

## HORMONAS TIROIDEAS, OBESIDAD Y TERMOGENESIS EN GRASA PARDA

ANGEL A. ZANINOVICH\*

*Centro de Investigaciones de la Glándula Tiroides (CONICET), Centro de Medicina Nuclear, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires*

**Resumen** La grasa parda es el principal órgano de termogénesis hormono-dependiente (*non-shivering thermogenesis*) en mamíferos menores. Su función es producir y disipar calor rápidamente en respuesta al frío. Lo hace sintetizando una proteína, la termogenina o UCP1 (*uncoupling protein1*). Esta proteína está localizada en la membrana interna de la mitocondria y actúa como translocador del gradiente de protones derivados de las oxidaciones en la cadena respiratoria. Reemplaza a otro translocador, la ATP sintetasa y desacopla así oxidaciones de fosforilaciones. De esta manera, la energía que se utiliza para fosforilar ADP a ATP se disipa como calor. El proceso termogénico es regulado por el hipotálamo, que ante el estímulo del frío activa al sistema simpático y aumenta la secreción de norepinefrina (NE) en la grasa parda. La NE, en presencia de triiodotironina (T3) y a través del receptor beta-3-noradrenérgico, promueve la expresión del gen de la UCP1. La T3 deriva principalmente del aumento de la actividad de la 5'-deiodinasa tipo II, que deiodina la tiroxina (T4) a T3. El combustible que utiliza la grasa parda para las oxidaciones mitocondriales son los ácidos grasos derivados de la lipólisis de los triglicéridos llevada a cabo por la lipoproteína lipasa específica de este tejido. La grasa parda tiene una función limitada en el hombre, excepto para la adaptación del recién nacido al cambio de temperatura del medio interno al medio externo. El estudio de la fisiología de la grasa parda permitirá conocer los factores que regulan el gasto energético y el peso corporal y contribuirá así al tratamiento de la obesidad humana.

**Palabras clave:** termogénesis, grasa parda, triiodotironina, tiroxina, termogenina, norepinefrina, balance energético

**Abstract** *Thyroid hormones, obesity and brown adipose tissue thermogenesis.* Brown adipose tissue (BAT) is the main site for hormone-dependent (non-shivering) thermogenesis in response to cold in lower mammals. The hypothalamus controls the cold-induced BAT activation by stimulating the sympathetic nerves and the secretion of norepinephrine (NE) in BAT. Mediated by beta-3 noradrenergic receptor and in the presence of triiodothyronine (T3), NE promotes the synthesis of the uncoupling protein 1 (UCP1). UCP1 is a 32kDa protein located in the inner membrane of BAT mitochondria, where it dissipates the proton gradient created by oxidations in the mitochondria. UCP1 functions as a proton translocator, substituting for another translocator, the ATP synthetase. The uncoupling of oxidations and phosphorylations and the inhibition of ATP synthesis lead to dissipation as heat of all energy produced in the respiratory chain. The supply of adequate amounts of T3 is ensured by the cold-induced enhancement of the enzyme 5'-deiodinase type II activity, which deiodinates thyroxine (T4) to T3. The absence of T3 blocks UCP1 synthesis, leading to hypothermia. BAT has a limited significance in humans, except in the newborn, where it serves for a rapid acclimation to ambient temperature. The study of BAT physiology will provide more insight into the mechanisms regulating energy balance and body weight in humans, thus contributing to prevent and treat human obesity.

**Key words:** brown fat, thermogenesis, thyroid hormones

La fisiología del tejido adiposo pardo, o grasa parda, ha atraído en las últimas dos décadas el interés de endocrinólogos, nutricionistas y fisiólogos, por su impor-

tante y peculiar actividad termogénica hormono-dependiente (nonshivering thermogenesis) y su posible contribución al balance energético y al peso corporal en los mamíferos. Descrito en la literatura como "brown adipose tissue", este tejido tiene una única e importante función conocida hasta ahora, que es producir y disipar calor rápidamente en respuesta a la exposición a bajas temperaturas y a la sobrealimentación<sup>1-6</sup>. A continuación se describen aspectos generales de la fisiología de la grasa parda activada por el frío, en especial la acción que desarrollan las hormonas tiroideas en su funcionamiento.

Recibido: 20-I-2001

Aceptado: 24-IV-2001

\* Miembro de la Carrera del Investigador del CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas).

