



AGROPECUÁRIA CIENTÍFICA NO SEMI-ÁRIDO ISSN 1808-6845

Revisão Bibliográfica

FUNÇÃO, CONTROLE TRANSCRICIONAL E ATIVIDADE ENDÓCRINA DO TECIDO ADIPOSEO NOS MAMÍFEROS

Aline Lima de Souza

Laboratório de Nutrição e Produção de Ruminantes. Faculdade de Veterinária, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil. Av. Paranjana, 1700. Campus do Itaperi, 60740-000, Fortaleza, Ceará, Brazil e-mail: alinelimasouza@bol.com.br

Tracelma Julião de Arruda

Laboratório de Nutrição e Produção de Ruminantes. Faculdade de Veterinária, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil. Av. Paranjana, 1700. Campus do Itaperi, 60740-000, Fortaleza, Ceará, Brazil

Davide Rondina

Pro. D. Sc. Adjunto I da UECE - Laboratório de Nutrição e Produção de Ruminantes. Faculdade de Veterinária, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil. Av. Paranjana, 1700. Campus do Itaperi, 60740-000, Fortaleza, Ceará, Brazil e-mail: davide@uece.br

RESUMO - A quantidade de tecido adiposo pode refletir a saúde, o status reprodutivo das espécies e o potencial de sobrevivência das mesmas à predação. Os mamíferos necessitam de uma fonte alimentar de energia imediata, além de uma reserva energética corporal constituída por triglicerídeos, que podem ser armazenados, nos vertebrados, em células especializadas, os adipócitos. A distribuição do tecido adiposo no corpo dos mamíferos é basicamente a mesma em todas as espécies, sendo mais extensivamente distribuído no subcutâneo, regiões perirenal, omental e muscular. O tecido adiposo, além da sua grande importância no metabolismo lipídico, secreta ainda um surpreendente número de substâncias, tais como Interleucina-6, prostaglandina E₂, prostaciclina, IGF-I, IGF-II, leptina e lipase lipoprotéica, revelando seu potencial endócrino, o que o classifica verdadeiramente como um tecido com atividades equiparáveis aos de muitos outros órgãos tão igualmente importantes para os mamíferos.

Palavras -chave: Atividade endócrina. Tecido adiposo. Mamíferos.

FUNCTION, TRANSCRIPTIONAL CONTROL AND ENDOCRINE ACTIVITY OF MAMMAL ADIPOSE TISSUE

SUMMARY - The amount of adipose tissue may reflect the health, reproductive status of the species and the potential for survival of the same for predation. Mammals require a dietary source of immediate energy, and your body reserve of energy consists of triglycerides, which can be stored in vertebrates in specialized cells, the adipocytes. The distribution of adipose tissue in the body of mammals is basically the same in all species, being more widely distributed in the subcutaneous, perirenal regions, omental and muscular tissue. The fat, in addition to their importance in lipid metabolism, secretes a surprising number of substances, such as Interleukin-6, prostaglandin E₂, prostacyclin, IGF-I, IGF-II, leptin and lipoprotein lipase, revealing their potential endocrine, what really classifies as a tissue with activities comparable to those of many other organs as equally important for mammals.

Key words: Endocrine activity. Adipose tissue. Mammals.

INTRODUÇÃO

O tecido adiposo tem um papel central na sobrevivência ao longo da evolução dos mamíferos, continuando a desempenhar uma importante função na fisiologia das espécies mamíferas selvagens, domésticas e na humana. A escassez, bem como a deposição adicional de gordura, pode representar um ponto negativo para os animais e para a espécie humana, pois diminui a mobilidade dos primeiros, tornando-os presas mais fáceis para os predadores, e caracteriza um fator de risco à saúde para o homem. Os mamíferos regulam os seus níveis de

adiposidade de acordo com suas necessidades alimentares, o que significa que existem diversos sinais que indicam o tamanho das reservas corporais de lipídios. Assim, a quantidade de tecido adiposo pode refletir a saúde, o status reprodutivo das espécies e o potencial de sobrevivência das mesmas à predação.

Além das muitas funções já conhecidas para o tecido adiposo, tais como termo regulação, proteção corporal contra choques mecânicos, reserva energética e de vitaminas lipossolúveis, vários indícios apontam a capacidade dos adipócitos em secretar uma variedade de substâncias com funções parácrinas, autócrinas e endócrinas. Esta revisão, portanto, abordará a importância

do tecido adiposo para os mamíferos, ressaltando a constituição, expressão, função, localização e os mecanismos e substâncias envolvidos no metabolismo e atividades do mesmo, dando um particular enfoque ao hormônio Leptina.

CARACTERIZAÇÃO DO TECIDO ADIPOSE NOS MAMÍFEROS

A sobrevivência animal requer uma fonte alimentar de energia imediata, além de uma reserva energética corporal constituída por triglicerídeos (AHIMA & FLIER, 2000). Estes podem ser armazenados em qualquer célula animal, mas, nos vertebrados, as células especializadas para este propósito são chamadas de adipócitos, que funcionam como um depósito de triglicerídeos e agem como células endócrinas que controlam a utilização de energia e o comportamento alimentar (ROH et al., 2006). Os adipócitos encontram-se isoladamente ou em pequenos grupos, participando da formação do tecido adiposo, que é constituído quase inteiramente por essas células, organizadas em lóbulos. Além dos adipócitos, o tecido adiposo contém matriz de tecido conjuntivo (fibras colágenas e reticulares), fibras nervosas, estroma vascular, nódulos linfáticos, células imunes (leucócitos, macrófagos), fibroblastos e pré-adipócitos (células adiposas indiferenciadas) (PACHLER et al., 2007). Os lipídios encontrados no tecido adiposo são, basicamente, aqueles constituintes de estruturas celulares (fosfolipídios), e aqueles que formam as reservas ou depósitos energéticos (triglicerídeos). Contudo, os triglicerídeos não são o único tipo de ácido graxo armazenado pelo tecido adiposo, podendo ainda ser encontrado colesterol, retinol, prostanóides e hormônios esteróides (TRAYHURN & BEATTIE, 2001; TRAYHURN & WOOD, 2005). Nos suínos e nos ruminantes, o tecido adiposo é o principal local de síntese de ácidos graxos, sendo essa síntese menos intensa no fígado desses animais (ROH et al., 2006).

O tecido adiposo tem permitido desenvolver uma série de estratégias reprodutivas nas espécies animais. Nos mamíferos, por exemplo, a gestação aumenta os requerimentos energéticos corporais, posteriormente elevados ainda mais em decorrência da lactação. Essa demanda adicional se deve ao simples aumento da ingestão alimentar, e, além disso, durante o início da gestação ocorre, em geral, um acúmulo de tecido adiposo, posteriormente utilizado nos estágios finais da gestação, ao parto e durante a lactação (OFTEDAL, 2000). Vacas leiteiras, especialmente aquelas produtoras de grandes quantidades de leite, utilizam um alto percentual de suas reservas adiposas corporais durante o início da lactação, quando por razões ainda desconhecidas o pico de lactação aumenta mais rapidamente que o apetite. Como resultado, durante o período, a mobilização dos lipídios do tecido adiposo pode contribuir com mais de 50% da produção de gordura no leite (INGVARTSEN et al., 2003).

Existem dois tipos de tecido adiposo nos mamíferos. Eles diferem funcionalmente, na coloração, vascularidade e atividade metabólica, sendo conhecidos

como tecido adiposo branco e tecido adiposo marrom (VÁZQUEZ-VELA et al., 2008). As características que diferenciam esses dois tecidos estão dispostas na Tabela I. Embora as características descritas diferenciem claramente os dois tipos teciduais, existe um critério elementar de diferenciação que é a presença ou ausência de atividade da proteína desacopladora-1 (UCP-1 ou termogenina), localizada na membrana mitocondrial interna das células do tecido adiposo. A calorigênese é garantida por essa proteína, que atua como um canal de próton que descarrega o potencial gerado pelo acúmulo de prótons no espaço inter membranoso durante o ciclo de Krebs, desviando-os do complexo ATP sintetase, impedindo a síntese de ATP e permitindo que se dissipe em calor. A alta concentração de citocromo oxidase dessas mitocôndrias contribui para a coloração mais escurecida do tecido adiposo. Se presente, o tecido é denominado de tecido adiposo marrom, pois essa proteína permite que esse tecido utilize ácidos graxos como substrato para a produção de calor. Se essa via não puder ser ativada devido à ausência dessa proteína, o tecido em questão é o tecido adiposo branco (CANNON & NEDERGAARD, 2004).

O tecido adiposo branco não consiste apenas em adipócitos maduros, que armazenam triglicerídeos, mas também é formado por uma variedade de outras células (fibroblastos, células endoteliais, macrófagos), que constituem aproximadamente 50% do conteúdo celular total (SCHERER, 2006). O tecido adiposo branco atua como um depósito energético a longo-prazo. Assim como no tecido adiposo marrom, os triglicerídeos são formados a partir de ácidos graxos livres que são liberados a partir de lipoproteínas presentes na circulação sanguínea, através de uma reação envolvendo glicerol-fosfato. Os ácidos graxos assimilados através da membrana plasmática celular são acompanhados por outros metabólitos, incluindo glicose e acetato, que são requeridos com insulina para a síntese de triglicerídeos. As membranas plasmáticas celulares contêm mais proteínas que lipídios, porém, devido à diferença de peso molecular, as moléculas lipídicas são mais representativas que as proteicas (FRUHBECK et al., 2001).

A evolução do tecido adiposo tem permitido aos mamíferos habitar em ambientes inóspitos (FONSECA-ALANIZ et al., 2007), além de favorecer a migração, permitindo aos animais explorar sazonalmente a alimentação disponível em diferentes lugares. A capacidade de armazenamento de lipídios garante, diante de situações adversas, uma rica fonte energética para muitas espécies animais. Em animais que hibernam, a exposição a curtos fotoperíodos aumenta o desenvolvimento do tecido adiposo marrom, presumivelmente preparando-os antecipadamente à hibernação (CANNON & NEDERGAARD, 2004). Nesse contexto, evidencia-se a importante função metabólica do tecido adiposo marrom na manutenção da temperatura corporal, principalmente em períodos críticos, tais como imediatamente após o nascimento e durante o período de hibernação naqueles animais que hibernam. Esse tecido está presente na maioria dos animais recém-nascidos,

porém, pode desaparecer gradualmente com o avançar da idade, como nos ovinos, enquanto que em outros animais, pode persistir durante a vida adulta (roedores, hibernantes, homem) (CANNON & NEDERGAARD, 2004).

