertireoidismo, do que no eutireoidismo ou hipotireoidismo (Yaturu et al., 2004; Saito et al., 2005). Foi demonstrada, em estudo em humanos, a diminuição de adiponectina em pacientes

na fase de hipotireoidismo, em comparação com a fase pré-tratamento hipertireóidea. Foi observada correlação positiva entre adiponectina e T_4 e T_3 livres, não havendo, entretanto, correlação entre os níveis desta proteína e as concentrações de leptina (Yaturu et al., 2004).

Além disso, Saito e colaboradores (2005) relataram a existência de correlação positiva entre a concentração sérica de adiponectina e T_3 e T_4 livres em pacientes com doença de Basedow-Graves (hipertireoideos). Entretanto, em estudo com pacientes que apresentavam insuficiência renal crônica, observou-se correlação negativa entre adiponectina e T_3 livre. Naqueles submetidos à hemodiálise, houve correlação negativa entre os níveis séricos de adiponectina e T_4 livre, e positiva entre adiponectina e TSH (Malyszko et al., 2006).

Em seu estudo, Fernández-Real e colaboradores (2003) relataram que indivíduos normais que estavam no grupo com o maior quartil de adiponectina sérica apresentavam também níveis séricos de T_4 livre maiores do que os outros grupos.

Entretanto, Nagasaki e colaboradores (2005) realizaram o monitoramento de pacientes hipotireoideos, ao longo de um ano, durante tratamento de reposição hormonal e conseqüente normalização dos efeitos dos hormônios tireoideanos, e não encontraram alterações significativas nas concentrações séricas de adiponectina destes indivíduos. Além disso, em pacientes hipo- e hipertireoideos, Iglesias e colaboradores (2003) não observaram alterações significativas nos níveis séricos de adiponectina em função da variação do *status* tireoideano, o que os levou a sugerir que os hormônios tireoideanos têm pouca importância na modulação dos níveis de adiponectina no organismo. Este mesmo resultado foi obtido por Santini e colaboradores, em 2004.

Em cultura de tecido adiposo marrom de camundongos, observou-se aumento na secreção e na expressão da adiponectina, após tratamento com T_4 (Fujimoto et al., 2005). Entretanto, *in vitro*, na linhagem celular de adipócitos 3T3-L1, não houve alteração

significativa da expressão do RNAm da adiponectina em função da administração de T₃ (Fasshauer et al., 2002).

Iacobellis e colaboradores (2005b) demonstraram uma correlação negativa do TSH com a adiponectina sérica, fraca, embora significativa, em mulheres obesas eutireóideas não complicadas.

1.4 JUSTIFICATIVA

A adiponectina aumenta a sensibilidade à insulina, estimula a oxidação de ácidos graxos, reduz a gliconeogênese e diminui a glicose plasmática, além de reduzir a lipogênese, a concentração de triglicerídeos sanguíneos, e estimular a termogênese (Tomas et al., 2002; Shklyayev et al., 2003). Esta adipocitocina tem efeitos metabólicos, em grande parte, semelhantes aos efeitos dos hormônios tireoideanos. Sua administração, em roedores, ocasiona alterações comumente presentes no hipertireoidismo, tais como redução do peso corporal e da massa de tecido adiposo, aumento da atividade adrenérgica e da termogênese (Masaki et al., 2003; Qi et al., 2004).

Na hiperadiponectinemia, assim como no hipertireoidismo, há redução de LDL, enquanto na hipoadiponectinemia, assim como no hipotireoidismo, observa-se aumento desta lipoproteína (Duntas, 2002). Além disso, tanto os hormônios tireoideanos quanto a adiponectina estão envolvidos no aumento da atividade da enzima lipase hormônio-sensível (Freake & Oppenheimer, 1995; Viguerie et al., 2002).

Há controvérsias quanto à influência da função tireoideana sobre a adiponectina. Os resultados de estudos envolvendo pacientes hipo- e hipertireoideos são inconclusivos. Apesar de, em alguns estudos, pacientes hipertireoideos apresentarem níveis elevados de adiponectina (Yaturu et al., 2004; Saito et al., 2005) e alguns autores sugerirem ser o hormônio tireoideano um dos reguladores da secreção de adiponectina (Fernández-Real et al., 2003), em outros estudos não foi encontrada relação entre alterações da função tireoideana e adiponectina sérica (Iglesias et al., 2003; Santini et al., 2004).

A maioria dos estudos realizados em humanos, envolvendo função tireoideana e concentração sérica de adiponectina, foi realizada em pacientes com disfunções tireoideanas devido a doenças, o que certamente dificultou o controle de uma série de fatores que podem ter alterado a concentração sérica de adiponectina. A utilização de animais possibilita maior controle de determinadas variáveis que podem estar interferindo no resultado, minimizando os fatores que possam comprometer a clareza das conclusões. Até o momento, não há relatos de estudos *in vivo*, em modelos animais com função tireoideana alterada (hipertireoideos e hipotireoideos), envolvendo *status* tireoideano e adiponectina sérica e, portanto, esse é um dos objetivos do presente estudo.

A função tireoideana influencia o grau de tolerância à glicose do organismo e tanto o hiper quanto o hipotireoidismo podem estar relacionados à resistência à insulina. Uma série de estudos tem demonstrado a relação da adiponectina com variações na sensibilidade à insulina: a redução dos níveis séricos de adiponectina tem sido associada com resistência à insulina. Portanto, outro objetivo deste trabalho é observar possíveis associações entre alterações na tolerância à glicose e a adiponectina sérica nos grupos experimentais.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente estudo busca, essencialmente, avaliar a interferência do *status* tireoideano sobre a concentração sérica de adiponectina, utilizando, para tal, ratos eutireoideos, hipotireoideos e hipertireoideos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar possíveis efeitos do hipo- e do hipertireoidismo sobre a adiponectina, a partir da dosagem da adiponectina sérica;
- Avaliar as correlações entre a adiponectina sérica e as concentrações séricas de hormônios T₃, T₄ e TSH nos diferentes estados tireoideanos;
- Correlacionar a concentração sérica de adiponectina com o peso corporal e a massa de tecido adiposo branco e marrom nos diferentes estados tireoideanos;
- Investigar a ocorrência de alterações na glicemia, na insulina sérica e no grau de tolerância à glicose no hipertireoidismo.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 ANIMAIS

Neste estudo foram utilizados ratos machos Wistar adultos com, em média, $289,2 \pm 6,45$ g de peso corporal, que foram mantidos em ciclos controlados de claro-escuro de 12h:12h (com início do ciclo claro às sete horas da manhã), à temperatura de $24 \pm 1^\circ\text{C}$, com dieta alimentar padrão (ração Nutrilabor/Guabi – Mogiana Alimentos S/A) e água *ad libitum*.

Todos os protocolos experimentais foram aprovados pela Comissão de Avaliação da Utilização de Animais em Pesquisa de nossa Instituição (CAUAP).

Na primeira parte do estudo foram realizados experimentos com ratos eutireoideos, hipotireoideos e hipertireoideos. Na segunda parte do estudo, foram utilizados outros ratos compondo um grupo de animais eutireoideos e outro de hipertireoideos, utilizando o mesmo protocolo de obtenção do hipertireoidismo.

O hipotireoidismo foi induzido através de tratamento via oral com a droga antitireoideana metimazol (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, EUA), a 0,03%, na água de beber, por 28 dias.

O hipertireoidismo foi induzido através de injeção diária, subcutânea, de tiroxina na dose de $50\mu\text{g}/100\text{g}$ PC ($\text{T}_4\text{-L-Thyroxine}$, Sigma-Aldrich, St Louis, MO, EUA) em cada animal, por 10 dias ou por 12 dias, dependendo do experimento.

3.2 PROTOCOLOS EXPERIMENTAIS

3.2.1 Efeitos do hipo- e do hipertireoidismo sobre a adiponectina sérica

Na primeira parte do estudo (figura 3), ratos eutireoideos, ratos hipertireoideos (após 10 dias de tratamento com T_4) e ratos hipotireoideos (após 28 dias de metimazol) foram sacrificados por decapitação. Os animais hipertireoideos foram sacrificados em torno de 10 horas após a última administração de T_4 . Foi realizada a exérese e a imediata pesagem da massa de tecido adiposo branco dos depósitos retroperitoneal, inguinal e epididimal; da massa de tecido adiposo marrom interescapular e do coração. O sangue obtido do tronco destes animais foi centrifugado a 1600g por 15 minutos e o soro foi armazenado a -20°C , para posterior dosagem de adiponectina, TSH e hormônios tireoideanos T_3 e T_4 .

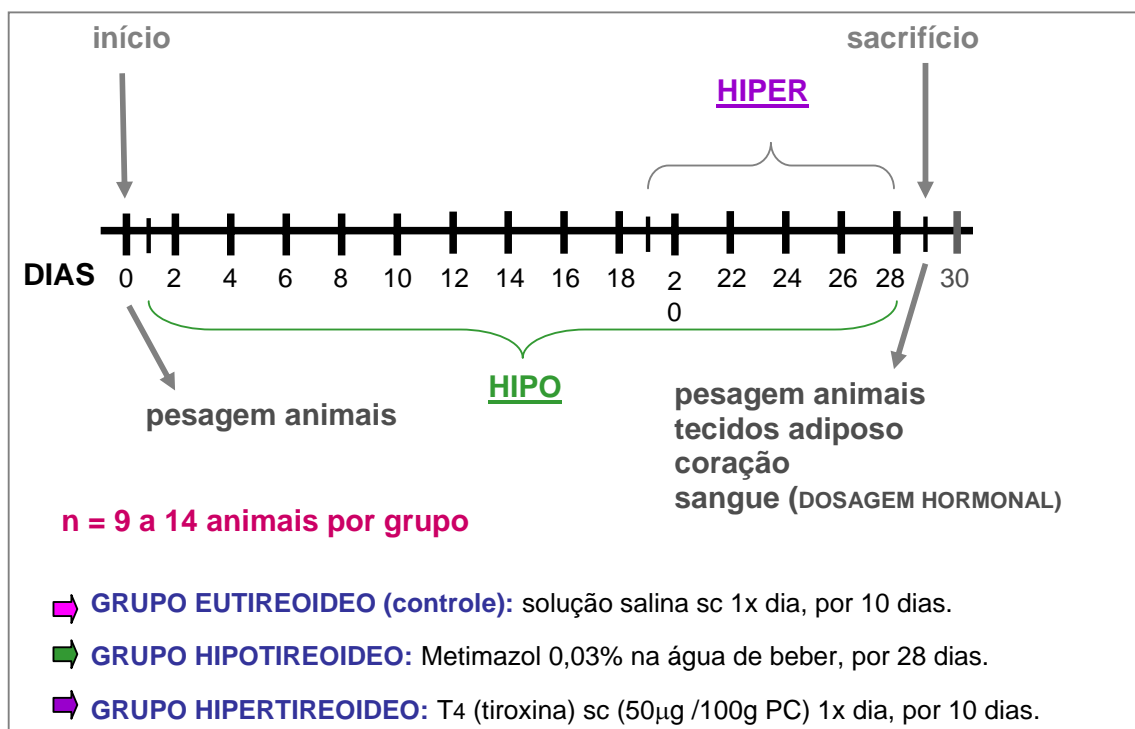


FIGURA 3. Primeiro protocolo experimental.

3.2.2 Efeito do hipertireoidismo sobre a tolerância à glicose

Em outra parte do estudo, foi realizada a análise da tolerância à glicose em ratos hipertireoideos (após 10 dias de tratamento com T₄) e eutireoideos. Os animais foram mantidos em jejum noturno e receberam, pela manhã (após 10h de jejum), uma única injeção intraperitoneal de glicose (Merck, RJ, Brasil) na dose de 1,0g/kg de peso corporal. Aos 0, 20, 40, 60 e 120 minutos após a administração de glicose, foi realizada a coleta de sangue da cauda dos ratos, para dosagem da glicose sangüínea.

Dois dias após retornarem à rotina alimentar normal, os ratos eutireoideos e hipertireoideos passaram novamente por um jejum noturno (10 horas) e foram sacrificados por decapitação, pela manhã, para a obtenção de sangue do tronco. Foi realizada a medição da glicose sangüínea, a centrifugação do sangue a 1600g por 15 minutos e o armazenamento do soro a -20°C, para posterior dosagem de insulina, TSH e hormônios tireoideanos T₃ e T₄.

A dosagem da glicose sangüínea foi realizada a partir da aplicação do sangue em fitas dosimétricas e medição em um glucômetro (Optium™ Medisense^R) (figura 4).

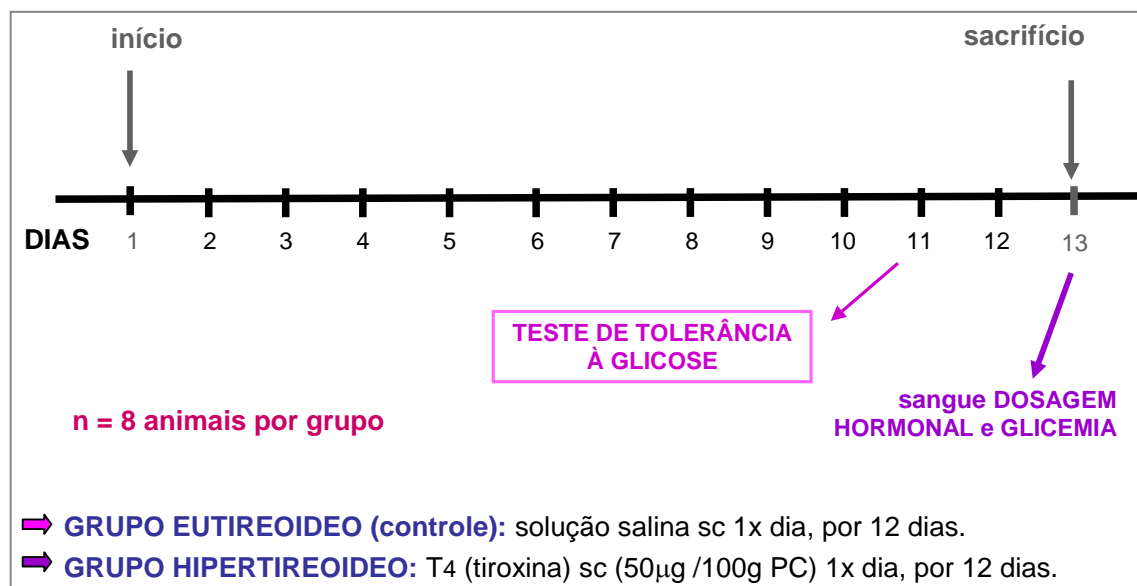


FIGURA 4. Segundo protocolo experimental.

3.2.3 Dosagens hormonais

A adiponectina sérica foi dosada por radioimunoensaio, utilizando-se o *kit* de radioimunoensaio de adiponectina para camundongos e ratos produzido por Linco Research (St Charles, MO, EUA), conforme as recomendações do fabricante. O *kit* baseia-se no método do duplo anticorpo. Dentre seus reagentes, encontra-se: primeiro anticorpo (de coelho) anti-adiponectina, adiponectina marcada com 125 I, adiponectina para a preparação dos padrões utilizados na construção da curva padrão, e segundo anticorpo, de cabra (*goat anti-rabbit IgG serum*).

Os soros de ratos (amostras) foram diluídos a 1:500. Após incubação das amostras ou padrão com o 1º anticorpo e a adiponectina radioativa por 20 a 24 horas à temperatura ambiente, foi realizada a adição do 2º anticorpo. Após incubação por mais 20 minutos a 4° C, foi realizada a centrifugação por 20 minutos, a 2000-3000xg, a 4° C. Por fim, efetuou-se a decantação e a contagem da radioatividade dos precipitados em contador gama. O valor mínimo de detecção deste ensaio é 1ng/mL.

A insulina sérica também foi determinada por radioimunoensaio, utilizando-se o *kit* comercial *ImmuChem™ Coated Tube* (MP Biomedicals LLC, NY, EUA), com o anticorpo específico aderido à parede do tubo, seguindo as instruções do fabricante. O limite de detecção é de 5µUI/mL.

As concentrações séricas de TSH foram determinadas por radioimunoensaio específico, utilizando-se reagentes fornecidos pelo *National Hormone Pituitary Program* (NHPP), National Institutes of Health (NIH) (Torrance, CA, EUA), e foram expressas de

acordo com a preparação de referência (RP3). O *kit* de reagentes era composto por TSH de rato para realização da curva padrão, TSH de rato para iodação e anticorpo de coelho anti-TSH de rato (primeiro anticorpo). A iodação do TSH com ^{125}I foi realizada em nosso laboratório, utilizando a técnica da cloramina T. A molécula marcada foi purificada em uma coluna de gel de poliacrilamida conforme descrito anteriormente (Ortiga-Carvalho et al., 1996). O radioimunoensaio foi realizado pelo método do segundo anticorpo, com adição de 5% de polietilenoglicol. O valor de detecção mínima deste ensaio foi de 0,36ng/mL.

O T_4 total sérico e o T_3 total sérico também foram quantificados por radioimunoensaio, utilizando *kits* comerciais da ICN Pharmaceuticals (Costa Mesa, CA, EUA). Estes *kits* (*Antibody Coated Tube - ^{125}I RIA Kit*) são baseados no método de fase sólida, onde o anticorpo específico encontra-se aderido à parede do tubo. A amostra ou padrão é incubado com T_4 ou T_3 radioativo por uma hora, à temperatura ambiente, procedendo-se, em seguida, a decantação e a contagem da radioatividade dos tubos com contador gama. Conforme as indicações do fabricante, a sensibilidade do ensaio do T_4 é de 0,76 $\mu\text{g/dL}$ e a do T_3 , 6,7ng/dL, entretanto, no nosso estudo estabeleceu-se como limites de detecção o primeiro ponto da curva padrão, tanto para o T_4 quanto para o T_3 .

Em todos os ensaios, a variação intraensaio ficou abaixo de 9%, tendo sido as amostras comparadas quantificadas em um mesmo ensaio.