**Dirección postal:** Dr. Angel A. Zaninovich, Hospital de Clínicas José de San Martín, C.C. 29 Oficina Facultad, 1453 Buenos Aires, Argentina.  
Fax: (54-11) 5950-8645 e-mail: azaninovich@sinectis.com.ar

## Anatomía e innervación de la grasa parda

En los mamíferos menores la grasa parda está mezclada con la grasa suprarrenal, a lo largo de la aorta y en la región interescapular. En el hombre no está muy desarrollada y está ubicada en la grasa retroperitoneal y a lo largo de la aorta. En los roedores, como la rata, la grasa parda interescapular es fácilmente accesible y es utilizada para los estudios en este tejido. Se diferencia del músculo y de la grasa blanca que la rodea por su color rojo vino cuando está activada por el frío. Está formada por dos lóbulos, uno a cada lado de la línea media, unidos por un istmo. Tiene forma muy parecida a la glándula tiroides. Su peso, en una rata de 200-250 g expuesta al frío durante 24 h, es de aproximadamente 200 mg, pero el peso se triplica durante la exposición prolongada al frío. Posee una red vascular cuyo flujo se multiplica en pocas horas de exposición a las bajas temperaturas debido al estímulo de la norepinefrina (NE). Esto le da al tejido su color característico, que originó el nombre de "parda". A temperatura neutral, la red vascular hace un corto circuito a través de las anastomosis arteriovenosas, que se cierran cuando el tejido es activado por el frío o por agonistas noradrenérgicos<sup>7</sup>. La activación produce cambios histológicos caracterizados por un gran número de mitocondrias, que diferencia claramente el adipocito pardo del blanco. No obstante, la identificación definitiva del adipocito pardo debe hacerse a través de inmunodetección, usando anticuerpos específicos para la proteína desacoplante de la fosforilación oxidativa de la grasa parda (UCP1).

La grasa parda tiene una rica innervación simpática constituida por cinco nervios en cada lóbulo procedentes de los ganglios simpáticos medio e inferior cervicales y los cinco primeros de la cadena ganglionar torácica<sup>8</sup>. De allí se dirigen al lóbulo respectivo desplazándose por debajo de la escápula. Cuando entran al lóbulo, innervan la célula grasa y el vaso sanguíneo. Los nervios de los vasos sanguíneos, pero no los que van a la célula, contienen, además de NE, el neuropéptido Y (NPY)<sup>8</sup>. Ambos neurotransmisores coexisten en los nervios simpáticos de muchos órganos y son liberados simultáneamente<sup>9</sup>. También hay nervios sensoriales que contienen los neuropéptidos SP (substancia P) y CGRP (*calcitonin gene-related peptide*), que innervan directamente la célula grasa, las anastomosis arteriovenosas y otros vasos sanguíneos de la grasa parda<sup>8</sup>.

## Cómo funciona la grasa parda

En todos los tejidos, excepto la grasa parda, la actividad del metabolismo está determinada por el ritmo de utilización del ATP o gradiente electroquímico de protones ( $\Delta\mu\text{H}^+$ ). Por este mecanismo, parte de la energía produ-

cida por las oxidaciones mitocondriales se elimina en forma de calor y el resto se utiliza para producir ATP, que queda como reserva energética. La grasa parda desacoplada difiere de los demás tejidos en que posee un mecanismo alternativo para disipar  $\Delta\mu\text{H}^+$ . Es el llamado "proton conductance pathway" regulado por la UCP1<sup>1,2</sup>. Durante la exposición al frío aumenta el contenido de NE de la grasa parda y en presencia de la triiodotironina (T3), promueve la expresión de varias proteínas esenciales para la producción y disipación de calor. Entre estas proteínas se encuentran, a) la UCP1 ya mencionada, b) la 5'-deiodinasa tipo II (5'-DII) que convierte a la tiroxina (T4) en T3 y c) la lipoproteína lipasa (LPL), que estimula la lipólisis del glicerol y libera ácidos grasos para su combustión en la cadena respiratoria mitocondrial.