A distribuição do tecido adiposo no corpo dos mamíferos é basicamente a mesma em todas as espécies (POND, 1992). Contudo, é mais extensivamente distribuído no subcutâneo, regiões perirenal, omental e muscular. A proporção de tecido adiposo em recém-nascidos de mamíferos domésticos é de 1-4%, aumentando consideravelmente até proporções máximas de cerca de 40% com a maturidade (LAWRENCE & FOWLER, 2002). Estudos anatômicos detalhados em uma ampla variedade de mamíferos demonstraram que existem cerca

de 16 depósitos corporais de gordura, que estão distribuídos pela cavidade abdominal, musculatura e sob a pele. O tamanho relativo dos depósitos pode variar segundo a espécie, e em animais gordos, os depósitos podem efetivamente aumentar de tamanho; tais mudanças são consideradas adaptações em busca do alcance das necessidades particulares em cada espécie (POND, 1992). Os adipócitos brancos provenientes de diferentes sítios gordurosos parecem ser, superficialmente, idênticos. Porém, existem diferenças em suas propriedades, havendo algumas evidências que sugerem que os pequenos depósitos da musculatura são metabolicamente mais ativos do que a grande maioria dos depósitos abdominais e subcutâneos (POND, 1992).

Tabela I. Características dos tecidos adiposos branco e marrom

Table I. White and Brown adipose tissues characteristics

Características	Tecido adiposo branco	Tecido adiposo marrom
Forma e tamanho celular	Esférica e grande (até 120 µm), com pequenas gotas de citoplasma e núcleo periférico	Poligonal e pequena (25-40 µm de diâmetro), com grande citoplasma, núcleo excêntrico, porém não periférico
Tipo de lipídio	98-99% dos lipídios são triglicerídeos. Ácidos graxos similares aos encontrados no marrom, com exceção do esteárico, menor percentual no branco	75-90% dos lipídios são triglicerídeos. Fosfolipídeos em alta proporção em relação aos demais
Aparência dos lipídios	Triglicerídeos formam um grande vacúolo amorfo de gordura	Triglicerídeos formam muitas gotas lipídicas e as células contêm muitas mitocôndrias
Oxidação dos ácidos graxos	Ácidos graxos são mobilizados e transportados através do plasma até o fígado e tecidos periféricos para oxidação	Ácidos graxos são oxidados <i>in situ</i> , sem síntese concomitante de ATP, resultando na liberação de energia na forma de calor
Vascularização	Não proeminente	Rede vascular proeminente com características de drenagem venosa, que é um fator permissivo de liberação de calor dos processos oxidativos
Frequência de ocorrência	Alta. Tecido adiposo mais abundante, distribuído em muitos locais do corpo	Baixa. Relativamente ocorre em pequenas quantidades, em locais mais específicos
Resposta adipocinética	Resposta positiva	Não responde

*Adaptado de Lawrence & Fowler (2002).

O tecido adiposo branco, além do armazenamento de energia, pode atuar como um isolante térmico e protetor mecânico de outros órgãos contra choques mecânicos. Esse tecido é distribuído em múltiplos depósitos, ambos subcutaneamente e internamente, e grupos de adipócitos podem também estar localizados adjacentes ou entremeados a outros órgãos, tal como observado nos

linfonodos e na musculatura esquelética (VERNON & HOUSEKNECHT, 2000).

Nas espécies bovinas e suínas é evidente a existência de uma alta atividade lipogênica na região subcutânea comparada aos outros sítios internos de deposição. A proporção de lipídios na musculatura esquelética dos mamíferos pode variar de

aproximadamente 1,5 a 13%. Desse percentual, cerca de um terço corresponde aos lipídios neutros e fosfolipídios, e cerca de um sexto corresponde a outros lipídios, dentre eles, o colesterol (LAWRENCE & FOWLER, 2002).

Nos ovinos em desenvolvimento uterino, cerca de 80 a 90 dias após a concepção, os primeiros adipócitos a exibirem acúmulo lipídico são os constituintes do depósito adiposo perirenal, seguidos, cerca de 14 dias mais tarde, por aqueles que compõem o depósito subcutâneo e, por último, por aqueles presentes no tecido muscular (LAWRENCE & FOWLER, 2002). Aproximadamente 60 dias após o nascimento, a hiperplasia do tecido perirenal estará completa, e o tamanho dos pré-adipócitos e adipócitos aumentará, em relação ao período de gestação, cerca de 30 e 20 vezes, respectivamente (BROAD et al., 1980). Nesse estágio de vida, a hipertrofia tem um papel significativo sobre o crescimento do tecido adiposo. Em comparação com bezerros recém-nascidos, os adipócitos dos borregos recém-nascidos são bem menores (ROBELIN, 1981). Após 12 meses do nascimento, a hiperplasia do tecido adiposo estaciona nos ovinos, e o crescimento do tecido adiposo irá se tornar altamente dependente da hipertrofia, particularmente em depósitos fora da carcaça, quando comparados aos depósitos subcutâneos e intermuscular da carcaça (THOMPSON & BUTTERFIELD, 1988).

CONTROLE TRANSCRICIONAL DO METABOLISMO LIPÍDICO

Existem três classes principais de moléculas lipídicas nos organismos multicelulares: 1) ácidos graxos, fonte de energia, armazenados principalmente sob a forma de triglicerídeos no tecido adiposo; 2) fosfolipídios e colesterol, que são os componentes estruturais das membranas celulares; e 3) pequenas moléculas bioativas derivadas de lipídios, tais como os hormônios esteróides, derivados do ácido aracônico (prostaglandinas e leucotrienos), e outros mensageiros intracelulares que estão presentes em pequenas quantidades e possuem funções cruciais na sinalização (DESVERGNE et al., 2006).

Controle transcricional do metabolismo dos ácidos graxos

A regulação transcricional dos genes envolvidos no metabolismo dos ácidos graxos é considerada, atualmente, o principal mecanismo regulatório a longo prazo que controla a homeostase lipídica. Esse controle é executado por uma variedade de fatores de transcrição, dentre os quais os SREBPs (proteína de ligação ao elemento regulatório de esterol), C/EBPs (proteínas de ligação potencializadoras do metabolismo de glicose, aminoácidos e lipídios) e membros da família de receptores nucleares são, particularmente, agentes ativos (DESVERGNE et al., 2006).

Síntese e armazenamento de ácidos graxos

Adipogênese é um processo pelo qual determinadas células se diferenciam e adquirem funções específicas do tecido adiposo, tais como armazenamento de gordura e produção de hormônios. Sinais hormonais e nutricionais afetam a diferenciação do adipócito positiva ou negativamente, e componentes envolvidos na interação célula-célula ou na matriz celular também são importantes na regulação do processo. Os pré-adipócitos são linhagens celulares derivadas de células-tronco embrionárias multipotentes de origem mesodérmica e com capacidade de se diferenciar em adipócitos, condrócitos, osteoblastos e miócitos (GREGOIRE et al., 1998). A lipogênese resulta no acúmulo celular de lipídios, em decorrência do consumo de substratos lipogênicos provenientes da dieta, síntese de ácidos graxos endógenos, e armazenamento de ácidos graxos tais como os triglicerídeos. A lipólise, que libera ácidos graxos para a circulação sanguínea, é uma função do tecido adiposo branco tão importante quanto a lipogênese. Contudo, pouco se sabe sobre a regulação da transcrição da lipólise (DESVERGNE et al., 2006).

SREBP-1: principal fator transcricional envolvido na síntese de ácidos graxos

O processo de maturação da SREBP (proteína de ligação ao elemento regulatório de esterol) se dá por um mecanismo sensível ao colesterol, que possui um papel importante sobre a homeostase. Contudo, enquanto o principal papel da SREBP-2 está relacionado ao metabolismo do colesterol, SREBP-1a e SREBP-1c têm sido claramente associadas à homeostase do colesterol e dos ácidos graxos. SREBP-1a parece ser essencialmente expressa em baixos níveis e principalmente pelo fígado (HUA et al., 1993; SHIMOMURA et al., 1997). A expressão excessiva da forma nuclear da SREBP-1a em camundongos transgênicos leva o fígado a um excessivo engurgitamento com triglicerídeos e, em menor extensão, com colesterol (SHIMANO et al., 1996). A SREBP-1c atua mais especificamente sobre os genes envolvidos na síntese de ácidos graxos. Essa proteína foi inicialmente identificada no tecido adiposo branco e denominada fator 1 de determinação e diferenciação de adipócitos (ADD-1) (TONTONOZ et al., 1993), e é altamente expressa no fígado e no tecido adiposo branco, sendo sensível a múltiplos sinais regulatórios. A expressão excessiva da forma nuclear aumenta fortemente o conteúdo de triglicerídeos do fígado, sem acúmulo paralelo de colesterol. Enquanto uma mutação que delete a expressão de SREBP-1a e SREBP-1c em camundongos provoca redução na síntese de ácidos graxos, a via de síntese do colesterol é estimulada e aumentada devido à expressão compensatória de SREBP-2 (HORTON et al., 2002).