3.2.4 Análise estatística

Os dados foram expressos como MÉDIA \pm erro padrão da média (EPM). A análise de variância univariada seguida do teste de comparação múltipla de Newman-Keuls foi aplicada

para a realização da análise de dados relativos a adiponectina sérica, TSH, T₃ total, T₄ total, pesos corporais e pesos dos tecidos de animais do primeiro procedimento experimental, em que havia três grupos de ratos: eu-, hipo- e hipertireoideos. O TSH sérico foi analisado após transformação logarítmica.

O teste t de Student não-pareado foi utilizado na análise de TSH sérico, T₃ total e T₄ total de animais do segundo procedimento experimental, em que havia dois grupos de ratos: eu- e hipertireoideos, tendo sido o TSH, mais uma vez, analisado após transformação logarítmica. O teste t de Student não-pareado também foi empregado na análise da glicose sangüínea e da insulina sérica dos ratos eu- e hipertireoideos (segundo experimento), no estado basal e também a cada intervalo de tempo ao longo do teste de tolerância à glicose.

As relações entre variáveis distintas foram determinadas através de correlação simples: teste de Pearson e teste de Spearman.

Os níveis de significância estatística foram estabelecidos para valores de *P* menores do que 0,05.

4 RESULTADOS

Na primeira parte do estudo foram utilizados nove a 14 ratos em cada grupo experimental (eu, hiper- e hipotireoideos), enquanto que na segunda parte do estudo foram utilizados oito animais hipertireoideos e oito eutireoideos.

Conforme demonstrado na tabela 2, a indução farmacológica do hipotireoidismo e do hipertireoidismo (na primeira parte do estudo) efetivamente ocorreu. Nos ratos hipotireoideos, as concentrações séricas de T_4 e T_3 totais apresentaram-se muito reduzidas ($P < 0,0001$), abaixo dos valores mínimos detectáveis ($2\mu\text{g/dL}$ e 50ng/dL , respectivamente), enquanto o TSH sérico encontrou-se extremamente aumentado (12,6 vezes) em relação ao TSH dos animais eutireoideos ($P < 0,0001$). Nos animais hipertireoideos, houve aumento de 65% na concentração sérica de T_4 total ($P < 0,0001$), e de 4,4 vezes na concentração sérica de T_3 total ($P < 0,0001$) em relação ao grupo eutireoideo. Além disso, nestes animais, o TSH foi reduzido a valores indetectáveis, abaixo de $0,36\text{ng/mL}$.

Quanto ao peso do coração, houve redução de 33,6% nos ratos hipotireoideos em relação ao grupo eutireoideo ($P < 0,001$), e de 46,8% nos hipotireoideos em relação ao grupo hipertireoideo ($P < 0,001$). Quanto aos animais hipertireoideos, houve aumento de 25% no peso do coração em relação aos eutireoideos ($P < 0,001$), e aumento de 89% em relação aos hipotireoideos ($P < 0,001$) (tabela 2). Estes achados são condizentes com os estados de hipo- e hipertireoidismo dos animais.

Observou-se que o *status* tireoideano efetivamente afetou o peso corporal dos animais. Tanto os ratos hipertireoideos quanto os hipotireoideos apresentaram redução do ganho de peso corporal em relação aos animais eutireoideos, sendo que somente no segundo caso esta variação foi significativa, tendo sido observada diminuição de cerca de 14% no peso dos hipotireoideos, em relação aos eutireoideos ($P < 0,01$) (tabela 2 e figura 3A).

TABELA 2. Características gerais de ratos eutireoideos, ratos tratados com metimazol (hipotireoideos) e ratos tratados com T₄ (50µg/100gPC/10dias) (hipertireoideos).

	Eutireoideos	Hipotireoideos	Hipertireoideos	P <
T₄ total (µg/dL)	4,54 ± 0,18	< 2	7,49 ± 0,42 #	0,0001
T₃ total (ng/dL)	74,1 ± 3,4	< 50	322,3 ± 22,6 #	0,0001
TSH (ng/mL)	2,52 ± 0,62	31,85 ± 3,23 #	< 0,36	0,0001
Peso corporal antes do tratamento (g)	290,1 ± 9,6	287,9 ± 12,0	289,6 ± 12,9	NS
Peso corporal após tratamento (g)	396,3 ± 11,5	341,3 ± 12,8 #	361,2 ± 12,2	0,01
Peso do coração (g)	1,13 ± 0,03	0,75 ± 0,02 # *	1,41 ± 0,05 # *	0,001

vs. eutireoideos; * vs. hipotireoideos ou hipertireoideos; NS = não significativo; n = 9 a 14 animais em cada grupo.

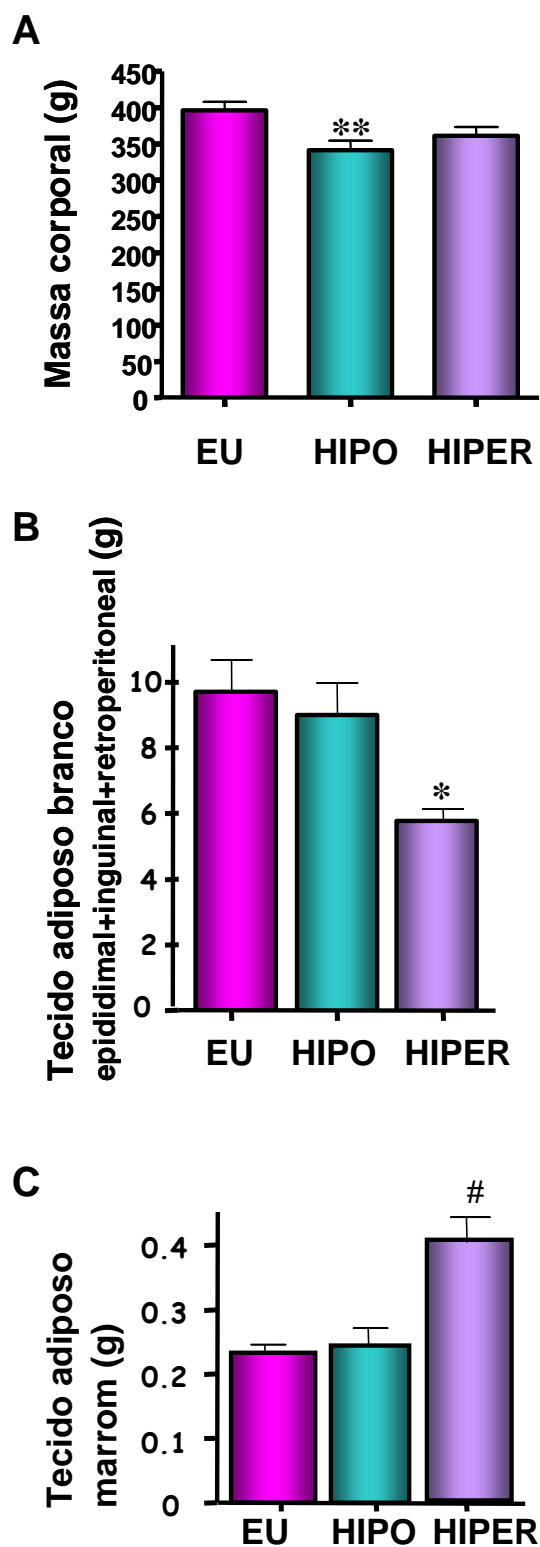


FIGURA 5. (A) Massa corporal (peso) após tratamento, (B) massa de tecido adiposo branco (inguinal+epididimal+retroperitoneal) e (C) massa de tecido adiposo marrom de ratos normais eutireoideos (EU), de ratos tratados com metimazol (hipotireoideos: HIPO), e de ratos tratados com T_4 (50 $\mu\text{g}/100\text{g}$ PC/10 dias) (hipertireoideos: HIPER). Os resultados foram expressos como MÉDIA \pm EPM. ** $P < 0,01$ vs eutireoideos; # $P < 0,001$; * $P < 0,01$.

Apesar de ter ocorrido redução do ganho de peso corporal em ambos os grupos tratados (significativa somente no grupo hipotireoideo) (figura 3A), a massa total de tecido adiposo branco, calculada a partir da soma das massas dos depósitos de gordura inguinal, epididimal e retroperitoneal, só apresentou variação significativa nos ratos hipertireoideos, nos quais houve redução de 40,5% em relação ao grupo eutireoideo ($P < 0,01$) (figura 3B).

Especificamente, nos ratos hipertireoideos houve redução significativa das massas de tecido adiposo retroperitoneal (de 47,7%; $P < 0,01$) (figura 4A) e inguinal (de 36,1%, $P < 0,05$) (figura 4B). E, no caso da massa de tecido adiposo branco epididimal, esta se encontrou significativamente reduzida tanto nos animais hipertireoideos (redução de 22,3%; $P < 0,05$), quanto nos hipotireoideos (redução de 25,4%; $P < 0,05$) (figura 4C).

A massa de tecido adiposo marrom interescapular dos animais hipertireoideos foi 70% maior em relação ao grupo eutireoideo ($P < 0,001$), enquanto que nos animais hipotireoideos não se observou alteração significativa deste valor (figura 3C).

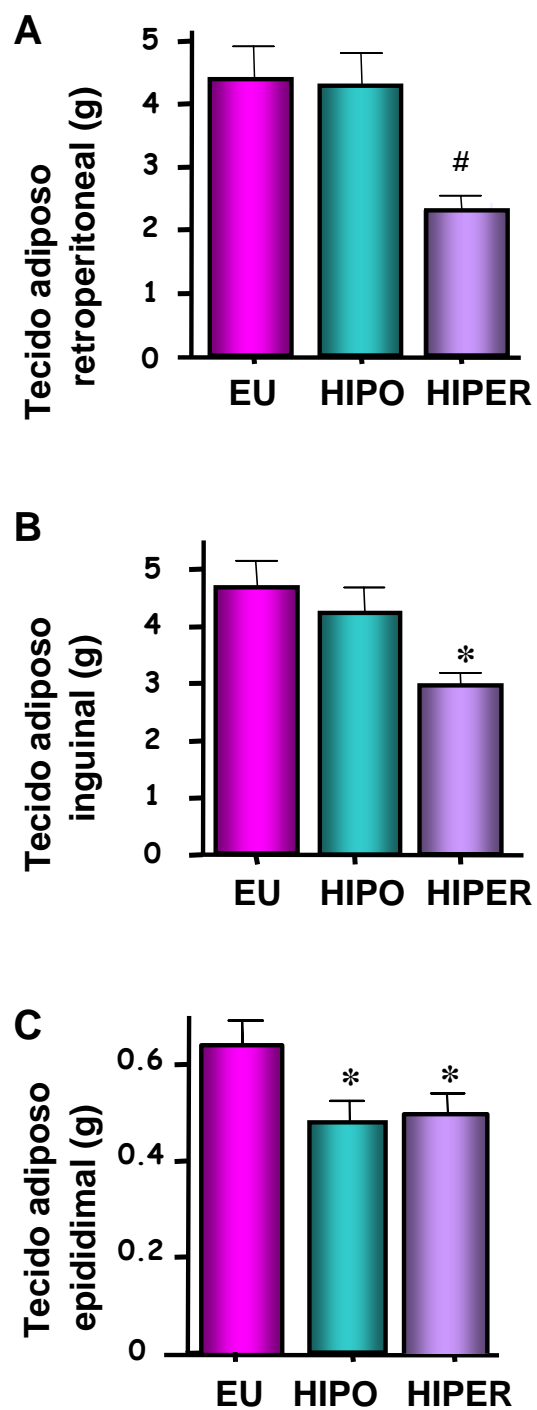


FIGURA 6. Massa dos depósitos de gordura (A) epididimal, (B) retroperitoneal e (C) inguinal de ratos normais eutireoideos (EU), de ratos tratados com metimazol (hipotireoideos: HIPO), e de ratos tratados com T_4 (50 $\mu\text{g}/100\text{g PC}/10$ dias) (hipertireoideos: HIPER). Os resultados foram expressos como MÉDIA \pm EPM. # $P < 0,01$; * $P < 0,05$.

A adiponectina sérica (figura 5) estava substancialmente elevada no grupo hipertireoideo, apresentando valores cerca de 3,2 vezes maiores em relação ao grupo eutireoideo ($P < 0,001$). Nos ratos hipotireoideos, apesar de ter sido observada uma tendência à diminuição da adiponectina sérica em relação aos eutireoideos (38% menor), estatisticamente tal alteração não foi significativa (figura 5).

As concentrações séricas de adiponectina apresentaram correlação positiva com as concentrações de T_4 total ($r = 0,81$; $P < 0,001$) (figura 6A) e de T_3 total ($r = 0,68$; $P = 0,03$) (figura 6B), e associação negativa com o TSH sérico ($r = -0,62$; $P = 0,015$) (figura 6C). Além disso, observou-se correlação negativa entre a adiponectina sérica e a massa total de tecido adiposo branco, calculada a partir da soma dos três depósitos de gordura (inguinal, epididimal e retroperitoneal; $r = -0,43$; $P = 0,032$) (figura 7A). Entre a adiponectina sérica e a massa de tecido adiposo marrom interescapular houve correlação positiva ($r = 0,43$; $P = 0,03$) (figura 7B); mas não foi encontrada correlação entre a adiponectina sérica e o peso (massa) corporal ($r = -0,15$) (figura 7C).

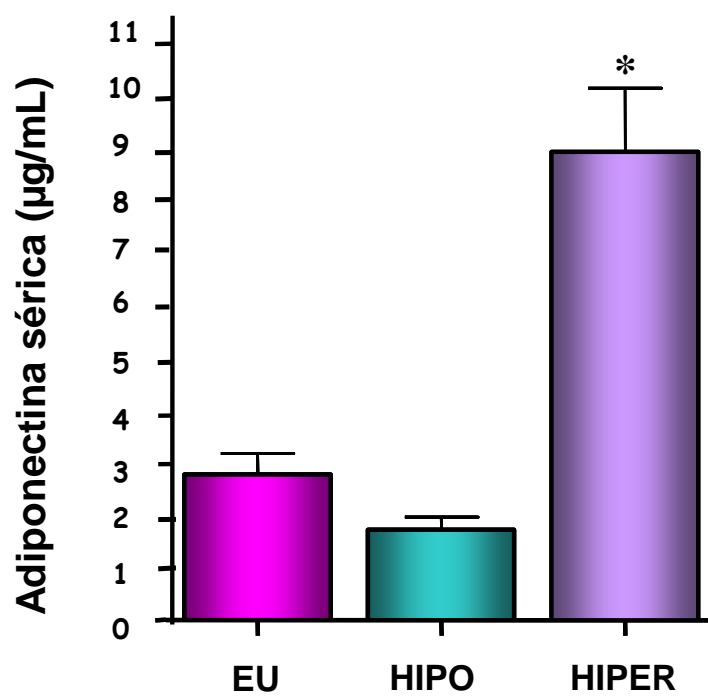


FIGURA 7. Adiponectina sérica de ratos normais eutireoideos (EU), de ratos tratados com metimazol (hipotireoideos: HIPO) e de ratos tratados com T₄ (50µg/100g PC/10 dias) (hipertireoideos: HIPER). Resultados expressos como MÉDIA ± EPM. **P* < 0,001.

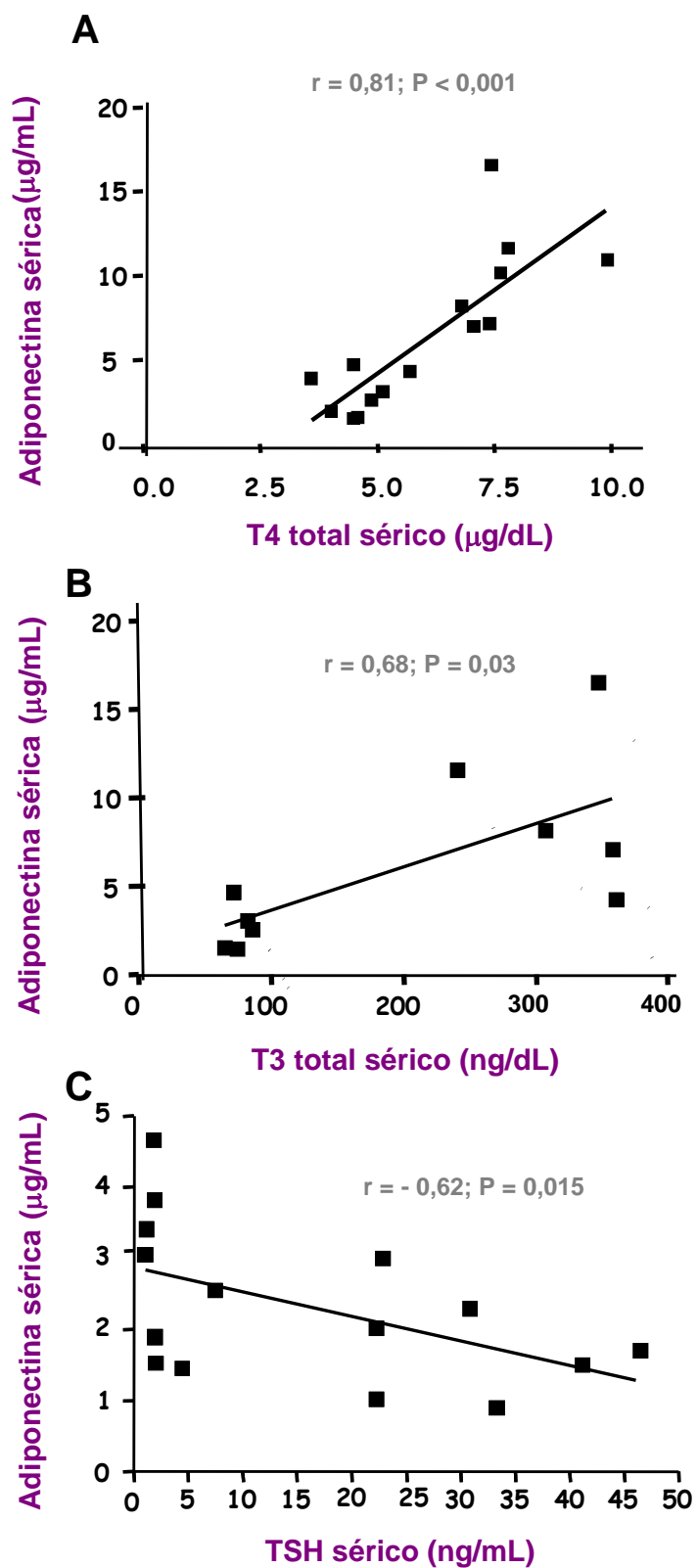


FIGURA 8. Relação entre adiponectina sérica e: (A) T₄ total sérico de ratos eutireoideos e hipertireoideos; (B) T₃ total sérico de ratos eutireoideos e hipertireoideos; e (C) TSH sérico de ratos eutireoideos e hipotireoideos.