**UCP1.** Es una proteína pequeña, de 32 kDa, inserta en la membrana mitocondrial, que disipa el gradiente de protones producidos en la cadena respiratoria. De este modo actúa como translocador de protones y bloquea a otro translocador, la ATP-sintetasa. El resultado de este proceso es que la energía no se almacena como ATP y se disipa en forma de calor. La capacidad de la mitocondria de grasa parda de sintetizar ATP es muy baja, mientras que su capacidad para las oxidaciones en la cadena respiratoria es muy alta, en especial cuando la mitocondria está desacoplada<sup>1,2</sup>. La exposición al frío y a los agonistas noradrenérgicos, en presencia de T3, promueven la síntesis de UCP1<sup>3</sup>. Esta acción es mediada casi exclusivamente por el receptor noradrenérgico beta-3<sup>10</sup>. La leptina también induce la expresión del gen de UCP1 a través de la NE de la grasa parda<sup>11</sup>. La UCP1 tiene sitios de unión específicos para el guanosindifosfato (GDP), cuyo aumento en la mitocondria, inducido por el frío o por agonistas noradrenérgicos, es un signo inequívoco de activación de la termogénesis<sup>1, 2, 12, 13</sup>. Existen también proteínas desacoplantes UCP2 y UCP3, con menor actividad en la mitocondria de grasa parda y mayor participación en la termogénesis de grasa blanca y del músculo esquelético<sup>14-17</sup>.

El NPY, producido en el núcleo arcuado del hipotálamo, podría tener una función importante en la regulación de la termogénesis de grasa parda. La inyección de NPY en el tercer ventrículo o en el núcleo paraventricular del hipotálamo, inhibió la actividad simpática de la grasa parda, seguida de caída de la síntesis de UCP1 y de la producción de calor<sup>18,19</sup>. Se interpretó entonces que el frío disminuye la secreción de NPY y desinhibe así la secreción de NE, que activa la termogénesis<sup>18-20</sup>. No obstante, estudios de Bing et al.<sup>21</sup> y resultados preliminares nuestros demostraron que el aumento de la actividad de la grasa parda inducida por el frío no produjo cambios en la concentración hipotalámica de NPY. Cuando inyectamos NPY por vía intraperitoneal

a ratas normales o hipotiroideas tratadas con T3, el consumo de oxígeno mitocondrial de grasa parda descendió marcadamente, pero no tuvo efecto en ratas hipotiroideas sin T3. Esto podría indicar que el NPY influiría en la termogénesis por más de una vía, a saber, el control hipotalámico de la secreción de NE y la actividad de T3 en grasa parda.

**5'-DII.** Es una enzima específica de la grasa parda, la hipófisis, el sistema nervioso y la glándula pineal<sup>22,23</sup>. Posee propiedades físico-químicas distintas de la 5'-D tipo I que se encuentra en el hígado, riñón y otros tejidos<sup>24</sup>. Así, la 5'-DII, pero no la 5'-DI, es sensible al frío y a los agonistas noradrenérgicos, que aumentan varias veces la actividad de la enzima a través de receptores noradrenérgicos alfa y beta<sup>6, 25</sup>. De esta forma, se acelera la conversión de T4 a T3. A su vez, la T3 así producida potencia la acción estimuladora de NE sobre la síntesis de 5'-DII<sup>26</sup>, lo que asegura una ininterrumpida provisión de T3 al tejido. La actividad de la 5'-DII es esencial para la producción de calor, ya que la T3 sintetizada en la glándula tiroidea no alcanza para abastecer el proceso termogénico en temperaturas bajas<sup>3,13</sup>. Esto explica que las ratas hipotiroideas tratadas con dosis fisiológica de T3 no sintetizan suficiente UCP1 y terminan en hipotermia<sup>3,12</sup>. Igual fenómeno ocurre cuando esta enzima es bloqueada por ácido iopanoico<sup>13</sup> o por metales pesados como el cadmio o el cinc, que inhiben la 5'-DII de grasa parda<sup>27,28</sup> e hipófisis<sup>29</sup>, al igual que a la 5'-DI del hígado<sup>30,31</sup>. Estos metales tienen gran afinidad por grupos sulfidrilos y se unen a los sulfidrilos de ambas deiodinasas<sup>32,30</sup>, bloqueando su actividad. La ausencia total de hormonas tiroideas no afecta la sobrevivencia de la rata a temperatura ambiente, pero ante una mayor demanda de calor durante las bajas temperaturas, la grasa parda no puede sintetizar UCP1 y sobrevienen la hipotermia y la muerte en pocas horas<sup>3,4,13</sup>.