Embora a maturação transcricional das SREBPs seja um importante evento regulatório, a regulação transcricional da expressão da SREBP-1c é paralela à atividade do fator de transcrição (DESVERGNE et al., 2006). O principal sinal metabólico que estimula e regula a SREBP-1c é a insulina, enquanto o glucagon a reprime. A insulina, cuja liberação é estimulada por altos níveis de glicose no sangue, induz a produção de ácidos graxos a

partir do piruvato derivado da glicose no fígado e no tecido adiposo. A maioria dos efeitos lipogênicos da insulina são dependentes da expressão de SREBP-1c e a subsequente estimulação da via de síntese dos ácidos graxos (DESVERGNE et al., 2006). A expressão de SREBP-1c também é estimulada pelo LXR (receptor X do fígado), através de dois sítios de ligação presentes no promotor da síntese de SREBP-1c. O papel primário do LXR é controlar e proteger as células contra sobrecargas de colesterol. Assim, a razão pela qual o LXR atua paralelamente ao aumento da síntese de ácidos graxos através da regulação transcricional de SREBP-1c ainda não está clara (DESVERGNE et al., 2006). Uma hipótese é a de que o transporte sanguíneo e armazenamento celular do excesso de colesterol requeiram a formação de éster colesterolil. Isso aumentaria a demanda para a produção de oleato, que é realmente estimulado através da superestimulação da expressão da SREBP-1c (REPA et al., 2000; SCHULTZ et al., 2000).

Inversamente a esses sinais positivos, altos níveis de ácidos graxos poliinsaturados reprimem a expressão de SREBP-1c. Vários mecanismos têm sido propostos para essa regulação. Uma análise funcional do promotor da SREBP-1c demonstrou uma inibição da ligação de LXR ao promotor, dependente dos ácidos graxos poliinsaturados (OU et al., 2001; YOSHIKAWA et al., 2002). Realmente, enquanto a maturação da SREBP-2 depende da abundância de colesterol na membrana, a inibição da clivagem e maturação da SREBP-1 mostra-se dependente da presença de ácidos graxos poliinsaturados (EDWARDS et al., 2000). Contudo, pouco ainda se sabe sobre essa regulação. Conhecimentos adicionais poderão explicar o papel da repressão da SREBP-1c mediada pelos ácidos graxos poliinsaturados e os principais mecanismos pelos quais as dietas ricas em ácidos graxos poliinsaturados podem inibir a lipogênese (DESVERGNE et al., 2006).

PPAR γ : Principal regulador do armazenamento de ácidos graxos e adipogênese

Os adipócitos maduros são células que mantêm eficientemente a lipogênese e a síntese e armazenamento de triglicerídeos, mas também liberam ácidos graxos e glicerol no sangue através da lipólise (DESVERGNE et al., 2006). O tecido adiposo maduro também secreta muitos sinais endócrinos cuja importância e mecanismo de ação estão intensamente envolvidos no metabolismo energético do corpo inteiro. Acredita-se que o desenvolvimento e maturação do tecido adiposo em um organismo adulto permita a formação de um reservatório de longa duração de pré-adipócitos, que podem ser ativados e diferenciados em adipócitos conforme a necessidade para o armazenamento de gordura seja sinalizada.

Os PPAR γ s (receptores ativados pela proliferação de peroxissomo) têm sido claramente associados aos mecanismos de diferenciação dos adipócitos (ROSEN et al., 2000). Existem duas isoformas do PPAR γ , o PPAR γ 1 e o PPAR γ 2, produzidas pelo mesmo gene, através de regiões promotoras diferentes e splicing de mRNA. A

primeira isoforma é expressa principalmente no tecido adiposo, mas também é detectada no cólon, pâncreas, retina, células hematopoiéticas, fígado e musculatura esquelética, enquanto a expressão da segunda isoforma é restrita ao tecido adiposo (BRAISSANT et al., 1996; DESVERGNE e WAHLI, 1999; ESCHER et al., 2001). O PPAR γ é um dos últimos marcadores da diferenciação dos adipócitos, e sua expressão é suficiente o bastante para forçar fibroblastos a entrarem em diferenciação adipogênica. *In vivo*, proteínas sintéticas de ligação do PPAR γ (glitazonas), aumentam o número de adipócitos antes de modular as funções do adipócito maduro. A disponibilidade de antagonistas do PPAR γ pode ser uma ferramenta interessante que auxilie a decifrar, *in vivo*, o papel do PPAR γ nos tecidos adultos. Entretanto, os antagonistas descritos estão longe de ter uma atividade residual agonista ou são fortemente solúveis e/ou tóxicos (MUKHERJEE et al., 2000). Recentemente, um novo antagonista tem sido testado *in vivo*, demonstrando que a inibição da atividade do PPAR γ resulta na diminuição dos depósitos de gordura dos tecidos adiposos branco e marrom. Essa redução reflete uma diminuição no volume dos adipócitos (RIEUSSET et al., 2002), que pode ser devido a um menor acúmulo de gordura ou a um aumento da atividade lipolítica.

A deleção de PPAR γ resulta numa severa redução do número de adipócitos maduros, em ambos os tecidos adiposos branco e marrom, enquanto pequenos adipócitos começam a aparecer. Assim, o PPAR γ mostra ser essencial à sobrevivência dos adipócitos maduros (HE et al., 2003; IMAI et al., 2004). A adipogênese via ativação do PPAR γ pode ocorrer em outros tecidos além do tecido adiposo. A expressão forçada do PPAR γ nos hepatócitos, por exemplo, induz uma resposta que resulta em esteatose hepática (YU et al., 2003). Essas observações recaptulam o fenótipo de camundongos com diabetes e obesos, e que apresentam níveis elevados de PPAR γ no fígado, pois a expressão normal de PPAR γ no fígado é muito baixa (MATSUSUE et al., 2003).

A deleção específica de PPAR γ no músculo esquelético também resulta numa alteração de fenótipo, com ausência de crescimento e distribuição lipídica, enquanto há um aumento da adiposidade e desenvolvimento de resistência à insulina diante de dietas com alto teor de gordura (HENEVER et al., 2003; NORRIS et al., 2002). Isso enfatiza o elo entre o metabolismo muscular e a resposta tecidual adiposa, mas a natureza dessa ligação ainda permanece a ser esclarecida (HENEVER et al., 2003).

FATORES SECRETADOS PELOS ADIPÓCITOS

O tecido adiposo secreta um surpreendente número de substâncias, e muitas delas apresentam mais de uma função (GREGOIRE et al., 1998). O tecido adiposo possui uma variedade de diferentes tipos celulares, dentre eles, células endoteliais, células indiferenciadas precursoras de adipócitos, macrófagos, bem como os adipócitos. Além disso, nos animais adultos, os adipócitos são, percentualmente, o menor tipo celular presente (10%

ou menos nos ovinos) (TRAVERS et al., 1997), mas, por serem células muito grandes, os adipócitos representam a maior massa do tecido adiposo. A maioria das substâncias é produzida pelos adipócitos, mas as células estromais-vasculares são responsáveis pela secreção de hormônios esteróides (MOHAMMED-ALLI et al., 1998) e o tecido adiposo é responsável pela produção de Interleucina-6 (FRIED et al., 1998). Os adipócitos e as células estromais-vasculares podem atuar em cooperação, assim, os adipócitos brancos podem produzir e liberar pequenas quantidades de prostaglandina E₂ e prostaciclina, produção essa que é acentuadamente melhorada pela presença de células endoteliais da fração estroma-vascular, e os adipócitos liberam ácido araquidônico, que é convertido à prostaglandina pelas células endoteliais (RICHELSEN, 1992).

O fato de uma substância ser secretada pelo tecido adiposo não significa que ela seja liberada em quantidade fisiologicamente significativa na circulação sanguínea geral. Estudos sobre as diferenças hormonais entre as concentrações plasmáticas e do tecido adiposo têm

mostrado uma rede interligada de liberação de estradiol e estrógenos na mulher; eles mostraram que o tecido adiposo é a principal fonte de estrógenos circulantes na corrente sanguínea de mulheres após a menopausa (MOHAMMED-ALI et al., 1998), e os adipócitos são a principal fonte de leptina na circulação geral. Contudo, para algumas substâncias (ex. prostaglandina, IGF-I), a secreção parece se dar por ação autócrina ou parácrina dos tecidos adiposos e adjacentes.

Não existem evidências diretas que demonstrem a produção de muitas das substâncias listadas na Tabela II pelo tecido adiposo de ruminantes. A liberação *in vivo* de prostaglandina E₂ pelo tecido adiposo pôde ser observada em ovinos, através de microdiálise (DORIS et al., 1996). A produção de IGF-I, IGF-II (HOVEY et al., 1998), proteína de ligação do IGF (BEATTIE & VERNON, 1995), leptina (BONNET et al., 2005) e lipase lipoprotéica a partir do tecido adiposo também têm sido identificada nos ruminantes.

Tabela II. Substâncias secretadas pelas células do tecido adiposo

Table II. Products of secretion by adipose tissue cells

Substâncias	
Moduladores metabólicos	Sistema de complemento
Lipase lipoprotéica	Fatores B, C3 e D (adipsina)
Proteína estimulante da acilação	Proteínas de ligação
Apoproteína E	Proteínas de ligação – IGF
Ácidos graxos	Proteína de ligação do retinol
Prostaglandina E ₂	Proteína de transferência de ester de colesterol
Adenosina	Hormônios
Fatores vasoativos	Leptina
Prostaciclina (Prostaglandina I ₂)	Estrona, estradiol
Monobutirina	Testosterona
Angiotensinogênio/Angiotensina II	Citocinas
Peptídeo atrial natriurético	Fator de necrose tumoral α (TNF-α)
Fatores de crescimento	Interleucina-6
IGF-I	Outros
Fatores transformadores de crescimento α e β	Inibidor 1 de ativação do plasminogênio
Fator estimulante de colônias de macrófagos	Acrp30/ Adipo Q

* Adaptado de Vernon & Houseknecht (2000).