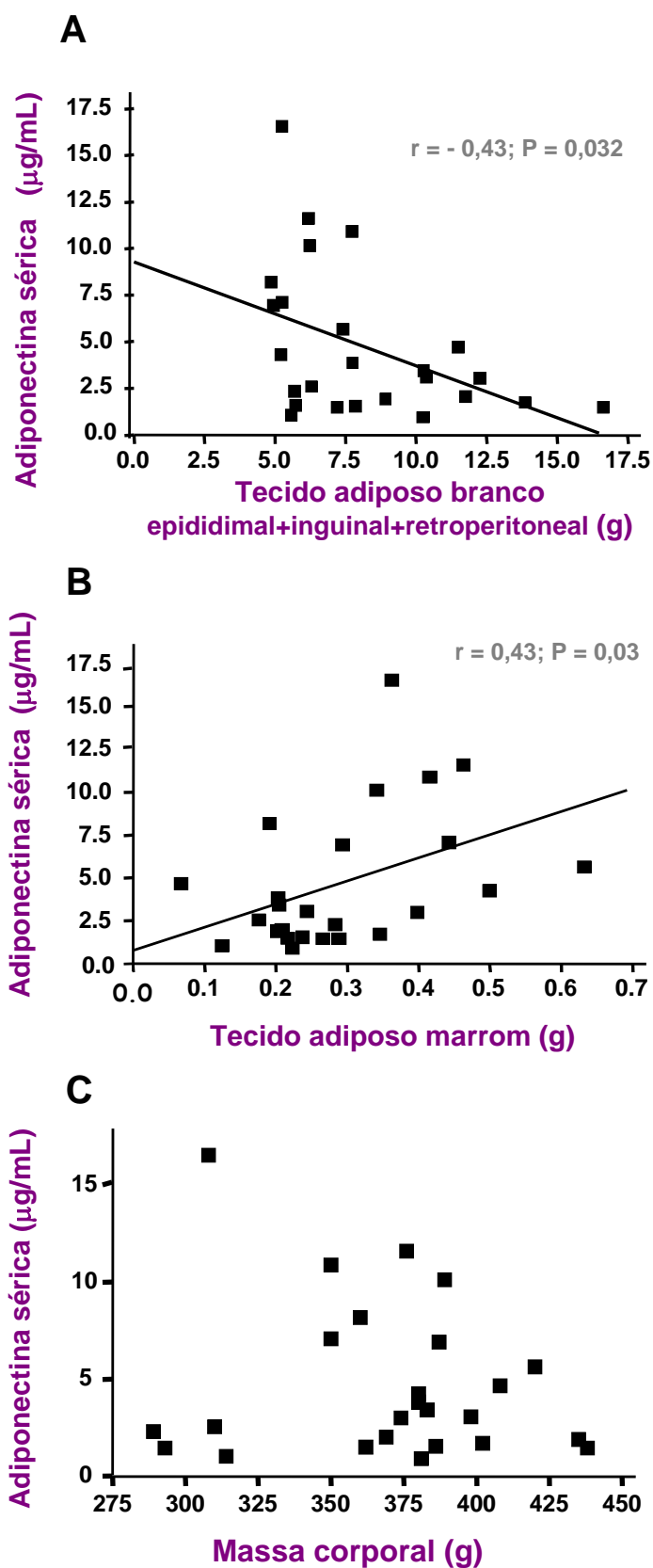


FIGURA 9. Relação entre adiponectina sérica e: (A) tecido adiposo branco (soma dos depósitos de gordura inguinal, epididimal e retroperitoneal); (B) massa de tecido adiposo marrom; e (C) massa corporal de ratos eutireoideos, hipotireoideos e hipertireoideos.

Na segunda parte do estudo foram comparados outros dois grupos de animais, eu- e hipertireoideos. Os animais hipertireoideos apresentaram aumento de 44% na concentração sérica de T₄ total, e de 3,8 vezes na concentração sérica de T₃ total, em relação ao grupo eutireoideo ($P < 0,0001$). Além disso, o TSH dos ratos hipertireoideos foi reduzido a valores menores que o limite inferior de detecção do ensaio, abaixo de 0,36ng/mL (tabela 3).

Quanto à glicose sangüínea e à insulina sérica (tabela 4), não se observou variações estatisticamente significativas do grupo hipertireoideo em relação ao controle (eutireoideo).

Para avaliação da sensibilidade à insulina utilizou-se uma adaptação do índice HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*), calculado a partir do simples produto da glicose (mM) pela insulina ($\mu\text{UI/mL}$), conforme descrito anteriormente (Zhou et al., 2004). Este valor também foi semelhante nos grupos eu- e hipertireoideo (tabela 4).

Quanto ao teste de tolerância à glicose, as concentrações sangüíneas de glicose dos animais hipertireoideos e eutireoideos, nos vários tempos avaliados após a administração intraperitoneal de glicose (0, 20, 40 e 60 minutos), foram semelhantes entre si (figura 8). Apesar disso, no momento inicial (0 minuto) e aos 120 minutos após a administração intraperitoneal, a glicose sangüínea tendeu a ser ligeiramente mais alta no grupo hipertireoideo, alcançando significância estatística ($P < 0,05$) aos 120 minutos (figura 8). De uma maneira geral, não se observou alterações expressivas na tolerância à glicose nos animais hipertireoideos em relação ao grupo controle (eutireoideos).

TABELA 3. Características gerais de ratos eutireoideos e ratos tratados com T₄ (50µg/ 100g PC/ 12 dias - hipertireoideos).

	Eutireoideos	Hipertireoideos	P <
T₄ total (µg/dL)	4,71 ± 0,32	6,78 ± 0,22 #	0,0001
T₃ total (ng/dL)	66,1 ± 2,0	253,3 ± 12,5 #	0,0001
TSH (ng/mL)	2,16 ± 0,52	< 0,36	----

vs. eutireoideos; n = 8 animais por grupo.

TABELA 4. Glicose sangüínea e insulina sérica de ratos eutireoideos em jejum e ratos tratados com T₄ (50μg/ 100g PC/ 12dias), hipertireoideos, em jejum.

	Eutireoideos	Hipertireoideos
Glicose sangüínea (mg/dL)	121 ± 4,2	132 ± 7,6
Insulina (μUI/mL)	14,7 ± 2,8	16,7 ± 2,0
HOMA-IR (glicose mM x insulina μUI/mL)	116 ± 32	125 ± 20

n = 8 animais por grupo.

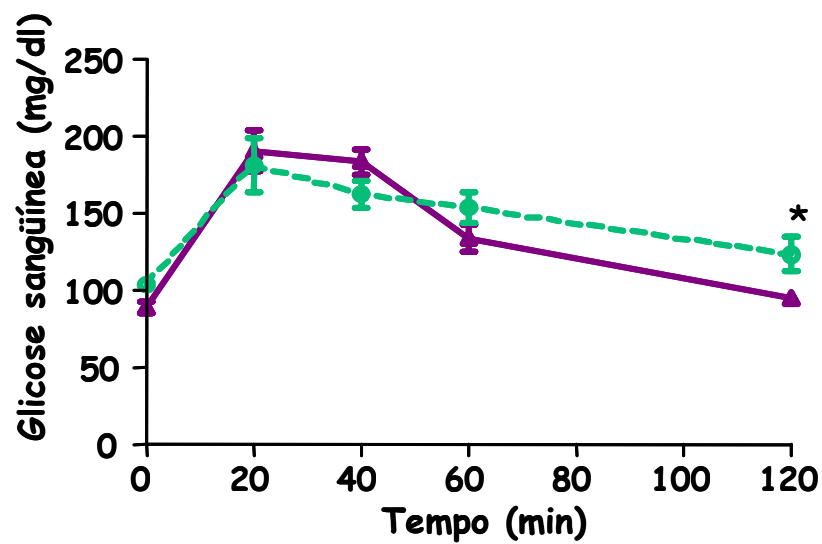


FIGURA 10. Teste de tolerância à glicose em ratos eutireoideos (linha contínua), e em ratos previamente tratados com T_4 ($50\mu\text{g}/100\text{g PC}/10$ dias), hipertireoideos (linha tracejada). Os ratos, em jejum, receberam uma única injeção intraperitoneal de glicose ($1\text{g}/\text{kgPC}$). A dosagem da glicose (sangue coletado da cauda dos animais) foi realizada utilizando-se um glucômetro. * $P < 0,05$.

5. DISCUSSÃO

No presente trabalho, foi demonstrado que a concentração sérica de adiponectina apresentou-se significativamente elevada no hipertireoidismo experimental em ratos. O hipotireoidismo, por sua vez, apesar de ter induzido a um decréscimo na adiponectina sérica, apresentou variação que não atingiu significância estatística.

Há autores que, em estudos clínicos, anteriores, sugerem que o *status* tireoideano pode exercer efeito regulador sobre a produção de adiponectina (Yaturu et al., 2004; Saito et al., 2005), apesar de outros não confirmarem tal hipótese (Iglesias et al., 2003; Santini et al., 2004). Yaturu e colaboradores (2004) e Saito e colaboradores (2005), em estudos em seres humanos, descreveram a ocorrência de níveis elevados de adiponectina em pacientes hipertireoideos. Saito e colaboradores (2005) acompanharam, pelo período de um ano, 64 pacientes, homens e mulheres, que apresentavam doença de Basedow-Graves. Além de os hipertireoideos terem apresentado concentrações séricas de adiponectina significativamente maiores do que os eutireoideos, foi relatada a ocorrência de correlação positiva entre adiponectina e T₃ e T₄ livres.

Yaturu e colaboradores (2004), por sua vez, fizeram o acompanhamento de pacientes também com doença de Graves, desde um momento inicial (anterior ao tratamento) hipertireoideo, até o momento em que se tornaram hipotireoideos em função do tratamento com iodo radioativo. Os autores observaram, igualmente ao estudo anterior, elevada concentração de adiponectina sérica na fase de hipertireoidismo, e uma intensa correlação positiva entre adiponectina sérica e T₃ e T₄ livres. Diferentemente, Iglesias e colaboradores (2003) não observaram relação entre níveis séricos de adiponectina e alterações do *status*

tireoideano. Em seu estudo foi feita a avaliação de pacientes hipo- e hipertireoideos (20 indivíduos por grupo, além dos 20 indivíduos do grupo controle eutireoideo), antes e após a normalização da função tireoideana com tratamento adequado. Os pacientes hipertireoideos apresentavam doença de Graves, adenoma tóxico ou bócio tóxico multinodular; enquanto os hipotireoideos apresentavam tireoidite autoimune (doença de Hashimoto) ou tireoidite crônica atrófica.

Já em estudo de Santini e colaboradores (2004) foi feita a avaliação de um grupo de pacientes hipotireoideos, outro hiper-, e um grupo controle eutireoideo, havendo 15 indivíduos em cada grupo. Além da dosagem da adiponectina sérica, foi feita a dosagem de T_3 e T_4 livres e TSH, e não foram encontradas diferenças significativas entre as concentrações séricas de adiponectina nos três grupos estudados.

Entretanto, temos que considerar que é complexa a realização de observações conclusivas em estudos envolvendo pacientes, uma vez que, além da insuficiente ou excessiva ação dos hormônios tireoideanos, há uma série de fatores envolvidos na etiopatogênese, além de fatores relacionados com a própria doença tireoideana, que freqüentemente envolve alterações imunológicas (doença auto-imune).

Existe a possibilidade de os hormônios tireoideanos atuarem, *in vivo*, na regulação da secreção de adiponectina. O T_4 sérico encontrou-se relacionado à concentração de adiponectina em estudo de Fernández-Real e colaboradores (2003), envolvendo indivíduos eutireoideos: 68 indivíduos saudáveis e 18 indivíduos com diabetes tipo 2 controlada (sem alterações de função tireoideana). Neste trabalho, a concentração sérica de T_4 foi considerada um fator de predição da concentração plasmática de adiponectina, pois se observou que indivíduos que se enquadravam dentro do grupo que apresentava maior quartil de

adiponectina sérica apresentavam níveis séricos de T₄ livre maiores em comparação com os outros grupos (Fernández-Real et al., 2003).

A correlação positiva entre adiponectina sérica e hormônios tireoideanos (T₃ e T₄ livres), relatada anteriormente em humanos (Yaturu et al., 2004; Saito et al., 2005), também foi observada em nosso estudo. Além disso, houve, no presente trabalho, correlação inversa entre concentração sérica de adiponectina e TSH sérico, fato que foi também demonstrado por outros autores, em estudo envolvendo mulheres eutireóideas que apresentavam obesidade não complicada (Iacobellis et al., 2005b).

Quanto aos mecanismos responsáveis pelo aumento da adiponectina sérica nos animais hipertireoideos, existe a possibilidade de estes estarem relacionados com a redução da massa de tecido adiposo branco decorrente da administração de T₄.

No presente estudo, a massa de tecido adiposo branco “total” (formada pela soma dos tecidos adiposos epididimal, inguinal e retroperitoneal) esteve significativamente reduzida nos animais do grupo hipertireoideo. Além disso, na correlação simples realizada envolvendo os três grupos experimentais (eu-, hipo- e hipertireoideo), a concentração sérica de adiponectina correlacionou-se negativamente com a massa de tecido adiposo branco (epididimal + inguinal + retroperitoneal).

Em humanos e também em modelos animais, já foi demonstrada uma correlação negativa entre a concentração sérica de adiponectina e a massa corporal, principalmente no contexto da obesidade. Há uma correlação negativa entre a adiponectina sérica e o percentual de massa de gordura corporal (Weyer et al., 2001; Yoon et al., 2005) em humanos, assim como uma correlação negativa entre a expressão do RNAm da adiponectina no tecido adiposo subcutâneo e o percentual de massa de gordura corporal, o IMC e o peso corporal, em

mulheres obesas (Liu et al., 2003a). Há correlação negativa, também, entre adiponectina e gordura intra-abdominal (Addy et al., 2003; Cnop et al., 2003) e massa de tecido adiposo visceral, ainda em humanos (Lee et al., 2006). Uma correlação negativa entre adiponectina e IMC foi descrita não só em indivíduos obesos (Weyer et al., 2001), mas também em pacientes com anorexia nervosa (Pannacciulli et al., 2003; Housova et al., 2005) e em indivíduos saudáveis (Arita et al., 1999; Hotta et al., 2000; Yoon et al., 2005).

Entretanto, a concentração de adiponectina nem sempre está relacionada com adiposidade. Em estudo de Wolfe e colaboradores (2004), não foram observadas alterações na concentração sérica de adiponectina em indivíduos saudáveis que perderam peso em função de terem sido submetidos a uma dieta alimentar hipocalórica. Além disso, em estudos envolvendo mulheres que apresentavam anorexia nervosa, distúrbio caracterizado por intensa perda de massa corporal e de tecido adiposo, alguns autores relataram a ocorrência de aumento na adiponectina sérica (Pannacciulli et al., 2003; Housova et al., 2005), enquanto que outros relataram a redução da mesma (Tagami et al., 2004).

No presente estudo, observou-se redução do ganho de peso corporal tanto no grupo hipotireoideo quanto no hipertireoideo, sendo que apenas no hipotireoidismo tal diminuição foi significativa. Por sua vez, quanto à variação da concentração sérica de adiponectina, conforme mencionado anteriormente, somente nos ratos hipertireoideos houve uma variação, um aumento, significativo. Além disso, a partir da correlação simples envolvendo os três grupos experimentais (eu-, hipo- e hipertireoideo), a adiponectina sérica não apresentou correlação com a massa (peso) corporal. Portanto, a alteração no peso corporal, especificamente, não foi o fator determinante das variações na concentração sérica de adiponectina observadas neste trabalho, em ratos.

A redução do ganho de peso corporal observada no grupo de ratos hipotireoideos está de acordo com resultados de estudos anteriores em animais (Escobar-Morreale et al., 1997; Syed et al., 1999; Wang et al., 2000; Soukup et al., 2001) apesar de, em seres humanos, o hipotireoidismo estar freqüentemente relacionado com aumento do peso corporal (Leonhardt et al., 1999). Em estudo de Syed e colaboradores (1999), envolvendo ratos hiper- e hipotireoideos, observou-se redução do ganho de peso corporal em ambos os grupos experimentais, em relação ao controle, sendo que, no grupo hipotireoideo, os autores relataram redução na ingestão alimentar (hipofagia) após 21 dias de tratamento com metimazol. Em outro estudo, Soukup e colaboradores (2001) observaram redução do ganho de peso corporal em ratos experimentalmente hipotireoideos, enquanto os animais hipertireoideos não apresentaram alterações em seu peso corporal em comparação com o grupo controle. Leonhardt e colaboradores (1999) relataram que após 28 dias de tratamento com metimazol houve aumento dos níveis séricos de leptina em ratos. Sabe-se que a leptina tem efeito anorexígeno, causa hipofagia (Wang et al., 2000) e, portanto, pode ter sido um dos fatores envolvidos na redução do ganho de peso observada nos animais hipotireoideos.