El rol de la T4 durante la termogénesis se limitaría a la producción de T3. No obstante, hemos observado que la T4 per se, sin deiodinarse a T3, también estimula la termogénesis. Así, en ratas cuya 5'-DII fue inhibida con la administración de ácido iopanoico, aumentó significativamente el consumo de oxígeno mitocondrial y la unión del GDP a UCP1<sup>4,12,13</sup>. En otros sistemas, la T4 también mostró acción hormonal propia, como ser la inhibición de la respuesta de TSH a la TRH en hipófisis de ratas cuya 5'-DII estaba bloqueada con ácido iopanoico<sup>33</sup>. Estudios pioneros de Oppenheimer et al.<sup>34</sup> mostraron que la T4 se une a los mismos sitios celulares que T3, aunque con menor afinidad. Es probable que en condiciones fisiológicas sólo la T3 estimula la termogénesis de la grasa parda, pero la T4 podría asumir esa función en estados patológicos, como el llamado *nonthyroidal illness syndrome*<sup>29, 35,36</sup> o síndrome de T3 baja, en el cual, en presencia de un pool de T3 marcadamente disminuido, la temperatura y otros

parámetros termogénicos suelen ser normales. Esto se observó en personas normales y en pacientes hipotiroideos tratados con T4, en quienes, luego de reducir significativamente el pool de T3 con la administración de ácido iopanoico, el metabolismo basal, la producción de calor y la temperatura corporal fueron normales<sup>37</sup>.

**LPL.** La energía para la termogénesis de la grasa parda proviene casi totalmente de la combustión de ácidos grasos libres, ya que la contribución de la glucosa no es significativa<sup>38</sup>. Aunque la grasa parda tiene la capacidad de utilizar ácidos grasos de varias fuentes, se sirve de su propia LPL para la lipólisis de sus depósitos de triglicéridos. La NE interactúa con los receptores beta-adrenérgicos y aumenta la actividad de la adenil ciclasa. El AMP cíclico resultante activa la kinasa que fosforila la lipasa y acelera la lipólisis. Este camino metabólico contrasta con el que sigue la LPL de la grasa blanca, que es regulada por la insulina<sup>39</sup>.

### **Acción de las hormonas tiroideas durante el frío prolongado**

De lo expuesto más arriba se desprende que la hormona tiroidea tiene un rol crucial en la regulación de la termogénesis y del metabolismo basal, a través de su acción sobre la expresión de genes de proteínas involucradas en los procesos de oxidoreducción mitocondrial y de disipación de calor. Esta actividad ha sido repetidamente demostrada durante la iniciación del proceso termogénico en respuesta al frío. Ya se mencionó que la falta de tiroidea en esta etapa conduce a la hipotermia. Pero cuando el animal normotérmico permanece en el frío por un período de semanas o meses, el rol que desempeña la tiroidea no está claro. Hace casi cinco décadas que Hsieh et al. observaron que el consumo de oxígeno y la temperatura corporal eran normales en ratas hipotiroideas cuya T4 de reemplazo fue interrumpida mientras estaban aclimatadas a bajas temperaturas<sup>40</sup>. Este efecto los llevó a postular que la hormona tiroidea no sería indispensable para mantener la producción de calor en animales aclimatados al frío. En ese entonces no se conocía la función de la grasa parda ni la existencia de proteínas desacoplantes. Estudios nuestros en realización<sup>41</sup>, observaron en ratas en quienes se indujo el hipotiroidismo luego de estar aclimatadas durante un período prolongado a 4°C, que el consumo de oxígeno mitocondrial de grasa parda, la concentración de UCP1 y la de su ARN mensajero, la temperatura corporal y la sobrevivencia a 4°C fueron similares a las ratas eutiroideas. Estos resultados indican que en esas condiciones experimentales, el estímulo a la producción de calor en grasa parda inducido por la NE no requirió hormona tiroidea.