Efeitos autócrinos e parácrinos dos fatores locais produzidos pelo tecido adiposo

Os adipócitos não se dividem e são derivados de células precursoras dentro do tecido adiposo. Os mecanismos e fatores que controlam a taxa de proliferação e diferenciação desses precursores (que variam com a idade e com o grau de depósito de tecido adiposo) são apenas conhecidos parcialmente, mas incluem fatores

localmente produzidos (ex. IGF-I e prostaglandinas), assim como hormônios tais como glicocorticóides e insulina (FLINT & VERNON, 1993; GREGOIRE et al., 1998; SORET et al., 1999). A produção de proteína de ligação ao retinol (TSUTSUMI et al., 1992) (e também proteína de ligação ao IGF) pelo tecido adiposo também pode estar envolvida no processo de adipogênese. O retinol, sozinho, inibe a dipogênese (OHYAMA et al., 1998), contudo, a produção de proteína de ligação ao

retinol ajuda a atenuar esse efeito. É interessante, visto que o retinol pode ter efeitos depósito-específicos sobre a adipogênese em ruminantes (TORII et al., 1996); se isso relaciona diferenças na habilidade de produzir proteína de ligação ao retinol, ainda não se sabe ao certo. Uma vez formados, os adipócitos acumulam lipídios e podem se tornar muito grandes, alcançando um tamanho de 2-3 nL nos ruminantes (VERNON, 1986). Contudo, os adipócitos possuem um limite para a expansão hipertrófica, e existem ainda evidências de que ao se tornarem muito grandes, eles induzem à formação de novos adipócitos através de células precursoras (FAUST et al., 1978). Os fatores envolvidos ainda não estão elucidados, mas, paradoxalmente, o aumento do tamanho do adipócito leva ao aumento da produção de TNF- α , que inibe a adipogênese (HOTAMISLIGIL & SPIELGEMAN, 1994).

O tecido adiposo possui uma extensa rede de capilares (CRANDALL et al., 1997). Como os adipócitos aumentam, a taxa de adipócitos com relação às outras células no tecido diminui. A mensuração do aumento do número das células estromais vasculares não tem sido determinada, mas parece provável que o aumento do número de células endoteliais esteja envolvido. Os adipócitos produzem um número de fatores angiogênicos, tais como monobutirina e IGF-I (CRANDALL et al., 1997).

O fator metabólico mais conhecido é a lipase lipoprotéica, que é sintetizada e secretada pelos adipócitos, e depois migram para a superfície luminal das células endoteliais, onde hidrolisam triglicerídeos de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e chilomicrons (VERNON & CLEGG, 1985). A maioria dos ácidos-graxos liberados são utilizados pelos adipócitos, mas alguns escapam e são usados por outros lugares do corpo (VERNON & CLEGG, 1985). O segundo fator metabólico chave que promove a esterificação de ácidos graxos e consumo de glicose pelos adipócitos é a proteína estimulante da acilação (CIANFLONE, 1997). A angiotensina II, que é derivada do angiotensinogênio, também possui efeito autócrino, aumentando a lipogênese nos adipócitos (JONES et al., 1997). O IGF-I pode melhorar a lipogênese no tecido adiposo *in vitro*, mas isso requer uma alta concentração de hormônio e surge, provavelmente, da interação entre IGF-I com receptores de insulina.

A obesidade resulta num aumento da produção de TNF- α pelos adipócitos, que induzem à resistência à insulina, pelo menos, em parte, por causa da diminuição da atividade da quinase nos receptores de insulina (GREGOIRE et al., 1998). O TNF- α tem sido apontado como uma possível causa da diabetes não-dependente de insulina associada com a obesidade, porém os achados ainda são controversos (SCHREYER et al., 1998). Realmente, o TNF- α pode não ser liberado do tecido adiposo *in vivo* (MOHAMED-ALI et al., 1998), podendo, então, atuar como um regulador autócrino do metabolismo do adipócito. O TNF- α diminui o transporte de glicose, a atividade da lipase lipoprotéica e a produção de adipina pelos adipócitos (GREGOIRE et al., 1998) e aumenta a lipólise. A obesidade, em geral, é uma desvantagem, porém

os animais necessitam de uma reserva de gordura. Sendo assim, sinais que atenuem a deposição adicional de gordura nos adipócitos são extremamente importantes. O TNF- α dos adipócitos, ao invés de ter um papel patológico, realmente pode ser o sinal chave do funcionamento fisiológico normal do adipócito. Assim como na função fisiológica normal, a produção de TNF- α e outras citocinas também podem atuar em processos patológicos em alguns casos de doenças, levando à caquexia (HOTAMISLIGIL e SPIELGEMAN, 1994). A produção de TNF- α pelos adipócitos ainda não foi investigada nos ruminantes, mas estudos preliminares *in vitro* mostraram que o TNF- α atenua o efeito lipogênico da insulina no tecido adiposo de ovinos, mas é acentuadamente menos efetivo que o hormônio do crescimento (GH) neste aspecto (VERNON & HOUSEKNECHT, 2000). A leptina, que possui algumas propriedades em comum com as das citocinas, tais como o TNF- α , também pode diminuir a lipogênese e aumentar a lipólise nos adipócitos dos roedores (HOUSEKNECHT & PORTOCARRERO, 1998), porém, outros estudos não têm encontrado tais efeitos (MICK et al., 1998). Concentrações fisiológicas de leptina nos ovinos parecem não possuir efeito sobre a lipogênese e a lipólise *in vitro* no tecido adiposo ovino (VERNON & HOUSEKNECHT, 2000).

O tecido adiposo produz também prostaglandina E₂ e adenosina, que inibem a lipólise estimulada pelas catecolaminas (VERNON et al., 2001). As catecolaminas aumentam, *in vivo*, a produção de prostaglandina E₂, coincidindo com o momento da taxa máxima de lipólise (DORIS et al., 1996).

Os ácidos graxos liberados pelos adipócitos são transportados na circulação ligados à albumina, caracterizando a albumina como uma proteína de suporte ao tecido adiposo e fator limitante às altas taxas de lipólise (VERNON & CLEGG, 1985). A disponibilidade de albumina varia de acordo com o fluxo sanguíneo, ocorrendo um maior fluxo de albumina através do tecido adiposo antes de uma alimentação (estado lipolítico) e menor disponibilidade imediatamente após a alimentação (estado lipogênico) (BARNES et al., 1983).

O tecido adiposo produz monobutirina, prostaglandina E₂, prostacilinas, adenosina, peptídeo natriurético atrial e angiotensinogênio (convertido à angiotensina II dentro do tecido adiposo), que são todos substâncias vasoativas; a maioria é vasodilatadora, mas a angiotensina é vasoconstritora (CRANDALL et al., 1997). O sistema é complexo, a angiotensina (vasoconstritor) promove a produção de prostacilina (vasodilatador) pelos adipócitos (CRANDALL et al., 1997). As catecolaminas, produzidas pelo estímulo da atividade nervosa simpática no tecido adiposo, também são vasoativas (CRANDALL et al., 1997). Realmente, muitas substâncias são produzidas pelo tecido adiposo, e, apesar de atuarem em diversas situações fisiológicas diferentes, pouco ainda se sabe sobre elas.

Interações parácrinas com tecidos adjacentes

A vasta distribuição do tecido adiposo ao longo do corpo dos mamíferos e sua íntima associação com vários outros tecidos tem sugerido que o tecido adiposo possui efeitos parácrinos sobre esses tecidos.

Em animais jovens não-prenhes, as glândulas mamárias rudimentares localizam-se numa região de tecido adiposo (CUNHA & HOM, 1996). Durante a gestação, em ratos e camundongos, o desenvolvimento do tecido mamário se dá ao longo do tecido adiposo ingüinal adjacente, e exames histológicos do tecido mamário durante a involução revelam um mosaico de adipócitos e ácinos mamários agrupados. Essa interação tecidual é crucial para a atividade da glândula mamária, reforçada por estudos que demonstraram um retardo no desenvolvimento da glândula mamária em animais jovens, nos quais o tecido adiposo adjacente foi removido, mostrando que o desenvolvimento foi seriamente retardado na ausência de tecido adiposo; já o transplante de glândulas mamárias rudimentares para dentro do tecido adiposo resultou em um desenvolvimento normal das mesmas (SHEFFIELD, 1998). A procura de fatores envolvidos nessa interação entre adipócitos e células mamárias tem envolvido sistemas de co-cultivo, ou cultivo de tecido mamário em meio condicionado oriundo de cultivos de adipócitos. Estudos iniciais (RUDLAND et al., 1984) têm sugerido a atuação de prostaglandina E₂; estudos adicionais têm apontado a ação do IGF-I, que possui atividades mitogênica e anti-apoptótica nas células mamárias (HOVEY et al., 1998; FORSYTH et al., 1999). Existem outros fatores, porém nem todos são estimulatórios (tecido adiposo secreta proteína de ligação ao IGF-I e transformam o fator de crescimento β (TGF- β), que pode atenuar o desenvolvimento mamário) (RAHIMI et al., 1998). Assim como os fatores de crescimento, os adipócitos podem contribuir com matriz extra-celular requerida para o desenvolvimento mamário (WIENS et al., 1997). Um aspecto adicional é o fato de que o desenvolvimento mamário requer angiogênese, que também pode ser facilitada pelos adipócitos.

Nos ruminantes, o desenvolvimento da glândula mamária não se dá dentro de tecido adiposo adjacente como ocorre nos roedores, e a involução não revela um mosaico de células adiposas entremeadas aos ácinos mamários (AKERS et al., 1990). A glândula mamária está, contudo, associada com tecido adiposo, e este fato parece ser um ponto crítico para o desenvolvimento pré-púbere (HOVEY et al., 1998; FORSYTH et al., 1999).

O coração possui uma capa de tecido adiposo, chamada de tecido adiposo epicardial (MARCHINGTON et al., 1989). Esse depósito está presente no feto de animais, incluindo fetos de ruminantes, e a massa do depósito não está correlacionada com a massa total de tecido adiposo no animal. Além disso, o tecido adiposo epicardial está entremeadado ao miocárdio, assim como no músculo esquelético (MARCHINGTON et al., 1989). Essas várias observações sugerem um papel desse tecido sobre o desenvolvimento e funcionamento do coração, tais como a produção de fatores mitogênicos, além da possível evidência de fornecimento direto de ácidos graxos aos cardiócitos. Existem possibilidades de influência dos

adipócitos inter e intramusculares sobre o desenvolvimento da musculatura esquelética onde está presente (HOSSNER et al., 1997), através do fornecimento direto de ácidos graxos para a musculatura esquelética adjacente, mas a presença de uma fásia entre o tecido adiposo intermuscular e os músculos ao redor sugere que a difusão dos ácidos graxos e de outros fatores é, em geral, restrita (MARCHINGTON et al., 1989).