Quanto aos resultados referentes às massas de tecido adiposo branco retroperitoneal, inguinal e epididimal, observou-se que, no grupo hipertireoideo, houve redução significativa das mesmas, além da redução da massa de tecido adiposo branco “total” (epididimal + inguinal + retroperitoneal) mencionada anteriormente.

No grupo hipotireoideo, por sua vez, não houve alterações significativas das massas de tecido adiposo retroperitoneal, inguinal e do tecido adiposo branco “total” (epididimal + inguinal + retroperitoneal). No entanto, quanto à variação da massa de tecido adiposo

epididimal, além da redução significativa observada no grupo hipertireoideo, no grupo hipotireoideo esta diminuição foi igualmente significativa.

Em estudo realizado anteriormente por Syed e colaboradores (1999), em ratos, também houve redução da massa de tecido adiposo epididimal tanto em animais hipertireoideos quanto em hipotireoideos (após 21 dias de tratamento com metimazol). Entretanto, neste estudo, considerando-se a soma das massas adiposas epididimal e retroperitoneal – ou mesmo a massa retroperitoneal isoladamente – os autores também encontraram diminuição significativa da massa de tecido adiposo branco em ambos os grupos. Apesar disso, os autores relataram que, ao se avaliar o parâmetro “razão de massa adiposa total sobre peso corporal”, somente no grupo hipertireoideo observou-se redução significativa deste valor.

Em nosso trabalho, o tecido adiposo marrom apresentou-se, conforme esperado, mais desenvolvido nos ratos hipertireoideos. Além disso, houve correlação positiva entre adiponectina sérica e massa de tecido adiposo marrom. Portanto, talvez o tecido adiposo marrom seja uma importante fonte de adiponectina em ratos experimentalmente hipertireoideos.

Quanto à ação dos hormônios tireoideanos, vale lembrar que estes podem regular diretamente a expressão da adiponectina, uma vez que existem receptores de hormônios tireoideanos tanto no tecido adiposo branco, quanto no marrom (Tuca et al., 1993; Reyne et al., 1996). Em culturas de tecido adiposo marrom, a incubação com T_4 resultou em um ligeiro aumento na secreção e na expressão da adiponectina (Fujimoto et al., 2005) embora, em cultura de adipócitos 3T3-L1, o tratamento com T_3 não tenha sido capaz de alterar significativamente a expressão do RNAm da adiponectina (Fasshauer et al., 2002).

Na segunda parte do nosso estudo, não encontramos diferenças entre os valores de glicemia, insulina sérica, índice de resistência à insulina (HOMA-IR) e teste de tolerância à glicose de ratos hipertireoideos em relação aos eutireoideos, sugerindo não ter havido alteração da sensibilidade à insulina nestes animais, apesar da alta concentração de adiponectina dos ratos hipertireoideos.

De uma forma geral, no teste de tolerância à glicose não houve alterações significativas, com exceção da glicemia elevada observada aos 120 minutos após administração intraperitoneal de glicose, o que sugeriria um efeito não de aumento, mas de redução da sensibilidade à insulina.

Portanto, a condição hormonal tireóidea provavelmente interferiu, de alguma forma, na modulação da influência da adiponectina sobre a insulina, uma vez que esta é complexa e provavelmente envolve uma série de fatores intercorrentes.

Assim, nossos resultados sugerem que o aumento da adiponectina no estado hipertireoideo provavelmente tem repercussão na homeostase glicêmica.

Uma série de autores sugere que a adiponectina exerce efeito sensibilizador sobre a ação da insulina em seres humanos e em roedores (Berg et al., 2001; Fruebis et al., 2001; Tomas et al., 2002; Yamauchi et al., 2002). Em estudo de Lee e colaboradores (2006), maiores concentrações séricas de adiponectina corresponderam a maior sensibilidade à insulina. A diminuição da adiponectina sérica em pacientes obesos e em indivíduos diabéticos esteve muitas vezes relacionada à resistência à insulina (Arita et al., 1999; Weyer et al., 2001), e esta situação pôde ser amenizada pela redução do peso corporal, acompanhada de aumento da adiponectina sérica (Yamauchi et al., 2001; Maeda et al., 2002; Shklyayev et al., 2003).

Entretanto, não é em todas as circunstâncias que se observa correlação entre concentração de adiponectina e grau de sensibilidade à insulina. Ma e colaboradores (2002), em estudo realizado com camundongos *knockout* para o gene da adiponectina, relataram que a ausência da adiponectina causou aumento da β -oxidação no fígado e no músculo, mas não causou intolerância à glicose ou resistência à insulina. Em outros estudos envolvendo camundongos *knockout* para o gene da adiponectina, foi relatado que esses animais apresentaram resistência muito branda à insulina, que se tornou severa quando foram tratados com dieta altamente calórica (rica em gordura e sacarose) (Kubota et al., 2002; Maeda et al., 2002). Além disso, em indivíduos obesos com resistência à insulina, Abbasi e colaboradores (2006) demonstraram que as concentrações séricas de adiponectina não variaram juntamente com a recuperação da sensibilidade à insulina após perda moderada de peso corporal. Em um outro estudo, em um grupo de indivíduos saudáveis, Kantartzis e colaboradores (2005) não observaram correlação entre adiponectina e aumento da sensibilidade à insulina; associação que ocorreu somente no grupo de indivíduos obesos.

A relevância fisiológica do aumento da adiponectina no hipertireoidismo é ainda desconhecida. A administração de adiponectina a roedores ocasionou redução do peso corporal e da massa de tecido adiposo, além de aumento da atividade adrenérgica e da termogênese (Masaki et al., 2003; Qi et al., 2004): alterações estas que estão comumente presentes no hipertireoidismo. Portanto, existe a possibilidade de as concentrações elevadas de adiponectina presentes no hipertireoidismo estarem, de alguma forma, contribuindo para os efeitos do excesso de hormônio tireoideano.

Por outro lado, o aumento da adiponectina pode representar um mecanismo compensatório que contrabalançaria o efeito do hipertireoidismo de predispor o organismo à resistência à insulina (Chiovato et al., 2001; Fukuchi et al., 2002).

De qualquer forma, a magnitude do aumento da adiponectina e a forte correlação positiva observada entre adiponectina sérica e T_4 reforçam a hipótese de que o T_4 deva ser um importante regulador, *in vivo*, das concentrações séricas de adiponectina, principalmente na situação de hipertireoidismo, atuando de forma direta ou indireta. São necessários estudos adicionais para se esclarecer quais os mecanismos envolvidos.

6. CONCLUSÕES

Em ratos, o hipertireoidismo aumenta a concentração sérica de adiponectina, enquanto o hipotireoidismo não parece ter influência importante sobre este hormônio.

O aumento da adiponectina em função do aumento dos hormônios tireoideanos séricos sugere que estes hormônios sejam importantes reguladores biológicos da concentração sérica de adiponectina, principalmente na situação de hipertireoidismo.

No hipertireoidismo experimental murino, o aumento de adiponectina aparentemente não está associado a um aumento na sensibilidade à insulina, como poderia ser esperado pelos efeitos relatados da adiponectina.

Portanto, a provável relevância biológica desta importante elevação da concentração sérica da adiponectina nos animais hipertireoideos deve, ainda, ser devidamente esclarecida.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbasi, F., Chang, S.A., Chu, J.W., Ciaraldi, T.P., Lamendola, C., McLaughlin, T., Reaven, G.M., Reaven, P.D. Improvements in insulin resistance with weight loss, in contrast to rosiglitazone, are not associated with changes in plasma adiponectin or adiponectin multimeric complexes. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 290 (1): R139-144, 2006.
- Abel, E.D., Ahima, R.S., Boers, M.E., Elmquist, J.K., Wondisford, F.E. Critical role for thyroid hormone receptor beta2 in the regulation of paraventricular thyrotropin-releasing hormone neurons. *The Journal of Clinical Investigation* 107 (8): 1017-1023, 2001.
- Addy, C.L., Gavrilu, A., Tsiodras, S., Brodovicz, K., Karchmer, A.W., Mantzoros, C.S. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88 (2): 627–636, 2003.
- Ahima, R.S., Flier, J.S. Leptin. In: DeGroot, L.J., Jameson, J.L. (Ed). *Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001. Chap 43, p. 605-614.
- Ahima, R.S., Osei, S.Y. Leptin signaling. *Physiology & Behavior* 81 (2): 223-241, 2004.
- Ahima, R.S., Prabakaran, D., Mantzoros, C., Qu, D., Lowell, B., Maratos-Flier, E., Flier, J.S. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 382 (6588): 250-252, 1996.
- Alkemade, A., Vuijst, C.L., Unmehopa, U.A., Bakker, O., Vennstrom, B., Wiersinga, W.M., Swaab, D.F., Fliers, E. Thyroid hormone receptor expression in the human hypothalamus and anterior pituitary. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90 (2): 904-912, 2005.
- Altomonte, J., Harbaran, S., Richter, A., Dong, H. Fat depot-specific expression of adiponectin is impaired in Zucker fatty rats. *Metabolism* 52 (8): 958-963, 2003.
- Ando, H., Yanagihara, H., Hayashi, Y., Obi, Y., Tsuruoka, S., Takamura, T., Kaneko, S., Fujimura, A. Rhythmic messenger ribonucleic acid expression of clock genes and adipocytokines in mouse visceral adipose tissue. *Endocrinology* 146 (12): 5631-5636, 2005.

- Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Maeda, K., Kuriyama, H., Okamoto, Y., Kumada, M., Hotta, K., Nishida, M., Takahashi, M., Nakamura, T., Shimomura, I., Muraguchi, M., Ohmoto, Y., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 105 (24): 2893-2898, 2002.
- Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Takahashi, M., Maeda, K., Miyagawa, J., Hotta, K., Shimomura, I., Nakamura, T., Miyaoka, K., Kuriyama, H., Nishida, M., Yamashita, S., Okubo, K., Matsubara, K., Muraguchi, M., Ohmoto, Y., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 257 (1): 79-83, 1999.
- Arner, P., Bolinder, J., Wennlund, A., Ostman, J. Influence of thyroid hormone level on insulin action in human adipose tissue. *Diabetes* 33 (4): 369-375, 1984.
- Bado, A., Lévassieur, S., Attoub, S., Kermorgant, S., Laigneau, J.P., Bortoluzzi, M.N., Moizo, L., Lehy, T., Guerre-Millo, M., Le Marchand-Brustel, Y., Lewin, M.J. The stomach is a source of leptin. *Nature* 394 (6695): 790-793, 1998.
- Barbe, P., Larrouy, D., Boulanger, C., Chevillotte, E., Viguerie, N., Thalamas, C., Oliva Trastoy, M., Roques, M., Vidal, H., Langin, D. Triiodothyronine-mediated up-regulation of UCP2 and UCP3 mRNA expression in human skeletal muscle without coordinated induction of mitochondrial respiratory chain genes. *The FASEB Journal* 15 (1): 13-15, 2001.
- Bassett, J.H., Harvey, C.B., Williams, G.R. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Molecular and Cellular Endocrinology* 213 (1): 1-11, 2003.
- Bech, K., Damsbo, P., Eldrup, E., Beck-Nielsen, H., Roder, M.E., Hartling, S.G., Volund, A., Madsbad, S. beta-cell function and glucose and lipid oxidation in Graves' disease. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 44 (1): 59-66, 1996.
- Berg, A.H., Combs, T.P., Du, X., Brownlee, M., Scherer, P.E. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nature Medicine* 7 (8): 947-953, 2001.
- Berg, A.H., Combs, T.P., Scherer, P.E. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 13 (2): 84-89, 2002.

- Bergh, J.J., Lin, H.Y., Lansing, L., Mohamed, S.N., Davis, F.B., Mousa, S., Davis, P.J. Integrin α V β 3 contains a cell surface receptor site for thyroid hormone that is linked to activation of mitogen-activated protein kinase and induction of angiogenesis. *Endocrinology* 146 (7): 2864-2871, 2005.
- Bernal, J. Action of thyroid hormone in brain. *Journal of Endocrinological Investigation* 25 (3): 268-288, 2002.
- Berner, H.S., Lyngstadaas, S.P., Spahr, A., Monjo, M., Thommesen, L., Drevon, C.A., Syversen, U., Reseland, J.E. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone* 35 (4): 842-849, 2004.
- Bertile, F., Raclot, T. Differences in mRNA expression of adipocyte-derived factors in response to fasting, refeeding and leptin. *Biochimica et Biophysica Acta* 1683 (1-3): 101-109, 2004.
- Bianco, A.C., Kieffer, J.D., Silva, J.E. Adenosine 3',5'-monophosphate and thyroid hormone control of uncoupling protein messenger ribonucleic acid in freshly dispersed brown adipocytes. *Endocrinology* 130 (5): 2625-2633, 1992.
- Bianco, A.C., Kim, B.W. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *The Journal of Clinical Investigation* 116 (10): 2571-2579, 2006.
- Bianco, A.C., Kimura, E.T. Fisiologia da Glândula Tiróide. In: Aires, M.M. (Ed). *Fisiologia*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1999. Cap 69, p. 812-828.
- Bianco, A.C., Maia, A.L., da Silva, W.S., Christoffolete, M.A. Adaptive activation of thyroid hormone and energy expenditure. *Bioscience Reports* 25 (3-4): 191-208, 2005.
- Bianco, A.C., Salvatore, D., Gereben, B., Berry, M.J., Larsen, P.R. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine Reviews* 23 (1): 38-89, 2002.
- Bianco, A.C., Silva, J.E. Cold exposure rapidly induces virtual saturation of brown adipose tissue nuclear T3 receptors. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism* 255 (4 Pt 1): E496-503, 1988.
- Bianco, A.C., Silva, J.E. Intracellular conversion of thyroxine to triiodothyronine is required for the optimal thermogenic function of brown adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation* 79 (1): 295-300, 1987.

- Blake, N.G., Eckland, D.J., Foster, O.J., Lightman, S.L. Inhibition of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid during food deprivation. *Endocrinology* 129 (5): 2714-2718, 1991.
- Blüher, M., Michael, M.D., Peroni, O.D., Ueki, K., Carter, N., Kahn, B.B., Kahn, C.R. Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance. *Developmental Cell* 3 (1): 25-38, 2002.
- Boden, G., Chen, X., Mozzoli, M, Ryan, I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81 (9): 3419-3423, 1996.
- Bradley, D.J., Young, W.S., Weinberger, C. Differential expression of α and β thyroid hormone receptors in rat brain and pituitary. *Proc Natl Acad Sci USA* 86 (18): 7250-7254, 1989.
- Branco, M., Ribeiro, M., Negrão, N., Bianco, A.C. 3,5,3'-Triiodothyronine actively stimulates UCP in brown fat under minimal sympathetic activity. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism* 276 (1 Pt 1): E179-187, 1999.
- Brent, G., Moore, D., Larsen, P. Thyroid hormone regulation of gene expression. *Annual Review of Physiology* 53: 17-35, 1991.
- Bruun, J.M., Lihn, A.S., Verdich, C., Pedersen, S.B., Toubro, S., Astrup, A., Richelsen, B. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism* 285 (3): E527-533, 2003.
- Buchanan, C., Mahesh, V., Zamorano, P., Brann, D. Central nervous effects of leptin. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 9 (4): 146-149, 1998.
- Bullo, M., Salas-Salvado, J., Garcia-Lorda, P. Adiponectin expression and adipose tissue lipolytic activity in lean and obese women. *Obesity Surgery* 15 (3): 382-386, 2005.
- Burke, L.J., Baniahmad, A. Co-repressors. *The FASEB Journal* 14 (13): 1876-1888, 2000.
- Buzzard, J.J., Morrison, J.R., O'Bryan, M.K., Song, Q., Wreford, N.G. Developmental expression of thyroid hormone receptors in the rat testis. *Biology of Reproduction* 62 (3): 664-669, 2000.

- Cabanelas, A. Efeito da leptina sobre a atividade 5'-iodotironina desidase murina *in vivo*. Monografia submetida à Universidade Federal do Rio de Janeiro para a obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas, 2003.
- Cabanelas, A., Lisboa, P.C., Moura, E.G., Pazos-Moura, C.C. Leptin Acute modulation of the 5'-deiodinase activities in hypothalamus, pituitary and brown adipose tissue of fed rats. *Hormone and Metabolic Research* 38 (8): 481-485, 2006.
- Calvani, M., Scarfone, A., Granato, L., Mora, E.V., Nanni, G., Castagneto, M., Greco, A.V., Manco, M., Mingrone, G. Restoration of adiponectin pulsatility in severely obese subjects after weight loss. *Diabetes* 53 (4): 939-947, 2004.
- Caminos, J.E., Nogueiras, R., Gallego, R., Bravo, S., Tovar, S., Garcia-Caballero, T., Casanueva, F.F., Dieguez, C. Expression and regulation of adiponectin and receptor in human and rat placenta. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90 (7): 4276-4286, 2005.
- Cannon, B., Nedergaard, J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological Reviews* 84 (1): 277-359, 2004.
- Ceddia, R.B., Somwar, R., Maida, A., Fang, X., Bikopoulos, G., Sweeney, G. Globular adiponectin increases GLUT4 translocation and glucose uptake but reduces glycogen synthesis in rat skeletal muscle cells. *Diabetologia* 48 (1): 132-139, 2005.
- Cettour-Rose, P., Burger, A.G., Meier, C.A., Visser, T.J., Rohner-Jeanrenaud, F. Central stimulatory effect of leptin on T3 production is mediated by brown adipose tissue type II deiodinase. *AJP Endocrinology and Metabolism* 283 (5): E980-987, 2002.
- Cettour-Rose, P., Theander-Carrillo, C., Asensio, C., Klein, M., Visser, T.J., Burger, A.G., Meier, C.A., Rohner-Jeanrenaud, F. Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilisation, a defect partially corrected by central leptin infusion. *Diabetologia* 48 (4): 624-633, 2005.
- Chan, J.L., Heist, K., De Paoli, A.M., Veldhuis, J.D., Mantzoros, C.S. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *The Journal of Clinical Investigation* 111 (9): 1409-1421, 2003.
- Chandran, M., Phillips, S.A., Ciaraldi, T., Henry, R.R. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 26 (8): 2442-2450, 2003.