La explicación de este efecto es compleja. Algunos autores encontraron que para la hipertrofia de la grasa parda<sup>42</sup>, la síntesis de 5'-DII<sup>42</sup> y de LPL<sup>43</sup> así como para el consumo de oxígeno mitocondrial<sup>4</sup> en ratas expuestas al frío, la T3 no fue esencial. No obstante, el frío aumenta el requerimiento de hormona tiroidea en todos los tejidos y estimula la actividad de la glándula tiroidea. Se acelera el metabolismo de T4, T3 y TSH y esto indujo a pensar que la tiroidea es la causante de la mayor producción de calor. Pero la excreción fecal de T4 durante el frío se duplica o triplica, lo que hizo pensar a otros autores que el aumento de la actividad tiroidea puede ser una respuesta compensatoria de la mayor pérdida de hormona<sup>44</sup>. En temperatura neutral, la T3 estimula el consumo de oxígeno en varios tejidos, regulando los niveles de proteínas requeridas para la síntesis y degradación de macronutrientes, para el transporte de iones y para la contracción muscular<sup>45</sup>. También afecta la función mitocondrial al alterar la composición de la membrana lipídica y el nivel de proteínas mitocondriales<sup>45</sup>. En el músculo esquelético, la T3 promueve la síntesis de la UCP3, una proteína desacoplante que se expresa predominantemente en el músculo esquelético y domina la termogénesis de este tejido<sup>15-17</sup>. Además de T3, también los agonistas beta-adrenérgicos y la leptina, pero no el frío, promueven la síntesis de UCP3 muscular<sup>15-17</sup>. Se mencionó más arriba que la leptina también promueve la síntesis de UCP1 a través de la NE<sup>11</sup>.

El hipotálamo tiene un rol central en la regulación de la termogénesis hormono-dependiente de grasa parda activada por el frío, al controlar el nivel de NE que llega al tejido para estimular las oxidaciones mitocondriales y la disipación de calor. A su vez, la T3 regula esta acción de la NE, modificando el número y la afinidad de los receptores noradrenérgicos<sup>46</sup> incluido el receptor beta-3<sup>47</sup> que vehiculiza la acción de la NE<sup>10</sup>. Por qué la ausencia de T3 durante el frío prolongado no impide la acción de la NE sobre la grasa parda, no ha sido aún aclarado.

### **Rol de la grasa parda en la regulación del gasto energético y del peso corporal**

El peso corporal resulta de la diferencia entre la energía que se ingiere y la que se consume. De ahí se desprende que el gasto de energía es un factor crítico para mantener el peso corporal. La UCP1 domina el control de la termogénesis en la grasa parda mientras que la UCP3 domina la termogénesis en el músculo. En animales de experimentación, cambios del balance energético han estado asociados a alteraciones de la capacidad termogénica de la grasa parda<sup>48</sup>, aunque los re-

sultados han sido dispares. Así, mientras que en ratas con obesidad inducida por dieta, la grasa parda estuvo hipoactiva y respondió poco a la NE o al frío, otros animales obesos mostraron grasa parda hiperactiva<sup>48</sup>. Pero son ilustrativos los hallazgos de Clapham et al. en ratones que no ganaron peso cualquiera haya sido la cantidad de comida ingerida. Estos ratones fueron modificados genéticamente para producir mayores cantidades de UCP-3, y se observó que ingirieron de 15 a 54% más comida que los controles pero tuvieron 44 a 57% menos de tejido adiposo, menor colesterol plasmático, menor glucemia en ayunas y mayor sensibilidad a la insulina. Todo esto sugiere que el conocimiento de la fisiología de la UCP-3 podría conducir a un nuevo tratamiento para la obesidad y la diabetes del adulto tipo II. En situaciones fisiológicas, es difícil aún cuantificar la contribución de la grasa parda al balance energético. Solamente en ratas aclimatadas al frío, donde existe un aumento pronunciado de la ingestión y del gasto de energía, puede asignarse a este tejido un rol bien definido en la regulación del balance energético.

La grasa parda está presente en el hombre en todas las edades y la UCP1 es similar a la que se observa en la mitocondria de grasa parda de rata a temperatura ambiente<sup>50</sup> y responde a las catecolaminas, como se ha observado en pacientes con feocromocitoma<sup>51</sup>. La importancia de esta actividad para el balance energético humano quizás no es significativa, excepto en el recién nacido en quien la grasa parda contribuiría a equilibrar el cambio brusco de la temperatura del medio interno a la del medio externo. No obstante, tal como se observó en el estudio de Clapham et al. mencionado más arriba, el estudio de la fisiología de la grasa parda y las proteínas desacoplantes contribuye al conocimiento de los factores que regulan el gasto energético y el peso corporal en la normalidad y en la obesidad. Eso explica que el objetivo principal de los estudios sobre fisiología de la termoregulación, es encontrar un compuesto farmacológico que al igual que la UCP-1 o la UCP-3, desacople la mitocondria del tejido adiposo y permita aumentar la disipación de energía, como sucede en los pacientes con hipertiroidismo, pero sin producir los severos trastornos cardiovasculares y metabólicos que derivan del uso indebido de T3 u otras sustancias para el tratamiento de la obesidad.