O fígado recebe fornecimento direto de ácidos graxos oriundos de depósitos de tecidos adiposos, que são levados dentro do sistema venoso porta-hepático, após drenagem venosa dos tecidos adiposos mesentéricos. A importância fisiológica disso ainda é incerta, podendo haver conseqüências patológicas (BARZILAI et al., 1999).

LEPTINA

A leptina é um hormônio protéico de 16 kDa, produto do gene obeso (ob), que possui efeitos comprovados sobre o metabolismo energético, e foi descoberta em 1994, em camundongos geneticamente obesos (ZHANG et al., 1994). A pesquisa com a leptina iniciou-se nos anos 50, com ratos geneticamente obesos (ob/ob), que exibiam uma síndrome que consistia de obesidade massiva, hiperfagia, resistência à insulina, hiperinsulinemia, diabetes não dependente da insulina, intolerância ao frio e infertilidade. A leptina tem sido apontada como o fator de ligação entre o status metabólico e a reprodução (SPICER, 2001). Esse hormônio é produzido pelo tecido adiposo branco e exerce um efeito sobre o núcleo hipotalâmico central, contribuindo para a regulação do metabolismo energético e comportamento do consumo de alimentos (AHIMA & FLIER, 2000). Vários estudos têm mostrado, ainda, que a leptina influencia a reprodução em muitas espécies de animais ruminantes ou não, podendo participar de muitos eventos, dentre eles, o início da puberdade (WILLIAMS, 2002).

Durante o período de 1994-2001, o conhecimento da fisiologia da leptina progrediu rapidamente em roedores e humanos, mas há poucos dados em ruminantes. Isso se explica devido ao fato de que a obesidade, em humanos, com conseqüente deficiência de leptina e disfunções reprodutivas, tais como infertilidade, tem se tornado um dos maiores problemas de saúde em muitos países e, além disso, existe a dificuldade de se desenvolver ferramentas específicas para se estudar a expressão do gene da leptina e as variações plasmáticas da mesma nos ruminantes (CHILLIARD et al., 2001).

Mutações na leptina ou em seus genes receptores causam obesidade mórbida, infertilidade e resistência à insulina em roedores e humanos (HOUSEKNECHT et al., 1998). A seqüência de aminoácidos do gene da leptina é altamente conservada entre as espécies, sendo que a seqüência do ovino possui homologia com a de bovinos (95,6%), suíno (92,8%), humanos (88,2%), roedores (82%) (KUMAR et al., 1998).

Atividade da leptina e de seus receptores

A leptina tem origem na placenta e principalmente no tecido adiposo, e tem como reguladores a massa de tecido adiposo e hormônios que agem na regulação do metabolismo energético, tais como a insulina e glicocorticóides (EHRHARDT et al., 2000).

Os receptores são encontrados sob duas formas, uma longa (OB-R1), encontrada em várias regiões do cérebro, predominantemente em vários núcleos do hipotálamo, regiões-chave no controle do apetite e peso corporal; e uma forma curta (OB-Rs), encontrada em diversos tecidos, tais como o adiposo, gástrico, gônadas e placenta. O receptor da leptina é semelhante aos receptores dos membros da família das citocinas: hormônio do crescimento, prolactina, interleucina-6, fator estimulante da colônia de granulócitos (G-CSF) e fator inibidor da leucemia (LIF) (HOUSEKNECHT et al., 1998). Essa similaridade entre os receptores da leptina e esses receptores de classe I da família das citocinas tem implicações nos mecanismos de sinalização da transcrição, pois receptores dessa classe necessitam da atividade intrínseca da tirosina quinase e são ativados pela formação de homo ou heterodímeros, e os receptores de leptina formam homodímeros. A forma longa de receptores de leptina (OB-R1) ativa uma via metabólica denominada de Janus quinase (JAK)/STAT, e a forma curta ativa a via MAPK (HOUSEKNECHT & PORTOCARRERO, 1998).

O rim é o maior centro de catabolismo da leptina, sendo responsável por mais de 80% da remoção da leptina, em humanos. A maioria da leptina circula ligada a proteínas transportadoras (binding protein). Além disso, a secreção de leptina segue um ritmo circadiano em humanos (LICINIO et al., 1998), com um aparecendo no início da manhã (08:00–09:00 h), aumentando durante o dia, apresentando um pico entre 24:00 e 02:00 h. porém o ritmo circadiano de secreção da leptina não tem sido observado em ruminantes (DANIEL et al., 2002). Tem sido relatado, em humanos, uma alta correlação entre leptina na forma livre e obesidade, que pode ocorrer devido a uma hiperleptinemia, que induz à resistência ou deficiência no sistema de transporte ou ligação com o transportador (HOUSEKNECHT et al., 1998).

A expressão do mRNA da leptina em humanos e roedores e o nível de leptina no sangue são correlacionados com o grau de gordura corporal. Quanto maior o conteúdo de gordura corporal, maior é a produção de leptina, acarretando numa diminuição do consumo alimentar e em um aumento no consumo de oxigênio. Portanto, o tamanho da célula adiposa está fortemente correlacionado aos níveis circulantes de leptina (HOUSEKNECHT et al., 1998). Evidências indicam que a insulina possui papel importante na regulação da expressão da leptina, aumentando a expressão do mRNA da leptina, enquanto a leptina reduz a secreção de insulina no pâncreas e a sua habilidade de regular a utilização de glicose (resistência à insulina). Isto estabelece um sistema de feedback negativo entre insulina e leptina, e existe ainda relação semelhante entre insulina e cortisol. A expressão da leptina pode ser regulada indiretamente pelo hormônio do crescimento (GH), pois este altera a resposta do tecido adiposo à insulina. Em novilhas tratadas com

GH, verificou-se um incremento na concentração de GH e de insulina, mas não de cortisol e ácidos graxos não esterificados. Observou-se, ainda, aumentos de mRNA de leptina e IGF-I no tecido adiposo (HOUSEKNECHT et al., 2000).

Em suínos e roedores foi visto que a alimentação, além da insulina, regula severamente a expressão da leptina (CHEN et al., 1999). O jejum causa redução dos níveis de mRNA de leptina, enquanto a injeção de insulina ou a realimentação restauram aos níveis normais. A sensibilidade dos adipócitos à insulina em relação à expressão de mRNA de leptina depende dos níveis de insulina durante o enchimento dos pré-adipócitos, que são ativados e diferenciados em adipócitos pelos altos níveis de insulina, que é um sinal extra-celular ativador para manter os níveis de expressão de leptina. Baixos níveis de insulina causam sensibilidade, enquanto altos níveis causam a insensibilidade à insulina (CHEN et al., 1999).

Interações entre gordura corporal, nível alimentar, regulação do consumo e leptina nos ruminantes

A expressão da leptina pode ser modulada pelos efeitos do consumo alimentar a longo prazo (mudanças na composição de gordura corporal de acordo com o potencial genético e histórico nutricional/fisiológico durante várias semanas/meses), médio prazo (dias sob um determinado nível energético) ou curto prazo (minutos/horas após uma refeição) (CHILLIARD et al., 2005).

Animais de corte e de leite podem diferir bastante quanto ao seu percentual de gordura corporal. Em raças bovinas caracterizadas por uma menor composição corporal adiposa, ou seja, em raças mais magras, foi observado menores níveis de expressão de mRNA proveniente do tecido adiposo, além de menores níveis circulantes de leptina dosados através de RIA (REN et al., 2002).

Em trabalho associando cobertura de gordura corporal e nível alimentar, Delavaud et al. (2000) observaram que a leptinemia foi positivamente correlacionada à condição individual de gordura corporal (20-40%) em ovelhas adultas ovariectomizadas submetidas a níveis diferentes de alimentação durante 8 semanas. Variações de até 35% da leptinemia nesses animais podem ser atribuídas às diferenças individuais da cobertura adiposa dos mesmos, enquanto o nível alimentar apenas justificou 17% das variações da leptina circulante.

O estabelecimento do mecanismo pelo qual a sensação de saciedade ocorre após o consumo de alimentos ainda não foi bem definido. Muitos peptídeos secretados pelo trato gastrointestinal são apontados por suprimir o consumo alimentar, dentre eles, a colecistocinina secretada pelo duodeno logo após a ingestão de alimentos, sendo atribuída a esse hormônio a função de controle do consumo exercido a curto prazo via receptores (YONEKURA et al., 2003). O outro peptídeo envolvido é a leptina circulante, induzindo a sensação de saciedade a longo prazo, depois que a secreção de leptina gástrica é induzida pelo incremento da produção de colecistocinina estimulada pela alimentação (SANSINANE et al., 2001).

Além da ação periférica, a leptina também atua sobre o sistema nervoso central, e a ação sobre o consumo é mediada ao nível do hipotálamo através do neuropeptídeo Y (NPY), que atua sobre os eventos da regulação do consumo e termogênese induzidos pela leptina. O NPY é um potente estimulador do consumo, inibidor da termogênese, e aumenta as concentrações de insulina e glicocorticóides no plasma (HOUSEKNECHT e PORTOCARRERO, 1998). Provavelmente a leptina age centralmente inibindo os efeitos do NPY por inibição da síntese ou secreção no núcleo arqueado do hipotálamo. Além da ação do NPY, ainda existe a atuação de outros importantes neuropeptídeos mediadores da ação da leptina, tais como a proopiomelanocortina (POMC) e o hormônio estimulador da melanocortina (α -MSH) (SANSINANEIA et al., 2001).

Aumentos do consumo de alimentos no final da gestação e durante a lactação são observados freqüentemente associados ao balanço energético negativo. Associado a isto, verifica-se redução do tecido adiposo e diminuição da expressão do mRNA dos receptores de leptina, assim como redução dos níveis plasmáticos da leptina. Nesta fase, o NPY aumenta no hipotálamo, ativando as vias orexigênicas e atenuando os efeitos anorexigênicos promovidos pela melanocortina. Este incremento do consumo no pós-parto é denominado de hiperfagia da lactação (SORENSEN et al., 2002).