- Chassande, O., Fraichard, A., Gauthier, K., Flamant, F., Legrand, C., Savatier, P., Laudet, V., Samarut, J. Identification of transcripts initiated from an internal promoter in the c-erbA alpha locus that encode inhibitors of retinoic acid receptor-alpha and triiodothyronine receptor activities. *Molecular Endocrinology* 11 (9): 1278-1290, 1997.
- Chen, S.C., Kochan, J.P., Campfield, L.A., Burn, P., Smeyne, R.J. Splice variants of the OB receptor gene are differentially expressed in brain and peripheral tissues of lice. *Journal of Receptor and Signal Transduction Research* 19 (1-4): 245-266, 1999.
- Chin, W.W., Muccini, J.A., Shin, L. Evidence for a single rat thyrotropin-beta-subunit gene: thyroidectomy increases its mRNA. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 128 (3): 1152-1158, 1985.
- Chiovato, L., Barbesino, G., Pinchera, A. Graves' Disease. In: DeGroot, L.J., Jameson, J.L. (Ed). *Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001. Chap. 100, p. 1422-1449.
- Clark, A.R., Wilson, M.E., London, N.J., James, R.F., Docherty, K. Identification and characterization of a functional retinoic acid/thyroid hormone-response element upstream of the human insulin gene enhancer. *The Biochemical Journal* 309 (Pt 3): 863-870, 1995.
- Cnop, M., Havel, P.J., Utzschneider, K.M., Carr, D.B., Sinha, M.K., Boyko, E.J., Retzlaff, B.M., Knopp, R.H., Brunzell, J.D., Kahn, S.E. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 46 (4): 459-469, 2003.
- Coleman, D.L. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 9 (4): 294-298, 1973.
- Combs, T.P., Berg, A.H., Obici, S., Scherer, P.E., Rossetti, L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *The Journal of Clinical Investigation* 108 (12): 1875-1881, 2001.
- Combs, T.P., Berg, A.H., Rajala, M.W., Klebanov, S., Iyengar, P., Jimenez-Chillaron, J.C., Patti, M.E., Klein, S.L., Weinstein, R.S., Scherer, P.E. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes* 52 (2): 268-276, 2003.
- Combs, T.P., Wagner, J.A., Berger, J., Doebber, T., Wang, W.J., Zhang, B.B., Tanen, M., Berg, A.H., O'Rahilly, S., Savage, D.B., Chatterjee, K., Weiss, S., Larson, P.J., Gottesdiener, K.M., Gertz, B.J., Charron, M.J., Scherer, P.E., Moller, D.E. Induction of

- adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology* 143 (3): 998-1007, 2002.
- Connors, J.M., DeVito, W.J., Hedge, G.A. Effects of food deprivation on the feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis of the rat. *Endocrinology* 117 (3): 900-906, 1985.
- Corbetta, S., Englaro, P., Giambona, S., Persani, L., Blum, W.F., Beck-Peccoz, P. Lack of effects of circulating thyroid hormone levels on serum leptin concentrations. *European Journal of Endocrinology* 37 (6): 659-663, 1997.
- Curcio-Morelli, C., Zavacki, A.M., Christofollete, M., Gereben, B., de Freitas, B.C., Harney, J.W., Li, Z., Wu, G., Bianco, A.C. Deubiquitination of type 2 iodothyronine deiodinase by von Hippel-Lindau protein-interacting deubiquitinating enzymes regulates thyroid hormone activation. *The Journal of Clinical Investigation* 112 (2): 189-196, 2003.
- Cusin, I., Rouru, J., Visser, T., Burger, A.G., Rohner-Jeanrenaud, F. Involvement of thyroid hormones in the effect of intracerebroventricular leptin infusion on uncoupling protein-3 expression in rat muscle. *Diabetes* 49 (7): 1101-1105, 2000.
- Darimont, C., Gaillard, D., Ailhaud, G., Negrel, R. Terminal differentiation of mouse preadipocyte cells: adipogenic and antimitogenic role of triiodothyronine *Molecular and Cellular Endocrinology* 98 (1): 67-73, 1993.
- Davis, P.J., Davis, F.B., Cody, V. Membrane receptors mediating thyroid hormone action. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 16 (9): 429-435, 2005.
- De Jesus, L.A., Carvalho, S.D., Ribeiro, M.O., Schneider, M., Kim, S.W., Harney, J.W., Larsen, P.R., Bianco, A.C. The type 2 iodothyronine deiodinase is essential for adaptive thermogenesis in brown adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation* 108 (9): 1379-1385, 2001.
- De Lange, P., Lanni, A., Beneduce, L., Moreno, M., Lombardi, A., Silvestri, E., Goglia, F. Uncoupling protein-3 is a molecular determinant for the regulation of resting metabolic rate by thyroid hormone. *Endocrinology* 142 (8): 3414-3420, 2001.
- Debard, C., Laville, M., Berbe, V., Loizon, E., Guillet, C., Morio-Liondore, B., Boirie, Y., Vidal, H. Expression of key genes of fatty acid oxidation, including adiponectin receptors, in skeletal muscle of Type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 47 (5): 917-925, 2004.

- Degawa-Yamauchi, M., Moss, K.A., Bovenkerk, J.E., Shankar, S.S., Morrison, C.L., Lelliot, C.J., Vidal-Puig, A., Jones, R., Considine, R.V. Regulation of Adiponectin expression in human adipocytes: effect of adiposity, glucocorticoids, and tumor necrosis factor alpha. *Obesity Research* 13 (4): 662-669, 2005.
- Delaigle, A.M., Jonas, J.C., Bauche, I.B., Cornu, O., Brichard, S.M. Induction of adiponectin in skeletal muscle by inflammatory cytokines: in vivo and in vitro studies. *Endocrinology* 145 (12): 5589-5597, 2004.
- Delporte, M.L., Funahashi, T., Takahashi, M., Matsuzawa, Y., Brichard, S.M. Pre- and post-translational negative effect of beta-adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies. *The Biochemical Journal* 367 (Pt 3): 677-685, 2002.
- Desai-Yajnik, V., Zeng, J., Omori, K., Sherman, J., Morimoto, T. The effect of thyroid hormone treatment on the gene expression and enzyme activity of rat liver sodium-potassium dependent adenosine triphosphatase. *Endocrinology* 136 (2): 629-639, 1995.
- Dessein, P.H., Joffe, B.I., Stanwix, A.E. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis. *Thyroid* 14 (6): 443-446, 2004.
- Dimitriadis, G., Leighton, B., Parry-Billings, M., West, D., Newsholme, E.A. Effects of hypothyroidism on the sensitivity of glycolysis and glycogen synthesis to insulin in the soleus muscle of the rat. *The Biochemical Journal* 257 (2): 369-373, 1989.
- Dimitriadis, G., Maratou, E., Alevizaki, M., Boutati, E., Psara, K., Papasteriades, C., Raptis, S.A. Thyroid hormone excess increases basal and insulin-stimulated recruitment of GLUT3 glucose transporters on cell surface. *Hormone and Metabolic Research* 37 (1): 15-20, 2005.
- Dimitriadis, G., Parry-Billings, M., Bevan, S., Leighton, B., Krause, U., Piva, T., Tegos, K., Challiss, R.A., Wegener, G., Newsholme, E.A. The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hyperthyroid and hypothyroid rats. *European Journal of Clinical Investigation* 27 (6): 475-483, 1997.
- Dubaniewicz, A., Kaciuba-Uscilko, H., Nazar, K., Budohoski, L. Sensitivity of the soleus muscle to insulin in resting and exercising rats with experimental hypo- and hyperthyroidism. *The Biochemical Journal* 263 (1): 243-247, 1989.
- Duntas, L.H. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 12 (4): 287-293, 2002.

- Dupré, S.M., Guissouma, H., Flamant, F., Seugnet, I., Scanlan, T.S., Baxter, J.D., Samarut, J., Demeneix, B.A., Becker, N. Both TR β 1 and TR β 2 contribute to the regulation of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone. *Endocrinology* 145 (5): 2337-2345, 2004.
- Dyess, E.M., Segerson, T.P., Liposits, Z., Paull, W.K., Kaplan, M.M., Wu, P., Jackson, I.M., Lechan, R.M. Triiodothyronine exerts direct cell-specific regulation of thyrotropin-releasing hormone gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 123 (5), 2291–2297, 1988.
- Endo, T., Ohta, K., Haraguchi, K., Onaya, T. Cloning and functional expression of a thyrotropin receptor cDNA from rat fat cells. *The Journal of Biological Chemistry* 270 (18): 10833-10837, 1995.
- Engfeldt, P., Arner, P., Bolinder, J., Wennlund, A., Ostman, J. Phosphodiesterase activity in human subcutaneous adipose tissue in hyper- and hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 54 (3): 625-629, 1982.
- Escobar-Morreale, H.F., Escobar del Rey, F., Morreale de Escobar, G. Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat. *Endocrinology* 138 (10): 4485-4488, 1997.
- Faraj, M., Havel, P.J., Phelis, S., Blank, D., Sniderman, A.D., Cianflone, K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88 (4): 1594-1602, 2003.
- Fasshauer, M., Klein, J., Neumann, S., Eszlinger, M., Paschke, R. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters* 507 (2): 142-146, 2001.
- Fasshauer, M., Klein, J., Neumann, S., Eszlinger, M., Paschke, R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 290 (3): 1084–1089, 2002.
- Fasshauer, M., Kralisch, S., Klier, M., Lossner, U., Bluher, M., Klein, J., Paschke, R. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 301 (4): 1045-1050, 2003.

- Fei, H., Okano, H.J., Li, C., Lee, G.H., Zhao, C., Darnell, R., Friedman, J.M. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 94 (13): 7001-7005, 1997.
- Fekete, C., Kelly, J., Mihály, E., Sarkar, S., Rand, W.M., Légrádi, G., Emerson, C.H., Lechan, R.M. Neuropeptide Y has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Endocrinology* 142 (6): 2606-2613, 2001.
- Fernández-Real, J.M., López-Bermejo, A., Casamitjana, R., Ricart, W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88 (6): 2714-2718, 2003.
- Fisher, F.F., Trujillo, M.E., Hanif, W., Barnett, A.H., McTernan, P.G., Scherer, P.E., Kumar, S. Serum high molecular weight complex of adiponectin correlates better with glucose tolerance than total serum adiponectin in Indo-Asian males. *Diabetologia* 48 (6): 1084-1087, 2005.
- Flachs, P., Mohamed-Ali, V., Horakova, O., Rossmeisl, M., Hosseinzadeh-Attar, M.J., Hensler, M., Ruzickova, J., Kopecky, J. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia* 49 (2): 394-397, 2006.
- Flamant, F., Poguet, A.L., Plateroti, M., Chassande, O., Gauthier, K., Streichenberger, N., Mansouri, A., Samarut, J. Congenital hypothyroid Pax8^{-/-} mutant mice can be rescued by inactivating the TR α gene. *Molecular Endocrinology* 16 (1): 24-32, 2002.
- Flamant, F., Samarut, J. Thyroid hormone receptors: lessons from knockout and knock-in mutant mice. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 14 (2): 85-90, 2003.
- Flier, J.S. What's in a Name? In Search of Leptin's Physiologic Role. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83 (5): 1407-1413, 1998.
- Flier, J.S. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 116 (2): 337-350, 2004.
- Flier, J.S., Harris, M., Hollenberg, A.N. Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the wiring. *The Journal of Clinical Investigation* 105 (7): 859-861, 2000.
- Fondell, J.D., Roy, A.L., Roeder, R.G. Unliganded thyroid hormone receptors inhibits formation of a functional preinitiation complex: implications for active repression. *Genes & Development* 7 (7B):1400-1410, 1993.

- Forrest, D., Vennström, B. Functions of thyroid hormone receptors in mice. *Thyroid* 10 (1): 41-52, 2000.
- Freake, H.C., Oppenheimer, J.H. Thermogenesis and thyroid function. *Annual Review of Nutrition* 15: 263-291, 1995.
- Fruebis, J., Tsao, T.S., Javorschi, S., Ebbets-Reed, D., Erickson, M.R., Yen, F.T., Bihain, B.E., Lodish, H.F. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 (4): 2005-2100, 2001.
- Frühbeck, G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochemical Journal* 393 (Pt 1): 7-20, 2006.
- Fryer, L.G., Holness, M.J., Sugden, M.C. Selective modification of insulin action in adipose tissue by hyperthyroidism. *Journal of Endocrinology* 154 (3): 513-522, 1997.
- Fu, Y., Luo, N., Klein, R.L., Garvey, W.T. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *Journal of Lipid Research* 46 (7): 1369-1379, 2005.
- Fujimoto, N., Matsuo, N., Sumiyoshi, H., Yamaguchi, K., Saikawa, T., Yoshimatsu, H., Yoshioka, H. Adiponectin is expressed in the brown adipose tissue and surrounding immature tissues in mouse embryos. *Biochimica et Biophysica Acta* 1731: 1-12, 2005.
- Fukuchi, M., Shimabukuro, M., Shimajiri, Y., Oshiro, Y., Higa, M., Akamine, H., Komiya, I., Takasu, N. Evidence for a deficient pancreatic beta-cell response in a rat model of hyperthyroidism. *Life Sciences* 71 (9): 1059-1070, 2002.
- Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., Nakayama, O., Makishima, M., Matsuda, M., Shimomura, I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation* 114 (12): 1752-1761, 2004.
- Gardner, D.F., Kaplan, M.M., Stanley, C.A., Utiger, R.D. Effect of tri-iodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation. *The New England Journal of Medicine* 300 (11): 579-584, 1979.
- Gauthier, K., Plateroti, M., Harvey, C.B., Williams, G.R., Weiss, R.E., Refetoff, S., Willott, J.F., Sundin, V., Roux, J.P., Malaval, L., Hara, M., Samarut, J., Chassande, O. Genetic

- analysis reveals different functions for the products of the thyroid hormone receptor alpha locus. *Molecular and Cellular Biology* 21 (14): 4748-4760, 2001.
- Gavrila, A., Chan, J.L., Yiannakouris, N., Kontogianni, M., Miller, L.C., Orlova, C., Mantzoros, C.S. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88 (10): 4823-4831, 2003a.
- Gavrila, A., Peng, C.K., Chan, J.L., Mietus, J.E., Goldberger, A.L., Mantzoros, C.S. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88 (6): 2838-2843, 2003b.
- Genuth, S.M. A Tireóide. In: Berne, R.M. & Levy, M.N. (Ed). *Fisiologia*, 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. Cap 50, p.858-876.
- Giménez-Palop, O., Giménez-Pérez, G., Mauricio, D., Berlanga, E., Potau, N., Vilardell, C., Arroyo, J., González-Clemente, J.M., Caixàs, A. Circulating ghrelin in thyroid dysfunction is related to insulin resistance and not to hunger, food intake or anthropometric changes. *European Journal of Endocrinology* 153 (1): 73-79, 2005.
- Glass, C. Differential recognition of target genes by nuclear receptor monomers, dimers and heterodimers. *Endocrine Reviews* 15 (3): 391-407, 1994.
- Goldstein, B.J., Scalia, R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89 (6): 2563-2568, 2004.
- Goodman, H.M. Oxidative Metabolism and Thermogenesis. In: *Basic Medical Endocrinology*. 3rd ed. Amsterdam: Academic Press, 2003. p. 98-100.
- Goodridge, A.G. Regulation of malic enzyme synthesis by thyroid hormone and glucagon: inhibitor and kinetic experiments. *Molecular and Cellular Endocrinology* 11 (1): 19-29, 1978.
- Griffin, J.E., The Thyroid. In: Griffin, J.E., Ujeda, S.R. (Ed). *Textbook of Endocrine Physiology*. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2000. Chap. 13, p. 303-327.

- Gurr, J.A., Kourides, I.A. Thyroid hormone regulation of thyrotropin alpha- and beta-subunit gene transcription. *DNA* 4 (4): 301-307, 1985.
- Halaas, J.L., Gajiwala, K.S., Maffei, M., Cohen, S.L., Chait, B.T., Rabinowitz, D., Lallone, R.L., Burley, S.K., Friedman, J.M. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 269 (5223):543-546, 1995.
- Halleux, C.M., Takahashi, M., Delporte, M.L., Detry, R., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Brichard, S.M. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 288 (5): 1102-1107, 2001.
- Haluzík, M., Parízková, J., Haluzík, M.M. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiological Research* 53 (2): 123-129, 2004.
- HAMPL, R., Starká, L., Janský, L. Steroids and thermogenesis. *Physiological Research* 55 (2): 123-131, 2006.
- Haque, W.A., Shimomura, I., Matsuzawa, Y., Garg, A. Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87 (5): 2395-2398, 2002.
- Hara, K., Boutin, P., Mori, Y., Tobe, K., Dina, C., Yasuda, K., Yamauchi, T., Otabe, S., Okada, T., Eto, K., Kadowaki, H., Hagura, R., Akanuma, Y., Yazaki, Y., Nagai, R., Taniyama, M., Matsubara, K., Yoda, M., Nakano, Y., Tomita, M., Kimura, S., Ito, C., Froguel, P., Kadowaki, T. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 51 (2): 536-540, 2002.
- Hara, K., Horikoshi, M., Yamauchi, T., Yago, H., Miyazaki, O., Ebinuma, H., Imai, Y., Nagai, R., Kadowaki, T. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care* 29 (6): 1357-1362, 2006.
- Harris, M., Aschkenasi, C., Elias, C.F., Chadrangkunnel, A., Nilni, E.A., Bjorbaek, C., Imquist, J.K., Flier, J.S., Hollenberg, A.N. Transcriptional regulation of thyrotropin-releasing hormone gene by leptin and melacortin signaling. *Journal of Clinical Investigation* 107 (1): 111-120, 2001.