**Agradecimiento:** Los estudios de este laboratorio arriba mencionados, han sido hechos en colaboración con las Facultades de Medicina y de Ciencias Naturales de la Universidad de Graz, Austria y financiados con subsidios del CONICET PIP 0013/94-96 y 4002/96-98, del FONCYT PICT/97 y del Österreichischen Nationalbank, Vienna, Austria, Grants 4308 y 5326.

## Bibliografía

1. Nichols DG, Locke RM. Thermogenic mechanism in brown fat. *Physiol Rev* 1984; 64: 1-64.
2. Himms-Hagen J. Brown adipose thermogenesis: interdisciplinary studies. *FASEB J* 1990; 4: 2890-8
3. Bianco AC, Silva JE. Intracellular conversion of thyroxine to triiodothyronine is required for the optimal thermogenic function of brown adipose tissue. *J Clin Invest* 1987; 79: 295-300.
4. Cagiao LF, Mignone IR, Ricci CR, Brignone CC, Brignone JA, Zaninovich AA. Effects of thyroid hormones on mitochondrial oxygen consumption in brown adipose tissue and heart from cold-exposed hypothyroid rats. *Acta Endocrinol (kbh)* 1992; 127: 72-5.
5. Rubio AA, Raasmaja A, Silva J. Delineation of thyroid hormone-responsive sequences within a critical enhancer in the rat uncoupling protein gene. *Endocrinology* 1995; 136: 1003-13.
6. Hofer D, Raíces M, Schauenstein K, Porta S, Korsatko W, Hagemüller K, Zaninovich AA. The in vivo effects of beta-3-receptor agonist CGP-12177 on thyroxine deiodination in cold-exposed, sympathectomized rat brown fat. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 273-7.
7. Foster DO. Quantitative role of brown adipose tissue in thermogenesis. In: Trayhurn P and Nichols DG (eds). *Brown Adipose Tissue*. London: Arnold, 1986, p 31-5.
8. Norman D, Mukherjee S, Symons D, Jung RT, Lever JD. Neuropeptides in interscapular and perirenal brown adipose tissue in the rat: a plurality of innervation. *J Neurocytol* 1988; 17: 305-11.
9. De Potter WP, Partoens P, Schoups A, Llona I, Coen EP. Noradrenergic neurons release both noradrenaline and neuropeptide Y from a single pool: the large dense cored vesicles. *Synapse* 1997; 25: 44-55.
10. Zhao J, Unelius L, Bengtsson T, Cannon B, Nedergaard J. Coexisting  $\beta$ -adrenoreceptor subtypes: significance for thermogenic process in brown fat cells. *Amer J Physiol (Cell Physiol)* 1994; 267: C969-79.
11. Scarpace PJ, Matheny M. Leptin induction of UCP1 gene expression is dependent on sympathetic innervation. *Amer J Physiol* 1988; 275: E259-64.
12. Cagiao LF, Noli MI, Mignone IR, Farber IM, Ricci CR, Hagemüller K, Zaninovich AA. Relative role of the thyroid hormones and noradrenaline on the thermogenic activity of brown adipose tissue in the rat. *J Endocrinol* 1995; 145: 579-84.
13. Zaninovich AA, Rebagliati I, Raices M, Ricci C, Hagemüller K. Effects of thyroxine on rat brown fat and muscle thermogenesis in the cold. *Endocr Res* 2000; 26: 231-45.
14. Fleury CH, Neverova M, Collins Sh *et al.* Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nature Genetics* 1997; 15: 269-72.
15. Vidal-Puig A, Solanes G, Grujic D, Flier JS, Lowell BB. UCP3: An uncoupling protein homologue expressed preferentially and abundantly in skeletal muscle and brown adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 235: 79-82.
16. Da-Wei-Gong, Yufang He, Michael Karas, M Reitman. Uncoupling protein-3 is a mediator in thermogenesis regulated by thyroid hormone,  $\beta$ 3-adrenergic agonists, and Leptin. *J Biol Chem* 1997; 272: 24129-131.
17. Larkin S, Mull E, Miao W, *et al.* Regulation of the third member of the uncoupling protein family, UCP3, by cold and thyroid hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 240: 222-7.