Leptina e metabolismo energético

A expressão de leptina em animais bem alimentados reflete a quantidade de gordura e o tamanho do adipócito. A leptina tem sido apontada como sinalizadora da quantidade de gordura de reserva estocada no corpo para o sistema nervoso central, principalmente o hipotálamo, que envia sinais para uma rede neural responsável pela homeostase da energia fazendo mudanças no consumo ou gasto de energia para manter o organismo em equilíbrio (SANSINANEIA et al., 2001). A leptina estimula a síntese de glicose hepática, através do aumento da atividade da glicose-6-fosfatase. Além disso, a leptina provavelmente limita a formação hepática de triglicerídeos pela facilitação da entrada de ácidos graxos livres na mitocôndria e sua β -oxidação. Estes efeitos são sempre dependentes da condição energética do organismo (Sansinanea et al., 2001).

Kumar et al. (1998) observaram que os níveis de mRNA de leptina em relação ao RNA total foi cerca de duas vezes maior em ovelhas selecionadas para um maior percentual de deposição de gordura corporal (29,3%) sob alimentação controlada do que em ovelhas selecionadamente mais magras (22,1%) também sob a mesma dieta. Em jejum, esses níveis foram mais baixos, mas ainda maiores para os animais mais gordos. Isto indica que a seleção não alterou o mecanismo de regulação da expressão da leptina.

Leptina e reprodução

A descoberta da leptina foi feita em camundongos geneticamente obesos, deficientes em leptina e estéreis (SPICER, 2001). Nesses animais, a aplicação de leptina exógena foi capaz de restaurar os níveis circulantes de leptina e ativar a retomada da atividade reprodutiva. Nos ruminantes, a forma como a leptina afeta o eixo hipotalâmico-hipofisário é determinada tanto pela maturação sexual quanto pelo status nutricional do animal (ZIEBA et al., 2003). A leptina parece ser o elo entre a condição nutricional e a função reprodutiva, pois age centralmente no eixo hipotalâmico-hipofisário através de seus receptores e do NPY, e periféricamente age diretamente sobre as gônadas (WILLIAMS et al., 2002).

Ehrhardt et al. (2000), trabalhando com ovelhas da raça Karakull submetidas a uma suplementação energética e estação de monta, observaram que os níveis de leptina circulantes aumentaram de 5,3 para 9,5 ng/mL do período pré-cobertura até mais ou menos a metade da gestação (50-60 dias), voltando a declinar até o parto e início da lactação. O acréscimo da leptina no sangue até a metade da gestação foi acompanhado de um aumento de 2,3 vezes da expressão do gene da leptina no tecido adiposo materno, mantendo-se constante até o final da gestação.

O mecanismo que altera os níveis de leptina no plasma de ovelhas prenhes em equilíbrio energético é desconhecido. A ação da leptina em aumentar a sensibilidade à insulina em indivíduos normais e atenuar a resistência em obesos e lipodistróficos é reconhecida por muitos pesquisadores. Supõem-se que a leptina pode agir como um redutor da resistência à insulina desenvolvida durante a gestação, e essa resistência tem o objetivo de diminuir a utilização da glicose, tornando-a disponível ao feto. Com menores concentrações de leptina da metade da gestação em diante, a resistência à insulina seria maior e mais glicose seria dirigida ao feto, isto concorda com o maior crescimento do feto no terço final da gestação observada em inúmeras espécies, inclusive em humanos.

A leptina pode ter efeito inibitório ou estimulatório sobre a secreção de GnRH e este efeito pode ser dependente da dose, espécie ou sexo. Hipoteticamente, encontrado o nível mínimo de leptina, é como um gatilho para iniciar a secreção de gonadotrofinas no hipotálamo-hipófise, enquanto altos índices de leptina não possuem efeitos (obesidade).

O NPY é o principal mediador da leptina no hipotálamo para regular LH e somatotrofinas (WILLIAMS et al., 2002). Trabalhos indicam efeito estimulatório ou inibitório do NPY sobre o LH, dependendo da espécie e da condição corporal. Embora o NPY possa estimular a liberação de LH em ratos sob dieta normal, estes efeitos são maiores sob condições de estresse nutricional tanto em ruminantes como em monogástricos. Sob estas condições, a expressão dos receptores da leptina é suprimida enquanto os receptores do NPY são elevados. Isto resulta em supressão de liberação de LH e alteração do comportamento ingestivo.

Segundo Williams et al. (2002), os receptores da leptina têm sido encontrados no arco do hipotálamo e núcleo ventromedial em várias espécies mamíferas, áreas

envolvidas no comportamento ingestivo, reprodução e crescimento. Tem sido proposto que a leptina pode sinalizar os neurônios que contêm GnRH diretamente. Porém, co-expressão entre neurônios que contêm GnRH e receptores da leptina têm sido observada. É mais provável que a leptina exerça seus efeitos via rede neural através do NPY e POMC. A presença de glicose no cérebro estimula a sua atividade diretamente por fornecimento de energia, potencializando a ação da insulina na regulação de peptídeos como a leptina e o fator liberador de corticotrofinas, que por sua vez tem efeito inibitório do consumo e liberador de gonadotrofinas. Em novilhas, curtos períodos de jejum causam reduções do mRNA da leptina no tecido adiposo, assim como os níveis de leptina circulantes, IGF-I, insulina e redução nas frequências de pulsos de LH (WILLIAMS et al., 2002).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tecido adiposo é um órgão que desempenha, entre outras, funções endócrinas. As adipocinas por ele produzidas têm ações diversas, podendo-se agrupá-las de acordo com a sua principal função em adipocinas com função imunológica, cardiovascular, metabólica e endócrina.

Nos últimos anos houve um aumento notório dos conhecimentos das moléculas secretadas pelo tecido adiposo, funções por elas desempenhadas e a relação complexa com outros sistemas envolvidos na regulação energética e metabolismo (sobretudo lipídico e glicídico). Cresce a cada dia os estudos voltados ao entendimento dos mecanismos de ação de várias disfunções metabólicas relacionadas, como por exemplo a obesidade e falhas reprodutivas, buscando-se uma determinação de aplicações práticas para solucioná-las nas várias espécies mamíferas.

ACKNOWLEDGEMENTS

A.L. Souza was the recipient of a PhD scholarship from Funcap/Brazil under supervision of Prof. Davide Rondina. The authors also extend their thanks to University of State of Ceara, Brasil.

REFERÊNCIAS

AHIMA, R.S. AND J.S. FLIER. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab.*, 11: 327–332, 2000.

AKERS, R.M., W.E. BEAL, T.B. MCFADDEN, A.V. CAPUCO. 1990. Morphometric analysis of involuting bovine mammary tissue after 21 or 42 days of non-suckling. *J Anim Sci.*, 68: 3604–3613.

BARNES, R.J. R.S. COMLINE, A. DOBSON. 1983. Changes in the blood flow to the digestive organs of sheep induced by feeding. *Q J Exp Physiol*, 68: 77–88.

BARZILAI, N., L. SHE, B.-Q. LIU, P. VUGUIN, P. COHEN, J. WANG, L. ROSSETTI. 1999. Surgical

removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes*, 48: 94–98.

BEATTIE, J. AND R.G. VERNON. 1995. Glucocorticoids regulate the secretion of a 21kDa-IGFbinding protein by sheep adipose tissue explants. *Mol Cell Biochem.*, 145: 151–157.

BONNET, M., C. DELAVAUD, J. ROUEL, Y. CHILLIARD. 2005. Pregnancy increases plasma leptin in nulliparous but not primiparous goats while lactation depresses it. *Domest Anim Endocrin.*, 28: 216–22

BRAISSANT, O., F. FOUFELLE, C. SCOTTO, M. DAUCA, W. WAHLI. 1996. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology.*, 137: 354–366.

BROAD, T.E., A.S. DAVIES, G.Y. TAN. 1980. Pre- and postnatal study of the carcass growth of sheep. *Animal Production.*, 31: 73–79.

CANNON, B. AND J. NEDERGAARD. 2004. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* ;84: 277-359.

CHEN, X-L., R.G. DEAN, G.J. HAUSMAN. 1999. Expression of leptin mRNA and CCAAT-enhancer binding proteins in response to insulin deprivation during preadipocyte differentiation in primary cultures of porcine stromal-vascular cells. *Domest Anim Endocrin.*, 17: 389-401.

CHILLIARD, Y. M. BENGOUIMI, C. DELAVAUD, Y. FAULCONNIER, B. FAYE. 2005. Body lipids and adaptation of camel to food and water shortage: new data on adipocyte size and plasma leptin. In: Faye B, Esenov P (Eds). *Desertification combat, food safety: the added value of camel producers* pp: 135-145. NATO science series: life and behavioural sciences, IOS Press.

CHILLIARD, Y., M. BONNET, C. DELAVAUD, Y. FAULCONNIER, C. LEROUX, J. DJIANE. 2001. Leptin in ruminants. Gene expression in adipose tissue and mammary gland, and regulation of plasma concentration. *Domest Anim Endocrin.*, 21: 271–95.

CIANFLONE, K. 1997. Acylation stimulating protein and the adipocyte. *J Endocrinol*, 155: 203–206.

CRANDALL, D.L. G.J. HAUSMAN, J.G. KRAL. 1997. A review of the microcirculation of adipose tissue: anatomic, metabolic and angiogenic perspectives. *Microcirculation*, 4: 211–232.

CUNHA, G.R. AND Y.K. HOM. 1996. Role of mesenchymal-epithelial interactions in mammary gland development. *J Mammary Gland Biol.*, 1: 21–35.