- Hattori, Y., Akimoto, K., Gross, S.S., Kasai, K. Angiotensin-II-induced oxidative stress elicits hypoadiponectinaemia in rats. *Diabetologia* 48 (6): 1066-1074, 2005.
- Hauner, H., Entenmann, G., Wabitsch, M., Gaillard, D., Ailhaud, G., Negrel, R., Pfeiffer, E.F. Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium. *The Journal of Clinical Investigation* 84 (5): 1663-1670, 1989.
- Havel, P.J. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes* 53 Suppl 1: S143-151, 2004.
- Hollenberg, A.N., Monden, T., Flynn, T.R., Boers, M.E., Cohen, O., Wondisford, F.E. The human thyrotropin-releasing hormone gene is regulated by thyroid hormone through two distinct classes of negative thyroid hormone response elements. *Molecular Endocrinology* 9 (5): 540-550, 1995.
- Hotamisligil, G.S., Murray, D.L., Choy, L.N., Spiegelman, B.M. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 (11): 4854-4858, 1994.
- Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y., Takahashi, M., Matsuda, M., Okamoto, Y., Iwahashi, H., Kuriyama, H., Ouchi, N., Maeda, K., Nishida, M., Kihara, S., Sakai, N., Nakajima, T., Hasegawa, K., Muraguchi, M., Ohmoto, Y., Nakamura, T., Yamashita, S., Hanafusa, T., Matsuzawa, Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 20 (6): 1595-1599, 2000.
- Housova, J., Anderlova, K., Krizova, J., Haluzikova, D., Kremen, J., Kumstyrova, T., Papezova, H., Haluzik, M. Serum adiponectin and resistin concentrations in patients with restrictive and binge/purge form of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90 (3): 1366-1370, 2005.
- Hsieh, C.J., Wang, P.W., Wang, S.T., Liu, R.T., Tung, S.C., Chien, W.Y., Lu, Y.C., Chen, J.F., Chen, C.H., Kuo, M.C. Serum leptin concentrations of patients with sequential thyroid function changes. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 57 (1): 29-34, 2002.
- Hu, E., Liang, P., Spiegelman, B.M. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *The Journal of Biological Chemistry* 271 (18): 10697-10703, 1996.
- Hug, C., Lodish, H.F. The role of the adipocyte hormone adiponectin in cardiovascular disease. *Current Opinion in Pharmacology* 5 (2): 129-134, 2005.

- Huypens, P. leptin controls adiponectin production via the hypothalamus. *Medical Hypotheses* 68 (1): 87-90, 2006.
- Iacobellis, G., Pistilli, D., Gucciardo, M., Leonetti, F., Miraldi, F., Brancaccio, G., Gallo, P., di Gioia, C.R. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 29 (6): 251-255, 2005a.
- Iacobellis, G., Ribaud, M.C., Zappaterreno, A., Iannucci, C.V., Leonetti, F. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 62 (4): 487-491, 2005b.
- Iglesias, P., Alvarez Fidalgo, P., Codoceo, R., Diez, J.J. Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 59 (5): 621-629, 2003.
- Ikeda, T., Fujiyama, K., Hoshino, T., Takeuchi, T., Mashiba, H., Tominaga, M. Oral and intravenous glucose-induced insulin secretion in hyperthyroid patients. *Metabolism* 39 (6): 633-637, 1990.
- Itoh, Y., Esaki, T., Kaneshige, M., Suzuki, H., Cook, M., Sokoloff, L., Cheng, S.Y., Nunez, J. Brain glucose utilization in mice with a targeted mutation in the thyroid hormone alpha or beta receptor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 (17): 9913-9918, 2001.
- Iwaki, M., Matsuda, M., Maeda, N., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Makishima, M., Shimomura, I. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes* 52 (7): 1655-1663, 2003.
- Izumo, S., Mahdavi, V. Thyroid hormone receptor alpha isoforms generated by alternative splicing differentially activate myosin HC gene transcription. *Nature* 334 (6182): 539-542, 1988. [Erratum in: *Nature* 335 (6192):744, 1988].
- Jameson, J.L., DeGroot, L.J. Mechanisms of thyroid hormone action. In: DeGroot, L.J., Jameson, J.L. (Ed). *Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001. p. 583-601.
- Jin, L., Burguera, B.G., Couce, M.E., Scheithauer, B.W., Lamson, J., Eberhardt, N.L., Kulig, E., Lloyd, R.V. Leptin and leptin receptor expression in the normal and neoplastic human pituitary: evidence of a regulatory role of leptin on pituitary cell proliferation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84 (8): 2903-2911, 1999.

- Jin, L., Zhang, S., Burguera, B.G., Couce, M.E., Osamura, R.Y., Kulig, E., Lloyd, R.V. Leptin and leptin receptor expression in rat and mouse pituitary cells. *Endocrinology* 141 (1): 333-339, 2000.
- Kadowaki, T., Yamauchi, T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews* 26 (3): 439-451, 2005.
- Kadowaki, T., Yamauchi, T., Kubota, N., Hara, K., Ueki, K., Tobe, K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation* 116 (7): 1784-1792, 2006.
- Kantartzis, K., Fritsche, A., Tschritter, O., Thamer, C., Haap, M., Schafer, S., Stumvoll, M., Haring, H.U., Stefan, N. The association between plasma adiponectin and insulin sensitivity in humans depends on obesity. *Obesity Research* 13 (10): 1683-1691, 2005.
- Kantartzis, K., Rittig, K., Balletshofer, B., Machann, J., Schick, F., Porubska, K., Fritsche, A., Haring, H.U., Stefan, N. The relationships of plasma adiponectin with a favorable lipid profile, decreased inflammation, and less ectopic fat accumulation depend on adiposity. *Clinical Chemistry* 52 (10): 1934-1942, 2006.
- Kharroubi, I., Rasschaert, J., Eizirik, D.L., Cnop, M. Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 312 (4): 1118-1122, 2003.
- Kim, M.S., Small, C.J., Stanley, S.A., Morgan, D.G., Seal, L.J., Kong, W.M., Edwards, C.M., Abusnana, S., Sunter, D., Ghatei, M.A., Bloom, S.R. The central melanocortin system affects the hypothalamo-pituitary thyroid axis and may mediate the effect of leptin. *The Journal of Clinical Investigation* 105 (7): 1005-1111, 2000.
- Kishore, U., Reid, K.B. C1q: structure, function, and receptors. *Immunopharmacology* 49 (1-2): 159-170, 2000.
- Kissebah, A.H., Sonnenberg, G.E., Myklebust, J., Goldstein, M., Broman, K., James, R.G., Marks, J.A., Krakower, G.R., Jacob, H.J., Weber, J., Martin, L., Blangero, J., Comuzzie, A.G. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 97 (26): 14478-14483, 2000.
- Kistorp, C., Faber, J., Galatius, S., Gustafsson, F., Frystyk, J., Flyvbjerg, A., Hildebrandt, P. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 112 (12): 1756-1762, 2005.

- Kmiec, Z., Pokrywka, L., Kotlarz, G., Kubasik, J., Szutowicz, A., Mysliwski, A. Effects of fasting and refeeding on serum leptin, adiponectin and free fatty acid concentrations in young and old male rats. *Gerontology* 51 (6): 357-362, 2005.
- Knudsen, N., Laurberg, P., Rasmussen, L.B., Bulow, I., Perrild, H., Ovesen, L., Jorgensen, T. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90 (7): 4019-4024, 2005.
- Kondo, H., Shimomura, I., Matsukawa, Y., Kumada, M., Takahashi, M., Matsuda, M., Ouchi, N., Kihara, S., Kawamoto, T., Sumitsuji, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 51 (7): 2325-2328, 2002.
- Kondo, N., Kondo, J. Identification of novel blood proteins specific for mammalian hibernation. *The Journal of Biological Chemistry* 267 (1): 473-478, 1992.
- Korbonits, M. Leptin and the thyroid--a puzzle with missing pieces. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 49 (5): 569-572, 1998.
- Kubota, N., Terauchi, Y., Kubota, T., Kumagai, H., Itoh, S., Satoh, H., Yano, W., Ogata, H., Tokuyama, K., Takamoto, I., Mineyama, T., Ishikawa, M., Moroi, M., Sugi, K., Yamauchi, T., Ueki, K., Tobe, K., Noda, T., Nagai, R., Kadowaki, T. Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin-dependent and - independent pathways. *The Journal of Biological Chemistry* 281 (13): 8748-8755, 2006.
- Kubota, N., Terauchi, Y., Yamauchi, T., Kubota, T., Moroi, M., Matsui, J., Eto, K., Yamashita, T., Kamon, J., Satoh, H., Yano, W., Froguel, P., Nagai, R., Kimura, S., Kadowaki, T., Noda, T. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *The Journal of Biological Chemistry* 277 (29): 25863-25866, 2002.
- Kumada, M., Kihara, S., Sumitsuji, S., Kawamoto, T., Matsumoto, S., Ouchi, N., Arita, Y., Okamoto, Y., Shimomura, I., Hiraoka, H., Nakamura, T., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 23 (1): 85-89, 2003.
- Lanni, A., Moreno, M., Lombardi, A., Goglia, F. Thyroid hormone and uncoupling proteins. *FEBS Letters* 543 (1-3): 5-10, 2003.
- Lara-Castro, C., Luo, N., Wallace, P., Klein, R.L., Garvey, W.T. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes* 55 (1): 249-259, 2006.

- Lechan, R.M., Qi, Y., Jackson, I.M., Mahdavi, V. Identification of thyroid hormone receptor isoforms in thyrotropin-releasing hormone neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 135 (1): 92-100, 1994.
- Lee, S., Bacha, F., Gungor, N., Arslanian, S.A. Racial differences in adiponectin in youth: relationship to visceral fat and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 29 (1): 51-56, 2006.
- Légrádi, G, Emerson, C.H., Ahima, R.S., Flier, J.S., Lechan, R.M. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 138 (6): 2569-2576, 1997.
- Légrádi, G, Lechan, R.M. The arcuate nucleus is the major source for neuropeptide Y-innervation of thyrotropin-releasing hormone neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 139 (7):3262-3270, 1998.
- Leonhardt, U., Gerdes, E., Ritzel, U., Schafer, G., Becker, W., Ramadori, G. Immunoreactive leptin and leptin mRNA expression are increased in rat hypo- but not hyperthyroidism. *The Journal of Endocrinology* 163 (1): 115-121, 1999.
- Leonhardt, U., Ritzel, U., Schafer, G., Becker, W., Ramadori, G. Serum leptin levels in hypo- and hyperthyroidism. *The Journal of Endocrinology* 157 (1): 75-79, 1998.
- Li, M., Boyages, S.C. Detection of extended distribution of beta2-thyroid hormone receptor messenger ribonucleic acid (RNA) in adult rat brain using complementary RNA in situ hybridization histochemistry. *Endocrinology* 137 (4): 1272-1275, 1996.
- Lindsay, R.S., Funahashi, T., Hanson, R.L., Matsuzawa, Y., Tanaka, S., Tataranni, P.A., Knowler, W.C., Krakoff, J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 360 (9326): 57-58, 2002.
- Lisboa, P.C., Oliveira, K.J., Cabanelas, A., Ortiga-Carvalho, T.M., Pazos-Moura, C.C. Acute cold exposure, leptin, and somatostatin analog (octreotide) modulate thyroid 5'-deiodinase activity. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* 284 (6): E1172-1176, 2003.
- Liu, Y.M., Lacorte, J.M., Viguier, N., Poitou, C., Pelloux, V., Guy-Grand, B., Coussieu, C., Langin, D., Basdevant, A., Clément, K. Adiponectin gene expression in subcutaneous adipose tissue of obese women in response to short term very low calorie diet and refeeding. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88 (12): 5881-5886, 2003a.

- Liu, Y.Y., Schultz, J.J., Brent, G.A. A thyroid hormone receptor alpha gene mutation (P398H) is associated with visceral adiposity and impaired catecholamine-stimulated lipolysis in mice. *The Journal of Biological Chemistry* 278 (40): 38913-38920, 2003b.
- Lord, E., Ledoux, S., Murphy, B.D., Beaudry, D., Palin, M.F. Expression of adiponectin and its receptors in swine. *Journal of Animal Science* 83 (3): 565-578, 2005.
- Ma, K., Cabrero, A., Saha, P.K., Kojima, H., Li, L., Chang, B.H., Paul, A., Chan, L. Increased beta-oxidation but no insulin resistance or glucose intolerance in mice lacking adiponectin. *The Journal of Biological Chemistry* 277 (38): 34658-34661, 2002.
- Macchia, P.E., Takeuchi, Y., Kawai, T., Cua, K., Gauthier, K., Chassande, O., Seo, H., Hayashi, Y., Samarut, J., Murata, Y., Weiss, R.E., Refetoff, S. Increased sensitivity to thyroid hormone in mice with complete deficiency of thyroid hormone receptor α . *Proc Natl Acad Sci USA* 98 (1): 349-354, 2001.
- Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Matsubara, K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochemical and Biophysical Research Communications* 221 (2): 286-289, 1996.
- Maeda, N., Shimomura, I., Kishida, K., Nishizawa, H., Matsuda, M., Nagaretani, H., Furuyama, N., Kondo, H., Takahashi, M., Arita, Y., Komuro, R., Ouchi, N., Kihara, S., Tochino, Y., Okutomi, K., Horie, M., Takeda, S., Aoyama, T., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP 30. *Nature Medicine* 8 (7): 731-737, 2002.
- Maeda, N., Takahashi, M., Funahashi, T., Kihara, S., Nishizawa, H., Kishida, K., Nagaretani, H., Matsuda, M., Komuro, R., Ouchi, N., Kuriyama, H., Hotta, K., Nakamura, T., Shimomura, I., Matsuzawa, Y. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 50 (9): 2094-2099, 2001.
- Malyszko, J., Malyszko, J., Wolczynski, S., Mysliwiec, M. Adiponectin, leptin and thyroid hormones in patients with chronic renal failure and on renal replacement therapy: are they related? *Nephrology Dialysis Transplantation* 21 (1): 145-152, 2006.
- Mantzoros, C.S., Moschos, S.J. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 49 (5): 551-567, 1998.

- Mantzoros, C.S., Ozata, M., Negrão, A.B., Suchard, M.A., Ziotopoulou, M., Caglayan, S., Elashoff, R.M., Cogswell, R.J., Negro, P., Liberty, V., Wong, M.L., Veldhuis, J., Ozdemir, I.C., Gold, P.W., Flier, J.S., Licinio, J. Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86 (7): 3284-3291, 2001.
- Manzano, J., Morte, B., Scanlan, T.S., Bernal, J. Differential effects of triiodothyronine and the thyroid hormone receptor β -specific agonist GC-1 on thyroid hormone target genes in the brain. *Endocrinology* 144 (12): 5480-5487, 2003.
- Mao, X., Kikani, C.K., Riojas, R.A., Langlais, P., Wang, L., Ramos, F.J., Fang, Q., Christ-Roberts, C.Y., Hong, J.Y., Kim, R.Y., Liu, F., Dong, L.Q. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function. *Nature Cell Biology* 8 (5): 516-523, 2006.
- Margetic, S., Gazzola, C., Pegg, G.G., Hill, R.A. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 26 (11): 1407-1433, 2002.
- Masaki, T., Chiba, S., Yasuda, T., Tsubone, T., Kakuma, T., Shimomura, I., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Yoshimatsu, H. Peripheral, but not central, administration of adiponectin reduces visceral adiposity and upregulates the expression of uncoupling protein in agouti yellow (Ay/a) obese mice. *Diabetes* 52 (9): 2266-2273, 2003.
- Matsubara, M., Katayose, S., Maruoka, S. Decreased plasma adiponectin concentrations in nondiabetic women with elevated homeostasis model assessment ratios. *European Journal of Endocrinology* 148 (3): 343-350, 2003.
- Matsubara, M., Maruoka, S., Katayose, S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87 (6): 2764-2769, 2002a.
- Matsubara, M., Maruoka, S., Katayose, S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *European Journal of Endocrinology* 147 (2): 173-180, 2002b.
- Matsubara, M., Yoshizawa, T., Morioka, T., Katayose, S. Serum leptin and lipids in patients with thyroid dysfunction. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 7 (1): 50-54, 2000.

- Matsuda, M., Shimomura, I., Sata, M., Arita, Y., Nishida, M., Maeda, N., Kumada, M., Okamoto, Y., Nagaretani, H., Nishizawa, H., Kishida, K., Komuro, R., Ouchi, N., Kihara, S., Nagai, R., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *The Journal of Biological Chemistry* 277 (40): 37487-37491, 2002.
- Matsuzawa, Y., Funahashi, T., Kihara, S., Shimomura, I. Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 24 (1): 29-33, 2004.
- McGarry, J.D., Brown, N.F. The mitochondrial carnitine palmitoyltransferase system: from concept to molecular analysis. *European Journal of Biochemistry* 244 (1): 1-14, 1997.
- Mercer, J.G., Hoggard, N., Williams, L.M., Lawrence, C.B., Hannah, L.T., Trayhurn, P. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *FEBS Letters* 387 (2-3): 113-116, 1996.
- Mercer, J.G., Moar, K.M., Rayner, D.V., Trayhurn, P., Hoggard, N. Regulation of leptin receptor and NPY gene expression in hypothalamus of leptin-treated obese (ob/ob) and cold-exposed lean mice. *FEBS Letters* 402 (2-3): 185-188, 1997.
- Milan, G., Granzotto, M., Scarda, A., Calcagno, A., Pagano, C., Federspil, G., Vettor, R. Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Obesity Research* 10 (11): 1095-1103, 2002.
- Montague, C.T., Farooqi, I.S., Whitehead, J.P., Soos, M.A., Rau, H., Wareham, N.J., Sewter, C.P., Digby, J.E., Mohammed, S.N., Hurst, J.A., Cheetham, C.H., Earley, A.R., Barnett, A.H., Prins, J.B., O'Rahilly, S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387 (6636): 903-908, 1997.
- Morash, B., Li, A., Murphy, P.R., Wilkinson, M., Ur, E. Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. *Endocrinology* 140 (12): 5995-5998, 1999.
- Motoshima, H., Wu, X., Sinha, M.K., Hardy, V.E., Rosato, E.L., Barbot, D.J., Rosato, F.E., Goldstein, B.J. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87 (12): 5662-5667, 2002.
- Muoio, D.M., Dohm, G. L. Peripheral metabolic actions of leptin. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 16 (4): 653-666, 2002.