18. McCarthy HD, Kilpatrick A.P., McCarthy H, Trayhurn P, Williams G. Widespread increases in regional hypothalamic neuropeptide Y levels in acute cold-exposed rats. *Neuroscience* 1993; 54: 127-32.
19. Egawa M, Yoshimatsu H, Bray G.A. Neuropeptide Y suppresses sympathetic activity to interscapular brown adipose tissue in rats. *Am J Physiol* 1991; 260: 328-34.
20. Billington CJ, Briggs JE, Grace M, Levine AS. Effects of intracerebro-ventricular injection of neuropeptide Y on energy metabolism. *Am J Physiol* 1991; 260:321-7.
21. Bing C, Frankish HM, Pickavance L, *et al.* Hyperphagia in cold-exposed rats is accompanied by decreased plasma leptin but unchanged hypothalamic NPY. *Am J Physiol* 1998; 274: R62-8.
22. Leonard JL, Mellen SA, Larsen PR. Thyroxine 5'-deiodinase activity in brown adipose tissue. *Endocrinology* 1982; 112: 1153-55.
23. Visser TJ, Leonard JL, Kaplan MM, Larsen PR. Kinetic evidence suggesting two mechanisms for iodothyronine 5'-deiodination in rat cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci* 1982; 79: 5080-4.
24. Visser TJ, Does-Tobé I, van der Docter R, Henneman G. Subcellular localization of a rat liver enzyme converting thyroxine to triiodothyronine and possible involvement of essential thiol groups. *Biochem J* 1976; 157: 479-82.
25. Raasmaja A, Larsen PR.  $\alpha$ 1- and  $\beta$ -adrenergic agents cause synergistic stimulation of the iodothyronine deiodinase in rat brown adipocytes. *Endocrinology* 1989; 125: 2502-9.
26. Hernandez A, Obregon MJ. T3 potentiates the adrenergic stimulation of type II 5'-deiodinase activity in cultured rat brown adipocytes. *Amer J Physiol* 1996; 271: E15-23.
27. Paier B, Pavia MA Jr, Hansi C, Noli MI, Hagemüller K, Zaninovich AA. Cadmium inhibits the in vitro conversion of thyroxine to triiodothyronine in rat brown adipose tissue. *Environm Contam Toxicol* 1997; 59: 164-70.
28. Pavia M, Jr, Paier B, Hagemüller K, Zaninovich AA. El cinc inhibe la conversión de tiroxina en triiodotironina en grasa parda *in vitro*. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59: 265-8.
29. Pavia MA, Jr, Paier B, Noli MI, Hagemüller K, Zaninovich AA. Evidence suggesting that cadmium induces a nonthyroidal illness syndrome in the rat. *J Endocrinol* 1997; 154: 113-7.
30. Paier B, Hagemüller K, Noli MI, Stiegler C, Zaninovich AA. Changes induced by cadmium administration on thyroxine deiodination and sulfhydryl groups in rat liver. *J Endocrinol* 1993; 138: 219-24.
31. Gonzalez Pondal M, Paier B, Noli MI, *et al.* Changes induced by zinc on thyroxine deiodination by rat liver in vivo and in vitro. *Acta Physiol Pharmacol et Ther Latinoam* 1995; 45: 34-41.
32. Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 1993; 73: 79-118.
33. Boado RJ, Zaninovich AA. Inhibition of the response of thyrotropin to thyrotropin-releasing hormone by thyroxine in hypothyroid rats treated with iopanoic acid: evidence suggesting an intrinsic biological activity of thyroxine without prior conversion to 3,5,3'-triiodothyronine. *J Endocrinol* 1987; 113: 349-54.
34. Oppenheimer JH, Schwartz HL, Koerner D, Surks M. Limited binding capacity sites for L-triiodothyronine in rat liver nuclei, nuclear cytoplasmic interrelationship, binding constant and cross-reactivity with L-thyroxine. *J Clin Invest* 1974; 53: 768-77.
35. Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer?. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 329-34.
36. Boado RJ, Romeo HE, Chuluyan HE, Cagiao L, Cardinali DP, Zaninovich AA. Evidence suggesting that the sympathetic nervous system mediates thyroid depression in turpentine-induced nonthyroidal illness syndrome.