- DANIEL, J.A., B.K. WHITLOCK, J.A. BAKER, B. STEELE, C.D. MORRISON, D.H. KEISLER. 2002. Effect of body fat mass and nutritional status on 24-h leptin profiles in ewes. *J Anim Sci.*, 80: 1083–1089.
- DELAVAUD, C., F. BOCQUIER, Y. CHILLIARD, D.H. KEISLER, A. GERTLER, G. KANN. 2000. Plasma leptin determination in ruminants: effect of nutritional status and body fatness on plasma leptin concentration assessed by a specific RIA in sheep. *J Endocrinol.*, 165: 519–26.
- DESVERGNE, B. AND W. WAHLI. 1999. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocrine Rev.*, 20: 649–688.
- DESVERGNE, B., L. MICHALIK, W. WAHLI. 2006. Transcriptional Regulation of Metabolism. *Physiol Rev.*, 86: 465-514.
- DORIS, R., G.E. THOMPSON, E. FINLEY, E. KILGOUR, M.D. HOUSLAY, R.G. VERNON. 1996. Chronic effects of somatotropin treatment on response of subcutaneous adipose tissue lipolysis to acutely acting factors in vivo and in vitro. *J Anim Sci.*, 74: 562–568.
- EDWARDS, P.A. D. TABOR, H.R. KAST, A. VENKATESWARAN. 2000. Regulation of gene expression by SREBP and SCAP. *Biochim Biophys Acta.*, 1529: 103–113.
- EHRHARDT, R.A. R.M. SLEPETIS, I. SIEGAL-WILLOT, M.E. VAN AMBURGH, A.W. BELL, Y.R. BOISCLAIR. 2000. Development of a specific radioimmunoassay to measure physiological changes of circulating leptin in cattle and sheep. *J Endocrinol.*, 166 : 519–528.
- ESCHER, P. O. BRAISSANT, S. BASU-MODAK, L. MICHALIK, W. WAHLI, B. DESVERGNE. 2001. Rat PPARs: quantitative analysis in adult rat tissues and regulation in fasting and refeeding. *Endocrinology.*, 142: 4195–4202.
- FAUST, I.M., P.R. JOHNSON, J.S. STERN, J. HIRSH. 1978. Diet-induced adipocyte number increase in adult rats: a new model of obesity. *Am J Physiol.*, 235: 279-286.
- FLINT, D.J. AND R.G. VERNON. 1993. Hormones and adipose growth. In: Schreibman, M.P., Scanes, C.G. and Pang, P.K.T. (Eds.) *The Endocrinology of Growth, Development and Metabolism in Vertebrates* pp: 469–499. Academic Press, San Diego.
- FONSECA-ALANIZ, M.H., J. TAKADA, M. I.C. ALONSO-VALE, F.B. LIMA. 2007. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr.*, 83: 192-203
- FORSYTH, I.A. G. GABAI, G. MORGAN. 1999. Spatial and temporal expression of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-II and the insulin-like growth factor-I receptor in the sheep fetal mammary gland. *J Dairy Res.*, 66: 35–44.
- FRIED, S.K. D.A. BUNKIN, GREENBERG, A.S. 1998. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocr Metab.*, 83: 847–850.
- FRUHBECK, G., J. GÓMEZ-AMBROSI, J. MURUZABAL, M.A. BURREL. 2001. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol-Endoc M.*, 280:827-847.
- GREGOIRE, F.M., C.M. SMAS, H.S. SUL. 1998. Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev.*, 78: 783–809.
- HE, W., Y. BARAK, A. HEVENER, P. OLSON, D. LIAO, J. LE, M. NELSON, E. ONG, J.M. OLEFSKY, R.M. EVANS. 2003. Adipose-specific peroxisome proliferator-activated receptor α knockout causes insulin resistance in fat and liver but not in muscle. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 100: 15712–15717.
- HEVENER, A.L. W. HE, Y. BARAK, J. LE, G. BANDYOPADHYAY, P. OLSON, J. WILKES, R.M. EVANS, J. OLEFSKY. 2003. Muscle-specific PPAR α deletion causes insulin resistance. *Nat Med.*, 9: 1491–1497.
- HORTON, J.D.; J.L. GOLDSTEIN, M.S. BROWN. 2002. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest.*, 109: 1125–1131.
- HOSSNER, K.L.; YEMM, R.; VIERCK, J.; DODSON, M.V. 1997. Insulin-like growth factor (IGF)-I and -II and IGFBP secretion by ovine satellite cell strains grown alone or in coculture with 3T3-L1 preadipocytes. *In Vitro Cell Dev Biol.*, 33: 791–795, 1997.
- HOTAMISLIGIL, G.S. AND B.M. SPIEGELMAN. 1994. Tumor necrosis factor α : a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes*, 43: 1271–1278.
- HOUSEKNECHT, K.L., C.P. PORTOCARRERO, R. LEMENAGER, M.E. SPURLOCK. 2000. Growth hormone regulates leptin gene expression in bovine adipose tissue: correlation with adipose IGF-1 expression. *J Endocrinol.*, 51–57.
- HOUSEKNECHT, K.L.; C.A. BAILE, R.L. MATTERI, M.E. SUPRLOCK. 1998. The biology of leptin: a review. *J Anim Sci.*, 76: 1405–1420.
- HOUSEKNECHT, K.L. AND C.P. PORTOCARRERO. 1998. Leptin and its receptors: Regulators of wholebody

- energy homeostasis. *Domest Anim Endocrinol.*, 15: 457–475.
- HOVEY, R.C., H.W. DAVEY, D.D.S. MACKENZIE, T.B. MCFADDEN. 1998. Ontogeny and epithelial-stromal interactions regulate IGF expression in the ovine mammary gland. *Mol Cell Endocrinol.*, 136: 139–144.
- HUA, X., C. YOKOYAMA, J. WU, M.R. BRIGGS, M.S. BROWN, J.L. GOLDSTEIN, X. WANG. 1993. SREBP-2, a second basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that stimulates transcription by binding to a sterol regulatory element. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 90: 11603–11607.
- IMAI, T., R. TAKAWUKA, S. MARCHAND, E. DENTZ, J.M. BORNERT, N. MESSADEDEQ, O. WENDLING, M. MARK, B. DESVERGNE, W. WAHLI, P. CHAMBON, D. METZGER. 2004. PPAR gamma is required in mature white and brown adipocytes for their survival in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 101: 4543–4547.
- INGVARTSEN, K. L., R. J. DEWHURST, AND N. C. FRIGGENS. 2003. On the relationship between lactational performance and health: Is it yield or metabolic imbalance that cause production diseases in dairy cattle? *Livest Prod Sci.*, 83: 277–308.
- JONES, B.H. M.K. STANDRIDGE, N. MOUSTAID. 1997. Angiotensin II increases lipogenesis in 3T3-L1 and human adipose cells. *Endocrinology*, 138: 1512–1519.
- KUMAR, B., S.M. FRANCIS, J.M. SUTTIE, M.P. THOMPSON. 1998. Expression of obese mRNA in genetically lean and fat selection lines of sheep. *Comp Biochem Physiol Part B.*, 120: 543–548.
- LAWRENCE, T.L.J. AND V.R. FOWLER. 2002. Growth of Farm Animals. In: CAB International (Ed). *Tissues: Basic Structure and Growth*. 2nd Edition.
- LICINIO, J. A.B. NEGRAO, C. MANTZOROS, M. WONG, P.B. BONGIORNO. 1998. Synchronicity of frequently sampled 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 95: 2541–2546.
- MARCHINGTON, J.M., C.A. MATTACKS, C.M. POND. 1989. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Phys.*, 94: 225–232.
- MATSUSUE, K., M. HALUZIK, G. LAMBERT, S.H. YIM, O. GAVRILOVA, J.M. WARD, B. JR. BREWER, M.L. REITMAN, F.J. GONZALEZ. 2003. Liverspecific disruption of PPARgamma in leptin-deficient mice improves fatty liver but aggravates diabetic phenotypes. *J Clin Invest.*, 111: 737–747.
- MICK, G., T. VANDERBLOOMER, C.L. FU, K. MCCORMICK. 1998. Leptin does not affect adipocyte glucose metabolism: studies in fresh and cultured adipocytes. *Metabolism*, 47: 1360–1365.
- MOHAMED-ALI, V., J.H. PINKNEY, S.W. COPPACK. 1998. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obesity.*, 22: 1145–1158.
- MUKHERJEE, R., P.A. HOENER, L. JOW, J. BILAKOVICS, K. KLAUSING, A. FAULKNER, G.E. CROSTON, J.R. PATERNITI. 2000. A selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma) modulator blocks adipocyte differentiation but stimulates glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol.*, 14: 1425–1433.
- NORRIS, A.W., L. CHEN, S.J. FISHER, I. SZANTO, M. RISTOW, A.C. JOZSI, M.F. HIRSHMAN, E.D. ROSEN, L.J. GOODYEAR, F.J. GONZALEZ, J. RIEUSSET, F. TOURI, L. MICHALIK, P. ESCHER, B. DESVERGNE, E. NIESOR, W. WAHLI. 2002. A new selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma antagonist with antiobesity and antidiabetic activity. *Mol Endocrinol.*, 16: 2628–2644
- OFTEDAL, O.T. 2000. Use of maternal reserves as a lactation strategy in large mammals. *P Nutri Soc.*, 59: 99–106.
- OHYAMA, M., K. MATSUDA, S. TORII, T. MATSUI, H. YANO, T. KAWADA, T. ISHIHARA. 1998. The interaction between vitamin A and thiazolidinedione on bovine adipocyte differentiation in primary culture. *J Anim Sci.*, 76: 61–65.
- OU, J., H. TU, B. SHAN, A. LUK, R.A. DEBOSE-BOYD, Y. BASHMAKOV, J.L. GOLDSTEIN, M.S. BROWN. 2001. Unsaturated fatty acids inhibit transcription of the sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) gene by antagonizing ligand-dependent activation of the LXR. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 98: 6027–6032.
- PACHLER, C., D. IKEOKA, J. PLANK, H. WEINHANDL, M. SUPPAN, J. K. MADER, M. BODENLENZ, W. REGITTNIG, H. MANGEE, T. R. PIEBER AND M. ELLMERER. 2007. Subcutaneous adipose tissue exerts proinflammatory cytokines after minimal trauma in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 293: 690–696.
- POND, C.M. 1992. An evolutionary and functional view of mammalian adipose tissue. *P Nutri Soc.*, 51: 367–377.
- RAHIMI, N., E. TREMBLAY, L. MCADAM, A. ROBERTS, B. ELLIOTT. 1998. Autocrine secretion of TGF- β 1 and TGF- β 2 by preadipocytes and adipocytes: a potent negative regulator of adipocyte differentiation and proliferation of mammary carcinoma cells. *In Vitro Cellr Dev B.*, 34: 412–420.