- Nagao, K., Inoue, N., Wang, Y.M., Yanagita, T. Conjugated linoleic acid enhances plasma adiponectin level and alleviates hyperinsulinemia and hypertension in Zucker diabetic fatty (fa/fa) rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 310 (2): 562-566, 2003.
- Nagasaki, T., Inaba, M., Hiura, Y., Tahara, H., Kumeda, Y., Shirakawa, K., Onoda, N., Ishikawa, T., Ishimura, E., Nishizawa, Y. Plasma levels of adiponectin and soluble thrombomodulin in hypothyroid patients with normal thyroid function following levothyroxine replacement therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 59 (10): 571-577, 2005.
- Nagasawa, A., Fukui, K., Funahashi, T., Maeda, N., Shimomura, I., Kihara, S., Waki, M., Takamatsu, K., Matsuzawa, Y. Effects of soy protein diet on the expression of adipose genes and plasma adiponectin. *Hormone and Metabolic Research* (11-12): 635-639, 2002.
- Nakamura, T., Nagasaka, S., Ishikawa, S., Hayashi, H., Saito, T., Kusaka, I., Higashiyama, M., Saito, T. Association of hyperthyroidism with serum leptin levels. *Metabolism* 49 (10): 1285-1288, 2000.
- Nakano, Y., Tobe, T., Choi-Miura, N.H., Mazda, T., Tomita, M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *Journal of Biochemistry (Tokyo)* 120 (4): 803-812, 1996.
- Ng, L., Hurley, J.B., Dierks, B., Srinivas, M., Salto, C., Vennstrom, B., Reh, T.A., Forrest, D. A thyroid hormone receptor that is required for the development of green cone photoreceptors. *Nature Genetics* 27(1): 94-98, 2001.
- Nillni, E.A., Vaslet, C., Harris, M., Hollenberg, A., Bjorbaek, C., Flier, J.S. Leptin regulates prothyrotropin-releasing hormone biosynthesis. *The Journal of Biological Chemistry* 275 (46): 33124-33133. 2000.
- Nowak, K.W., Kaczmarek, P., Mackowiak, P., Ziolkowska, A., Albertin, G., Ginda, W.J., Trejter, M., Nussdorfer, G.G., Malendowicz, L.K. Rat thyroid gland expresses the long form of leptin receptors, and leptin stimulates the function of the gland in euthyroid non-fasted animals. *International Journal of Molecular Medicine* 9 (1): 31-34, 2002.
- Nunes, M.T. A glândula hipófise. In: Aires, M.M. (Ed). *Fisiologia*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1999. Cap. 67, p. 782-804.
- Nunes, M.T. Hormônios tiroideanos: mecanismo de ação e importância biológica. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo* 47 (6): 639-643, 2003.

- O'Shea, P.J., Bassett, J.H., Sriskantharajah, S., Ying, H., Cheng, S.Y., Williams, G.R. Contrasting skeletal phenotypes in mice with an identical mutation targeted to thyroid hormone receptor alpha1 or beta. *Molecular Endocrinology* 19 (12): 3045-3059, 2005.
- Oh, W., Abu-Elheiga, L., Kordari, P., Gu, Z., Shaikenov, T., Chirala, S.S., Wakil, S.J. Glucose and fat metabolism in adipose tissue of acetyl-CoA carboxylase 2 knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 (5): 1384-1389, 2005.
- Ojeda, S.R., McCann, S.M., The Anterior Pituitary and Hypothalamus. In: Griffin, J.E., Ujeda, S.R. (Ed). *Textbook of Endocrine Physiology*. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2000. Chap. 6, p. 128-162.
- Ohashi, K., Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi T, Nakamura, T., Sumitsuji, S., Kawamoto, T., Matsumoto, S., Nagaretani, H., Kumada, M., Okamoto, Y., Nishizawa, H., Kishida, K., Maeda, N., Hiraoka, H., Iwashima, Y., Ishikawa, K., Ohishi, M., Katsuya, T., Rakugi, H., Ogihara, T., Matsuzawa Y. Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 43 (7): 1195-1200, 2004.
- Ohguni, S., Notsu, K., Kato, Y. Correlation of plasma free thyroxine levels with insulin sensitivity and metabolic clearance rate of insulin in patients with hyperthyroid Graves' disease. *Journal of Internal Medicine* 34 (5): 339-341, 1995.
- Okamoto, Y., Arita, Y., Nishida, M., Muraguchi, M., Ouchi, N., Takahashi, M., Igura, T., Inui, Y., Kihara, S., Nakamura, T., Yamashita, S., Miyagawa, J., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Hormone and Metabolic Research* 32 (2): 47-50, 2000.
- Okamoto, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Nishida, M., Arita, Y., Kumada, M., Ohashi, K., Sakai, N., Shimomura, I., Kobayashi, H., Terasaka, N., Inaba, T., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 106 (22): 2767-2770, 2002.
- Oliver, P., Ribot, J., Rodriguez, A.M., Sanchez, J., Pico, C., Palou, A. Resistin as a putative modulator of insulin action in the daily feeding/fasting rhythm. *Pflugers Archiv* 452 (3): 260-267, 2006.
- Oppenheimer, J.H., Schwartz, H.L., Lane, J.T., Thompson, M.P. Functional relationship of thyroid hormone-induced lipogenesis, lipolysis, and thermogenesis in the rat. *The Journal of Clinical Investigation* 87 (1): 125-132, 1991.

- Ortiga-Carvalho, T.M., Oliveira, K.J., Soares, B.A., Pazos-Moura, C.C. Leptin role in regulation of thyrotropin secretion in fed state: in vivo and in vitro studies. *The Journal of Endocrinology* 174 (1): 121-125, 2002.
- Ortiga-Carvalho, T.M., Polak, J., McCann, S., Pazos-Moura, C.C. Effect of thyroid hormones on pituitary neuromedin B and possible interaction between thyroid hormones and neuromedin B on thyrotropin secretion. *Regulatory Peptides* 67 (1): 47-53, 1996.
- Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Maeda, K., Kuriyama, H., Okamoto, Y., Hotta, K., Nishida, M., Takahashi, M., Nakamura, T., Yamashita, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 100 (25): 2473-2476, 1999.
- Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Okamoto, Y., Maeda, K., Kuriyama, H., Hotta, K., Nishida, M., Takahashi, M., Muraguchi, M., Ohmoto, Y., Nakamura, T., Yamashita, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 102 (11): 1296-1301, 2000.
- Owecki, M., Nikisch, E., Sowinski, J. Hypothyroidism has no impact on insulin sensitivity assessed with HOMA-IR in totally thyroidectomized patients. *Acta Clinica Belgica* 61 (2): 69-73, 2006.
- Pajvani, U.B., Du, X., Combs, T.P., Berg, A.H., Rajala, M.W., Schulthess, T., Engel, J., Brownlee, M., Scherer, P.E. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *The Journal of Biological Chemistry* 278 (11): 9073-9085, 2003.
- Pajvani, U.B., Hawkins, M., Combs, T.P., Rajala, M.W., Doebber, T., Berger, J.P., Wagner, J.A., Wu, M., Knopps, A., Xiang, A.H., Utzschneider, K.M., Kahn, S.E., Olefsky, J.M., Buchanan, T.A., Scherer, P.E. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *The Journal of Biological Chemistry* 279 (13):12152-12162, 2004.
- Pannacciulli, N., Vettor, R., Milan, G., Granzotto, M., Catucci, A., Federspil, G., De Giacomo, P., Giorgino, R., De Pergola, G. Anorexia nervosa is characterized by increased adiponectin plasma levels and reduced nonoxidative glucose metabolism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88 (4): 1748-1752, 2003.
- Peeters, R.P., van der Deure, W.M., Visser, T.J. Genetic variation in thyroid hormone pathway genes; polymorphisms in the TSH receptor and the iodothyronine deiodinases. *European Journal of Endocrinology* 155 (5): 655-662, 2006.

- Pelleymounter, M.A., Cullen, M.J., Baker, M.B., Hecht, R., Winters, D., Boone, T., Collins, F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 269 (5223): 540-543, 1995.
- Perez-Castillo, A., Schwartz, H.L., Oppenheimer, J.H. Rat hepatic mRNA-S14 and lipogenic enzymes during weaning: role of S14 in lipogenesis. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism* 253 (5 Pt 1): E536-42, 1987.
- Piñeiro, R., Iglesias, M.J., Gallego, R., Raghay, K., Eiras, S., Rubio, J., Dieguez, C., Gualillo, O., Gonzalez-Juanatey, J.R., Lago, F. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *Federation of European Biochemical Societies Letters* 579 (23): 5163-5269, 2005.
- Pinkney, J.H., Goodrick, S.J., Katz, J., Johnson, A.B., Lightman, S.L., Coppack, S.W., Mohamed-Ali, V. Leptin and the pituitary-thyroid axis: a comparative study in lean, obese, hypothyroid and hyperthyroid subjects. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 49 (5): 583-588, 1998.
- Pischon, T., Girman, C.J., Hotamisligil, G.S., Rifai, N., Hu, F.B., Rimm, E.B. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 291 (14): 1730-1737, 2004.
- Plateroti, M., Gauthier, K., Domon-Dell, C, Freund, J.N., Samarut, J., Chassande, O. Functional interference between thyroid hormone receptor alpha (TRalpha) and natural truncated TRDeltaalpha isoforms in the control of intestine development. *Molecular and Cellular Biology* 21 (14): 4761-4772, 2001.
- Puerta, M., Abelenda, M., Rocha, M., Trayhurn, P. Effect of acute cold exposure on the expression of the adiponectin, resistin and leptin genes in rat white and brown adipose tissues. *Hormone and Metabolic Research* 34 (11-12): 629-634, 2002.
- Qi, Y., Takahashi, N., Hileman, S.M., Patel, H.R., Berg, A.H., Pajvani, U.B., Scherer, P.E., Ahima, R.S. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nature Medicine* 10 (5): 524-529, 2004 [Erratum in: *Nature Medicine* 10 (6): 649, 2004].
- Rasmussen, M.S., Lihn, A.S., Pedersen, S.B., Bruun, J.M., Rasmussen, M., Richelsen, B. Adiponectin receptors in human adipose tissue: effects of obesity, weight loss, and fat depots. *Obesity (Silver Spring)* 14 (1): 28-35, 2006.

- Reichenberger, E., Beier, F., LuValle, P., Olsen, B.R., von der Mark, K., Bertling, W.M. Genomic organization and full-length cDNA sequence of human collagen X. *FEBS Letters* 311 (3): 305-310, 1992.
- Reid, K.B., Gagnon, J., Frampton, J. Completion of the amino acid sequences of the A and B chains of subcomponent C1q of the first component of human complement. *The Biochemical Journal* 203 (3): 559-569, 1982.
- Reyne, Y., Nougues, J., Cambon, B., Viguerie-Bascands, N., Casteilla, L. Expression of c-erbA alpha, c-erbA beta and Rev-erbA alpha mRNA during the conversion of brown adipose tissue into white adipose tissue. *Molecular and Cellular Endocrinology* 116 (1): 59-65, 1996.
- Ribeiro, M.O., Carvalho, S.D., Schultz, J.J., Chiellini, G., Scanlan, T.S., Bianco, A.C., Brent, G.A. Thyroid hormone-sympathetic interaction and adaptative thermogenesis are thyroid hormone receptor isoform-specific. *The Journal of Clinical Investigation* 108 (1): 97-105, 2001.
- Roberts, M.R., Srinivas, M., Forrest, D., Morreale de Escobar, G., Reh, T.A. Making the gradient: thyroid hormone regulates cone opsin expression in the developing mouse retina. *Proc Natl Acad Sci USA* 103 (16): 6218-6223, 2006.
- Romijn, J.A., Adriaanse, R., Brabant, G., Prank, K., Endert, E., Wiersinga, W.M. Pulsatile secretion of thyrotropin during fasting: a decrease of thyrotropin pulse amplitude. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 70 (6): 1631-1636, 1990.
- Rondeel, J.M., Heide, R., de Greef, W.J., van Toor, H., van Haasteren, G.A., Klootwijk, W., Visser, T.J. Effect of starvation and subsequent refeeding on thyroid function and release of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone. *Neuroendocrinology* 56 (3): 348-353, 1992.
- Rosenbaum, M., Murphy, E.M., Heymsfield, S.B., Matthews, D.E., Leibel, R.L. Low dose leptin administration reverses effects of sustained weight reduction on energy expenditure and circulating concentrations of thyroid hormones. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87 (5): 2391-2394, 2002.
- Rossi, A.S., Lombardo, Y.B., Lacorte, J.M., Chicco, A.G., Rouault, C., Slama, G., Rizkalla, S.W. Dietary fish oil positively regulates plasma leptin and adiponectin levels in sucrose-fed, insulin-resistant rats. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 289 (2): R486-R494, 2005.

- Ruderman, N.B., Saha, A.K., Kraegen, E.W. Minireview: malonyl CoA, AMP-activated protein kinase, and adiposity. *Endocrinology* 144 (12): 5166-5171, 2003.
- Rusch, A., Ng, L., Goodyear, R., Oliver, D., Lisoukov, I., Vennstrom, B., Richardson, G., Kelley, M.W., Forrest, D. Retardation of cochlear maturation and impaired hair cell function caused by deletion of all known thyroid hormone receptors. *The Journal of Neuroscience* 21 (24): 9792-9800, 2001.
- Saad, M.J., Zanella, M.T., Ferreira, S.R. Síndrome metabólica: ainda indefinida, mas útil na identificação do alto risco cardiovascular. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo* 50 (2): 161-162, 2006.
- Saito, K., Tobe, T., Minoshima, S., Asakawa, S., Sumiya, J., Yoda, M., Nakano, Y., Shimizu, N., Tomita, M. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene* 229 (1-2): 67-73, 1999.
- Saito, T., Kawano, T., Saito, T., Ikoma, A., Namai, K., Tamemoto, H., Kawakami, M., Ishikawa, S.E. Elevation of serum adiponectin levels in Basedow disease. *Metabolism* 54 (11): 1461-1466, 2005.
- Santini, F., Marsili, A., Mammoli, C., Valeriano, R., Scartabelli, G., Pelosini, C., Giannetti, M., Centoni, R., Vitti, P., Pinchera, A. Serum concentrations of adiponectin and leptin in patients with thyroid dysfunctions. *The Journal of Clinical Investigation* 27 (2): RC5-7, 2004.
- Satoh, H., Nguyen, M.T., Trujillo, M., Imamura, T., Usui, I., Scherer, P.E., Olefsky, J.M. Adenovirus-mediated adiponectin expression augments skeletal muscle insulin sensitivity in male Wistar rats. *Diabetes* 54 (5): 1304-1313, 2005.
- Scalon, M.F. Thyrotrophin-releasing hormone and thyroid-stimulating hormone. In: DeGroot, L.J., Jameson, J.L. (Ed). *Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001. Chap. 91, p. 1279-1289.
- Scherer, P.E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G., Lodish, H.F. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *The Journal of Biological Chemistry* 270 (45): 26746-26749, 1995.
- Schwartz, H.L., Lazar, M.A., Oppenheimer, J.H. Widespread distribution of immunoreactive thyroid hormone beta2 receptor (TR β 2) in the nuclei of extrapituitary rat tissues. *The Journal of Biological Chemistry* 269 (40): 24777-24782, 1994.

- Segerson, T.P., Kauer, J., Wolfe, H.C., Mobtaker, H., Wu, P., Jackson, I.M., Lechan, R.M. Thyroid hormone regulates TRH biosynthesis in the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus. *Science* 238 (4823): 78-80, 1987.
- Senaris, R., Garcia-Caballero, T., Casabiell, X., Gallego, R., Castro, R., Considine, R.V., Dieguez, C., Casanueva, F.F. Sintesis of leptin in human placenta. *Endocrinology* 138 (10): 4501-4504, 1997.
- Seoane, L.M., Carro, E., Tovar, S., Casanueva, F.F., Dieguez, C. Regulation of in vivo TSH secretion by leptin. *Regulatory Peptides* 92 (1-3): 25-29, 2000.
- Shand, B., Elder, P., Scott, R., Frampton, C., Willis, J. Biovariability of plasma adiponectin. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 44 (10): 1264-1268, 2006.
- Shapiro, L., Scherer, P.E. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Current Biology* 8 (6): 335-338, 1998.
- Shibata, R., Ouchi, N., Ito, M., Kihara, S., Shiojima, I., Pimentel, D.R., Kumada, M., Sato, K., Schiekofer, S., Ohashi, K., Funahashi, T., Colucci, W.S., Walsh, K. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nature Medicine* 10 (12): 1384-1389, 2004.
- Shklyaev, S., Aslanidi, G., Tennant, M., Prima, V., Kohlbrenner, E., Kroutov, V., Campbell-Thompson, M., Crawford, J., Shek, E.W., Scarpace, P.J., Zolotukhin, S. Sustained peripheral expression of transgene adiponectin offsets the development of diet-induced obesity in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 (24): 14217-14222, 2003.
- Sieminska, L., Wojciechowska, C., Foltyn, W., Kajdaniuk, D., Kos-Kudla, B., Marek, B., Nasiek, M., Nowak, M., Strzelczyk, J., Zemczak, A. The relation of serum adiponectin and leptin levels to metabolic syndrome in women before and after the menopause. *Endokrynologia Polska* 57 (1): 15-22, 2006.
- Silva, J.E., Larsen, P.R. Adrenergic activation of triiodothyronine production in brown adipose tissue. *Nature* 305 (5936): 712-713, 1983.
- Silva, J.E., Larsen, P.R. Potential of brown adipose tissue type II thyroxine 5'-deiodinase as a local and systemic source of triiodothyronine in rats. *The Journal of Clinical Investigation* 76 (6): 2296-2305, 1985.