- Neuroendocrinology* 1991; 53:360-4.
37. Acheson JK, Burger AG. A study of the relationship between thermogenesis and thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 84-9.
  38. Grecco-Peroto R, Zaninetti D, Assimacopoulos-Jeannet F, Bobbioni E, Jeanrenaud B. Stimulatory effect of cold adaptation on glucose utilization by brown adipose tissue. Relationship with changes in the glucose transport system. *J Biol Chem* 1987; 262: 7732-6.
  39. Carneheim C, Nedergaard J, Cannon B. Cold-induced  $\beta$ -adrenergic recruitment of lipoprotein lipase in brown fat is due to increased transcription. *Am J Physiol* 1988; 254: E155-61.
  40. Hsieh ACL, Carlson LD. Role of thyroid metabolic response to low temperature. *Amer J Physiol* 1957; 188: 40-4.
  41. Rebagliati I, Raices M, Ricci C, Zaninovich AA. La termogénesis en grasa parda expuesta al frío en forma crónica no requiere hormona tiroidea. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 735 (resumen).
  42. Park IRA, Mount DB, Himms-Hagen J. Role of T3 in thermogenic and trophic responses of brown adipose tissue to cold. *Amer J Physiol* 1989; 257: E81-7.
  43. Reiter RK, Klaus S, Ebbinghaus C, et al. Inhibition of 5'-deiodination of thyroxine suppresses the cold-induced increase in brown adipose tissue messenger ribonuclei acid for mitochondrial uncoupling protein without influencing lipoprotein lipase activity. *Endocrinology* 1990; 2550-4.
  44. Galton V, Nisula BD. Thyroxine metabolism and thyroid function in the cold-adapted rat. *Endocrinology* 1969; 85: 79-86.
  45. Freaque HC, Oppenheimer JH. Thermogenesis and thyroid function. *Annu Rev Nutr* 1995; 15: 263-91.
  46. Bilezikian JP, Loeb JN. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. *Endocr Rev* 1983; 378-87.
  47. Rubio A, Raasmaja A, Silva JE. Thyroid hormone and norepinephrine signaling in brown adipose tissue. II. Differential effects of thyroid hormones on  $\beta$ 3-adrenergic receptors in brown and white adipose tissue. *Endocrinology* 1995; 136: 3277-84.
  48. Himms-Hagen J. Brown adipose tissue thermogenesis: Role in thermoregulation, energy regulation and obesity. In: Schömbaum E, Lomax P (eds). *Thermoregulation: Physiology and Biochemistry* New York: Pergamon Press, 1990.
  49. Clapham JC, Arch JRS, Chapman H et al. Mice overexpressing human uncoupling protein-3 in skeletal muscle are hyperphagic and lean. *Nature* 2000; 406: 415-8.
  50. Lean M. Brown adipose tissue in humans. *Proc Nutr Soc* 1989; 48: 243-56.
  51. Bouillaud F, Villaroya F, Hentz E, Cassard AM, Ricquier D. Detection of brown adipose tissue uncoupling protein mRNA in adult patients by a human genomic probe. *Clin Sci* 1988; 75: 21-7.

- - - -

Saber jugar de la verdad. Es peligrosa, pero el hombre de bien, no puede dejar de decirla: ahí es menester el artificio, los discretos Médicos del ánimo inventaron el modo de endulzarla, que cuando todo es desengaño, es la quintaesencia de lo amargo. El buen modo se vale aquí de su destreza, con una mínima verdad lisonjea uno y aporrea otro; hace de hablar a los presentes en los pasados. Con el buen Entendedor basta brujular; y cuando nada bastare entra el caso de enmudecer. Los Príncipes no se han de curar con cosas amargas, para eso es el arte de dorar los desengaños.

Baltasar Gracián (1601-1658)

*Oráculo manual y arte de prudencia* (1647). Reimpresión facsimilar de la edición príncipe de Huesca por Jorge M. Furt, Buenos Aires: Coni, 1958, aforismo 210.