- REN, M.Q., J. WEGNER, O. BELLMANN, G.A., BROCKMANN, F. SCHNEIDER, F. TEUSCHER, K. ENDER. 2002. Comparing mRNA levels of genes encoding leptin, leptin receptor, and lipoprotein lipase between dairy and beef cattle. *Domest Anim Endocrin.*, 23: 371–381.
- REPA, J.J., G. LIANG, J. OU, Y. BASHMAKOV, J.M. LOBACCARO, I. SHIMOMURA, B. SHAN, M.S. BROWN, J.L. GOLDSTEIN, D.J. MANGELSDORF. 2000. Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors, LXRalpha and LXRBeta. *Genes Dev.*, 14: 2819–2830.
- RICHELSEN, B. 1992. Release and effects of prostaglandins in adipose tissue. *Prostag Leukotr ESS.*, 47: 171–182.
- RIEUSSET, J., F. TOURI, L. MICHALIK, P. ESCHER, B. DESVERGNE, E. NIESOR, W. WAHLI. 2002. A New Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Antagonist with Antiobesity and Antidiabetic Activity. *Mol Endocrinol.*, 16: 2628–2644.
- ROBELIN, J. 1981. Cellularity of bovine adipose tissues: developmental changes from 15 to 65 percent mature weight. *J Lipid Res.*, 22: 452–457.
- ROH, S-G., D. HISHIKAWA, Y-H. HONG, S. SASAKI. 2006. Control of adipogenesis in ruminants. *Anim Sci J.*, 77: 472–477.
- ROSEN, E.D. C.J. WALKEY, P. PUIGSERVER, B.M. SPIEGELMAN. 2000. Transcriptional regulation of adipogenesis. *Genes Dev.*, 14: 1293–1307.
- RUDLAND, P.S., A.C.T. DAVIES, S.-W. TSAO. 1984. Rat mammary preadipocytes in culture produce a trophic agent for mammary epithelia – prostaglandin E2. *J Cell Physiol.*, 120: 364–376.
- SANSINANE, A.S., S.I. CERONE, I. ZONCO. 2001. Serum leptin levels in cattle with different nutritional conditions. *Nutr Res.*, 21: 1045–1052.
- SCHREYER, S.A. S.C. CHUA, R.C. LEBOEUF. 1998. Obesity and diabetes in TNF- α receptordeficient mice. *J Clin Invest.*, 102: 402–411.
- SCHERER, P.E. 2006. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*, 55: 1537–1545.
- SCHULTZ, J.R. H. TU, A. LUK, J.J. REPA, J.C. MEDINA, L. LI, S. SCHWENDNER, S. WANG, M. THOLEN, D.J. MANGELSDORF, K.D. LUSTIG, B. SHAN. 2000. Role of LXRs in control of lipogenesis. *Genes Dev.*, 14: 2831–2838.
- SHEFFIELD, L.G. 1988. Organisation and growth of mammary epithelia in the mammary gland fat pad. *J Dairy Sci.*, 71: 2855–2874.
- SHIMANO, H. J.D. HORTON, R.E. HAMMER, I. SHIMOMURA, M.S. BROWN, J.L. GOLDSTEIN. 1996. Overproduction of cholesterol and fatty acids causes massive liver enlargement in transgenic mice expressing truncated SREBP-1a. *J Clin Invest.*, 98: 1575–1584.
- SHIMOMURA, I., H. SHIMANO, J.D. HORTON, J.L. GOLDSTEIN, M.S. BROWN. 1997. Differential expression of exons 1a and 1c in mRNAs for sterol regulatory element binding protein-1 in human and mouse organs and cultured cells. *J Clin Invest.*, 99: 838–845.
- SORENSEN, A., C.L. ADAM, P. FINDLAY. 2002. Leptin secretion and hypothalamic neuropeptide and receptor gene expression in sheep. *Am J Physiol. Reg I.*, 2(4): 1227–1235.
- SORET, B. H.-J. LEE, E. FINLEY, S.C. LEE, R.G. VERNON. 1999. Regulation of differentiation of sheep subcutaneous and abdominal preadipocytes in culture. *J Endocrinol.*, 161: 517–524.
- SPICER, L.J. 2001. Leptin: a possible metabolic signal affecting reproduction. *Domest Anim Endocrin.*, 21: 251–270.
- THOMPSON, J.M., AND R.M. BUTTERFIELD. (1988). Changes in body composition relative to weight and maturity of Australian Dorset Horn rams and wethers. 4. Adipocyte number and volume in dissected fat partitions. *Anim Prod.*, 46: 387–393.
- TONTONOZ, P., J.B. KIM, R.A. GRAVES, B.M. SPIEGELMAN. 1993. ADD1: a novel helix-loop-helix transcription factor associated with adipocyte determination and differentiation. *Mol Cell Biol.*, 13: 4753–4759.
- TORII, S., T. MATSUI, H. YANO. 1996. Development of intramuscular fat in Wagyu beef cattle depends on adipogenic or antiadipogenic substances present in serum. *Anim Sci.*, 63: 73–78.
- TRAVERS, M.T., R.G.; VERNON, M.C. BARBER. 1997. Repression of the acetyl-coA carboxylase gene in ovine adipose tissue during lactation: the role of insulin responsiveness. *J Mol Endocrinol.*, 19: 99–107.
- TRAYHURN, P. AND J.H. BEATTIE. 2001. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc. Nutr. Soc.*, 60: 329–339.
- TRAYHURN, P. AND I.S. WOOD. 2005. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochemical Society Transactions.*, 33: 1078–1081.
- TSUTSUMI, C., M. OKUNO, L. TANNOUS, R. PIANTEDOSI, M. ALLAN, D.S. GOODMAN, W.S.

- BLANER. 1992. Retinoids and retinoid-binding protein expression in rat adipocytes. *J Biol Chem.*, 267: 1805–1810
- VÁZQUEZ-VELA, M.E.F.; N. TORRES, A.R. TOVAR. 2008. White Adipose Tissue as Endocrine Organ and Its Role in Obesity. *Arch Med Res.*, 39: 715-728.
- VERNON, R.G., R.G. DENIS, A. SORENSEN. 2001. Signals of adiposity. *Domest Anim Endocrinol.*, 21: 197–214.
- VERNON, R.G. 1986. The growth and metabolism of adipocytes. In: Buttery, P.J., Haynes, N.B. and Lindsay, D.B. (Eds.) *Control and Manipulation of Animal Growth* pp: 67–83. Butterworths, London.
- VERNON, R.G. AND R.A. CLEGG. 1985. The metabolism of white adipose tissue in vivo and in vitro. In: Cryer, A. and Van, R.L.R. (Eds) *New Perspectives in Adipose Tissue* pp: 65–86. Butterworths, London.
- VERNON, R.G., K.L. HOUSEKNECHT. 2000. Adipose tissue: beyond an energy reserve. In: P.B. Cronjé, (Ed) *Ruminant Physiology: Digestion, Metabolism, Growth and Reproduction* pp: 171–186 CABI Publishing., New York, 2000.
- WIENS, D., C.S. PARK, F.E. STOCKDALE. Milk protein expression and ductal morphogenesis in the mammary gland in vitro: hormone-dependent and -independent phases of adipocyte-mammary epithelial cell interaction. *Dev Biol.*, v.120, p.245–258, 1987.
- WILLIAMS, G.L., M. AMSTALDEN, M.R. GARCIA, R.L. STANKO, S.E. NIZIELSKI, C.D. MORRISON, D.H. KEISLER. Leptin and its role in the central regulation of reproduction in cattle. *Domest Anim Endocrin.*, v.23, p.339–349, 2002.
- YONEKURA, S., T. SENOO, Y. KOBAYASHI, T. YONEZAWA, K. KATOH, Y. OBARA. Effects of acetate and butyrate on the expression of leptin and short-form leptin receptor in bovine and rat anterior pituitary cells. *Gen Comp Endocrinol.*, v.133, p.165–172, 2003.
- YOSHIKAWA, T., H. SHIMANO, N. YAHAGI, T. IDE, M. AMEMIYA-KUDO, T. MATSUZAKA, M. NAKAKUKI, S. TOMITA, H. OKAZAKI, Y. TAMURA, Y. IIZUKA, K. OHASHI, A. TAKAHASHI, H. SONE, J.I.J. OSUGA, T. GOTODA, S. ISHIBASHI, N. YAMADA. Polyunsaturated fatty acids suppress sterol regulatory element-binding protein 1c promoter activity by inhibition of liver X receptor (LXR) binding to LXR response elements. *J Biol Chem.*, v.277, p.705–1711, 2002.
- YU, S., K. MATSUSUE, P. KASHIREDDY, W.Q. CAO, V. YELDANDI, A.V. YELDANDI, M.S. RAO, F.J. GONZALEZ, J.K. REDDY. Adipocytespecific gene expression and adipogenic steatosis in the mouse liver due to peroxisome proliferator-activated receptor gamma1 (PPARgamma1) overexpression. *J Biol Chem.*, v.278, p.498–505, 2003.
- ZHANG, Y., R. PROENCA, M. MAFFEI, M. BARONE, L. LEOPOLD, J.M. FRIEDMAN. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.*, v.372, p.425–32, 1994.
- ZIEBA, D.A., M. AMSTALDEN, M.N. MACIEL, D.H. KEISLER, N. RAVER, A. GERTLER. Divergent effects of leptin on luteinizing hormone and insulin secretion are dose dependent. *Exp Biol Med.*, v.228, p.325–30, 2003.