- Silvestri, E., Moreno, M., Lombardi, A., Ragni, M., de Lange, P., Alexson, S.E., Lanni, A., Goglia, F. Thyroid-hormone effects on putative biochemical pathways involved in UCP3 activation in rat skeletal muscle mitochondria. *FEBS Letters* 579 (7):1639-1645, 2005.
- Smith-Kirwin, S.M., O'Connor, D.M., De Johnston, J., Lancey, E.D., Hassink, S.G., Funanage, V.L. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. *The Journal of Endocrinology and Metabolism* 83 (5): 1810-1813, 1998.
- Solanes, G., Pedraza, N., Calvo, V., Vidal-Puig, A., Lowell, B.B., Villarroya, F. Thyroid hormones directly activate the expression of the human and mouse uncoupling protein-3 genes through a thyroid response element in the proximal promoter region. *The Biochemical Journal* 386 (Pt 3): 505-513, 2005.
- Soukup, T., Zacharová, G., Smerdu, V., Jirmanová, I. Body, heart, thyroid gland and skeletal muscle weight changes in rats with altered thyroid status. *Physiological Research* 50 (6): 619-626, 2001.
- Spranger, J., Kroke, A., Mohlig, M., Bergmann, M.M., Ristow, M., Boeing, H., Pfeiffer, A.F. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 361 (9353): 226-228, 2003.
- Sreenan, S., Caro, J.F., Refetoff, S. Thyroid dysfunction is not associated with alterations in serum leptin levels. *Thyroid* 7 (3): 407-409, 1997.
- Staiger, H., Kausch, C., Guirguis, A., Weisser, M., Maerker, E., Stumvol, M., Lammers, R., Machicao, F., Haring, H.U. Induction of adiponectina gene expression in human myotubes by an adiponectina-containing HEK293 cell culture supernatant. *Diabetologia* 46 (7): 956-960, 2003a.
- Staiger, H., Tschritter, O., Machann, J., Thamer, C., Fritsche, A., Maerker, E., Schick, F., Haring, H.U., Stumvoll, M. Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans. *Obesity Research* 11 (3): 368-372, 2003b.
- Stanická, S., Vondra, K., Pelikanova, T., Vlcek, P., Hill, M., Zamrazil, V. Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 43 (7): 715-720, 2005.
- Steppan, C.M., Lazar, M.A. The current biology of resistin. *Journal of Internal Medicine* 255 (4): 439-447, 2004.

- Strait, K.A., Kinlaw, W.B., Mariash, C.N., Oppenheimer, J.H. Kinetics of induction by thyroid hormone of the two hepatic mRNAs coding for cytosolic malic enzyme in the hypothyroid and euthyroid states. Evidence against an obligatory role of S14 protein in malic enzyme gene expression. *The Journal of Biological Chemistry* 264 (33): 19784-19789, 1989.
- Sutinen, J., Korshennikova, E., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Nyman, T., Yki-Jarvinen, H. Circulating concentration of adiponectin and its expression in subcutaneous adipose tissue in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88 (4): 1907-1910, 2003.
- Syed, M.A., Thompson, M.P., Pachucki, J., Burmeister, L.A. The effect of thyroid hormone on size of fat depots accounts for most of the changes in leptin mRNA and serum levels in the rat. *Thyroid* 9 (5): 503-512, 1999.
- Tagami, T., Satoh, N., Usui, T., Yamada, K., Shimatsu, A., Kuzuya, H. Adiponectin in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89 (4): 1833-1837, 2004.
- Tajtáková, M., Petrásová, D., Petrovicová, J., Pytliak, M., Semanová, Z. Adiponectin as a biomarker of clinical manifestation of metabolic syndrome. *Endocrine Regulations* 40 (1): 15-19, 2006.
- Takahashi, M., Arita, Y., Yamagata, K., Matsukawa, Y., Okutomi, K., Horie, M., Shimomura, I., Hotta, K., Kuriyama, H., Kihara, S., Nakamura, T., Yamashita, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 24 (7): 861-868, 2000.
- Tartaglia, L.A., Dembski, M., Weng, X., Deng, N.H., Culpepper, J., Devos, R., Richards, G.J., Campfield, L.A., Clark, F.T., Deeds, J., Muir, C. Identification and expression cloning of a leptin receptor, Ob-R. *Cell* 83 (7): 1263-1271, 1995.
- Tomas, E., Tsao, T.S., Saha, A.K., Murrey, H.E., Zhang, C.C., Itani, S.I., Lodish, H.F., Ruderman, N.B. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 99 (25): 16309-16313, 2002.
- Torrance, C.J., Devente, J.E., Jones, J.P., Dohm, G.L. Effects of thyroid hormone on GLUT4 glucose transporter gene expression and NIDDM in rats. *Endocrinology* 138 (3): 1204-1214, 1997.

- Towle, H.C., Mariash, C.N., Oppenheimer, J.H. Changes in the hepatic levels of messenger ribonucleic acid for malic enzyme during induction by thyroid hormone or diet. *Biochemistry* 19 (3): 579-585, 1980.
- Tsao, T.S., Lodish, H.F., Fruebis, J. ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *European Journal of Pharmacology* 440 (2-3): 213-221, 2002.
- Tschritter, O., Fritsche, A., Thamer, C., Haap, M., Shirkavand, F., Rahe, S., Staiger, H., Maerker, E., Haring, H., Stumvoll, M. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 52 (2): 239-243, 2003.
- Tsuchida, A., Yamauchi, T., Ito, Y., Hada, Y., Maki, T., Takekawa, S., Kamon, J., Kobayashi, M., Suzuki, R., Hara, K., Kubota, N., Terauchi, Y., Froguel, P., Nakae, J., Kasuga, M., Accili, D., Tobe, K., Ueki, K., Nagai, R., Kadowaki, T. Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *The Journal of Biological Chemistry* 279 (29):30817-30822, 2004.
- Tuca, A., Giralt, M., Villarroya, F., Vinas, O., Mampel, T., Iglesias, R. Ontogeny of thyroid hormone receptors and c-erbA expression during brown adipose tissue development: evidence of fetal acquisition of the mature thyroid status. *Endocrinology* 132 (5): 1913-1920, 1993.
- Ueno, N., Dube, M.G., Inui, A., Kalra, P.S., Kalra, S.P. Leptin modulates orexigenic effects of ghrelin and attenuates adiponectin and insulin levels and selectively the dark-phase feeding as revealed by central leptin gene therapy. *Endocrinology* 145 (9): 4176-4184, 2004.
- Valcavi, R., Zini, M., Peino, R., Casanueva, F.F., Dieguez, C. Influence of thyroid status on serum immunoreactive leptin levels. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82 (5): 1632-1634, 1997.
- Vasseur, F., Lepretre, F., Lacquemeant, C., Froguel, P. The genetics of adiponectin. *Current Diabetes Reports* 3 (2): 151-158, 2003.
- Vicente, L.L., de Moura, E.G., Lisboa, P.C., Costa, A.M.A., Amadeu, T., Mandarim-de-Lacerda, C.A., Passos, M.C.F. Malnutrition during lactation in rats is associated with higher expression of leptin receptor in the pituitary of adult offspring. *Basic Nutritional Investigation* 20 (10): 924-928, 2004.

- Viengchareun, S., Zennaro, M.C., Lê Tallec, L.P., Lombes, M. Brown adipocytes are novel sites of expression and regulation of adiponectin and resistin. *Federation of European Biochemical Societies Letters* 532 (3): 345-350, 2002.
- Viguerie, N., Millet, L., Avizou, S., Vidal, H., Larrouy, D., Langin, D. Regulation of human adipocyte gene expression by thyroid hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87 (2): 630-634, 2002.
- Vionnet, N., Hani, E.H., Dupont, S., Gallina, S., Francke, S., Dotte, S., De Matos, F., Durand, E., Lepretre, F., Lecoœur, C., Gallina, P., Zekiri, L., Dina, C., Froguel, P. Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *American Journal of Human Genetics* 67 (6): 1470-1480, 2000.
- Wahrenberg, H., Engfeldt, P., Arner, P., Wennlund, A., Ostman, J. Adrenergic regulation of lipolysis in human adipocytes: findings in hyper- and hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 63 (3): 631-638, 1986.
- Wahrenberg, H., Wennlund, A., Hoffstedt, J. Increased adipose tissue secretion of interleukin-6, but not of leptin, plasminogen activator inhibitor-1 or tumour necrosis factor alpha, in Graves' hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology* 146 (5): 607-611, 2002.
- Waki, H., Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Uchida, S., Kita, S., Hara, K., Hada, Y., Vasseur, F., Froguel, P., Kimura, S., Nagai, R., Kadowaki, T. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *The Journal of Biological Chemistry* 278 (41): 40352-40363, 2003.
- Wang, J., Liu, R., Hawkins, M., Barzilai, N., Rossetti, L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 393 (6686): 684-688, 1998.
- Wang, J.L., Chinookoswong, N., Yin, S., Shi, Z.Q. Calorigenic actions of leptin are additive to, but not dependent on, those of thyroid hormones. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism* 279 (6): E1278-1285, 2000.
- Wang, Q., Bing, C., Al-Barazanji, K., Mossakowaska, D.E., Wang, X.M., McBay, D.L., Neville, W.A., Taddayon, M., Pickavance, L., Dryden, S., Thomas, M.E., McHale, M.T., Gloyer, I.S., Wilson, S., Buckingham, R., Arch, J.R., Trayhurn, P., Williams, G. Interactions between leptin and hypothalamic neuropeptide Y neurons in the control of food intake and energy homeostasis in the rat. *Diabetes* 46 (3): 335-341, 1997.

- Wang, Y., Xu, A., Knight, C., Xu, L.Y., Cooper, G.J. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin: potential role in the modulation of its insulin- sensitizing activity. *The Journal of Biological Chemistry* 277 (22): 19521–19529, 2002.
- Weigle, D.S., Duell, P.B., Connor, W.E., Steiner, R.A., Soules, M.R., Kuijper, J.L. Effect of fasting, refeeding, and dietary fat restriction on plasma leptin levels. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82 (2): 561-565, 1997.
- Weinstein, S.P., O'Boyle, E., Haber, R.S. Thyroid hormone increases basal and insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle. The role of GLUT4 glucose transporter expression. *Diabetes* 43 (10): 1185-1189, 1994.
- Weiss, R.E., Murata, Y., Cua, K., Hayashi, Y., Seo, H., Refetoff, S. Thyroid hormone action on liver, heart and energy expenditure in thyroid hormone receptor β deficient mice. *Endocrinology* 139 (12): 4945-4952, 1998 [Erratum in: *Endocrinology* 141 (12): 4767, 2000].
- Weyer, C., Funahashi, T., Tanaka, S., Hotta, K., Matsuzawa, Y., Pratley, R.E., Tataranni, P.A. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86 (5): 1930-1935, 2001.
- Wilkström, L., Johansson, C., Saltó, C., Barlow, C., Campos Barros, A., Baas, F., Forrest, D., Thoren, P., Vennstrom, B. Abnormal heart rate and body temperature in mice lacking thyroid hormone receptor alpha1. *The EMBO Journal* 17 (2): 455-461, 1998.
- Williams, G.R. Cloning and characterization of two novel thyroid hormone receptor beta isoforms. *Molecular and Cellular Biology* 20 (22): 8329-8342, 2000.
- Winder, W.W., Hardie, D.G. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism* 277 (1 Pt 1): E1–E10, 1999.
- Wolfe, B.E., Jimerson, D.C., Orlova, C., Mantzoros, C.S. Effect of dieting on plasma leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in healthy volunteers. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 61 (3): 332-338, 2004.
- Wu, X., Motoshima, H., Mahadev, K., Stalker, T.J., Scalia, R., Goldstein, B.J. Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes. *Diabetes* 52 (6): 1355-1363, 2003.

- Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Tsuchida, A., Yokomiso, T., Kita, S., Sigiyama, T., Miyagishi, M., Uchida, S., Takekawa, S., Waki, H., Tsuno, NH., Shibata, Y., Terauchi, Y., Froguel, P., Tobe, K., Koyasu, T., Taira, K., Kitamura, T., Shimizu, T., Nagai, R., Kadowaki, T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 423 (6941): 762-769, 2003a [Erratum in: *Nature* 431 (7012): 1123, 2004].
- Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S., Yamashita, S., Noda, M., Kita, S., Ueki, K., Eto, K., Akanuma, Y., Froguel, P., Foufelle, F., Ferre, P., Carling, D., Kimura, S., Nagai, R., Kahn, B.B., Kadowaki, T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein Kinase. *Nature Medicine* 8 (11): 1288-1295, 2002.
- Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Imai, Y., Shimozawa, N., Hioki, K., Uchida, S., Ito, Y., Takakuwa, K., Matsui, J., Takata, M., Eto, K., Terauchi, Y., Komeda, K., Tsunoda, M., Murakami, K., Ohnishi, Y., Naitoh, T., Yamamura, K., Ueyama, Y., Froguel, P., Kimura, S., Nagai, R., Kadowaki, T. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *The Journal of Biological Chemistry* 278 (4): 2461-2468, 2003b.
- Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., Mori, Y., Ide, T., Murakami, K., Tsuboyama-Kasaoka, N., Ezaki, O., Akanuma, Y., Gavrilova, O., Vinson, C., Reitman, M.L., Kagechika, H., Shudo, K., Yoda, M., Nakano, Y., Tobe, K., Nagai, R., Kimura, S., Tomita, M., Froguel, P., Kadowaki, T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Medicine* 7 (8): 941-946, 2001.
- Yang, B., Chen, L., Qian, Y., Triantafillou, J.A., McNulty, J.A., Carrick, K., Clifton, L.G., Han, B., Geske, R., Strum, J., Brown, K.K., Stimpson, S.A., Pahal, G. Changes of skeletal muscle adiponectin content in diet-induced insulin resistant rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 341 (1): 209-217, 2006.
- Yang, W.S., Lee, W.J., Funahashi, T., Tanaka, S., Matsuzawa, Y., Chão, C.L., Chen, C.L., Tai, T.Y., Chuang, L.M. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86 (8): 3815-3819, 2001 [Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab* 87 (4): 1626, 2002].
- Yaturu, S., Daberry, R.P., Rains, J., Jain, S. Resistin and adiponectin levels in subjects with coronary artery disease and type 2 diabetes. *Cytokine* 34 (3-4): 219-223, 2006.
- Yaturu, S., Prado, S., Grimes, S.R. Changes in adipocyte hormones leptin, resistin, and adiponectin in thyroid dysfunction. *Journal of Cellular Biochemistry* 93 (3): 491-496, 2004.

- Yen, P.M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiological Reviews* 81 (3): 1097-1142, 2001.
- Yen, P.M., Sunday, M.E., Darling, D.S., Chin, W.W. Isoform-specific thyroid hormone receptor antibodies detect multiple thyroid hormone receptors in rat and human pituitaries. *Endocrinology* 130 (3): 1539-1546, 1992.
- Yildiz, B.O., Suchard, M.A., Wong, M.L., McCann, S.M., Licinio, J. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 101 (28): 10434-10439, 2004.
- Yoda, M., Nakano, Y., Tobe, T., Shioda, S., Choi-Miura, N.H., Tomita, M. Characterization of mouse GBP28 and its induction by exposure to cold. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 25 (1): 75-83, 2001.
- Yoda-Murakami, M., Taniguchi, M., Takahashi, K., Kawamata, S., Saito, K., Choi-Miura, N.H., Tomita, M. Change in expression of GBP28/adiponectin in carbon tetrachloride-administrated mouse liver. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 285 (2): 372-377, 2001.
- Yoon, D., Lee, S.H., Park, H.S., Lee, J.H., Park, J.S., Cho, K.H., Kim, S.M. Hypoadiponectinemia and insulin resistance are associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Korean Medical Science* (3): 421-426, 2005.
- Yoshida, T., Momotani, N., Hayashi, M., Monkawa, T., Ito, K., Saruta, T. Serum leptin concentrations in patients with thyroid disorders. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 48 (3): 299-302, 1998.
- Yu, J.G., Javorschi, S., Hevener, A.L., Kruszynska, Y.T., Norman, R.A., Sinha, M., Olefsky, J.M. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 51 (10): 2968-2974, 2002.
- Zhang, J., Lazar, M.A. The mechanism of action of thyroid hormones. *Annual Review of Physiology* 62: 439-466, 2000.
- Zhang, Y., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., Friedman, J.M. Positional cloning of the mouse ob gene and its human homologue. *Nature* 372 (6505): 425-432, 1994 [Erratum in *Nature* 30: 479, 1995].

- Zhang, Y., Matheny, M., Zolotukhin, S., Tumer, N., Scarpace, P.J. Regulation of adiponectin and leptin gene expression in white and brown adipose tissues: influence of beta3-adrenergic agonists, retinoic acid, leptin and fasting. *Biochimica et Biophysica Acta* 1584 (2-3): 115-122, 2002.
- Zhou, X.Y., Shibusawa, N., Naik, K., Porras, D., Temple, K., Ou, H., Kaihara, K., Roe, M.W., Brady, M.J., Wondisford, F.E. Insulin regulation of hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of CREB-binding protein. *Nature Medicine* 10 (6): 633-637, 2004.
- Zhu, M., Miura, J., Lu, L.X., Bernier, M., DeCabo, R., Lane, M.A., Roth, G.S., Ingram, D.K. Circulating adiponectin levels increase in rats on caloric restriction: the potential for insulin sensitization. *Experimental Gerontology* 39 (7): 1049-1059, 2004.
- Zoccali, C., Mallamaci, F., Tripepi, G., Benedetto, F.A., Cutrupi, S., Parlongo, S., Malatino, L.S., Bonanno, G., Seminara, G., Rapisarda, F., Fatuzzo, P., Buemi, M., Nicocia, G., Tanaka, S., Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *The Journal of the American Society of Nephrology* 13 (1):134-141, 2002.

8. ANEXO: TRABALHO PUBLICADO

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)