

**CAIO JORDÃO TEIXEIRA**

**GONADECTOMIA E DHEA: EFEITOS METABÓLICOS EM RATAS  
ADULTAS ALIMENTADAS COM DIETA HIPERLIPÍDICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Fisiologia Humana

Orientadora: Profa. Dra. Carla Roberta de Oliveira Carvalho

Versão original

São Paulo  
2014

## RESUMO

Teixeira CJ. Gonadectomia e DHEA: efeitos metabólicos em ratas adultas alimentadas com dieta hiperlipídica. [Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2014.

A privação dos hormônios sexuais em fêmeas, natural ou induzida, contribui para o aparecimento de diversos distúrbios metabólicos e endócrinos, como resistência à insulina, intolerância à glicose e diabetes, além de doenças cardiovasculares, devido, em parte, à perda do efeito protetor dos estrógenos. Deidroepiandrosterona (DHEA) e sua forma sulfatada (DHEAS) são os esteróides mais abundante em humanos, produzidos principalmente pela córtex das adrenais, convertidos a andrógenos e estrógenos em tecidos periféricos por enzimas esteroidogênicas tecido-específicas. Nesse estudo foi avaliado o impacto da suplementação com DHEA sobre a adiposidade e homeostase glicêmica. Ratas sham-operadas ou ooforectomizadas foram alimentadas com dieta hiperlipídica ao longo de 12 semanas e tratadas com veículo (óleo mineral) ou DHEA (10 mg/kg de peso corporal, sc) por 21 dias finais. A castração promoveu aumento no peso corporal em cerca de 30% em relação às ratas controles. Isso foi refletido em maior adiposidade nos coxins (subcutâneo, periuterino e retroperitoneal), índice de massa corporal e índice de Lee. Além disso, ratas ovariectomizadas apresentaram aumento no consumo de ração e ingestão energética e diminuição da ingestão hídrica em 10% e 40%, respectivamente, em referência aos animais intactos, e o uso do DHEA induziu um acréscimo em torno de 15% sobre o consumo alimentar e ingestão energética, além de reduzir a ingestão hídrica no grupo SHAM+DHEA. Ainda, ooforectomia induziu resistência à insulina e intolerância à glicose nos animais, e a administração de DHEA diminuiu a sensibilidade à insulina em aproximadamente 10% em relação às ratas que receberam veículo, sendo esse efeito mais expressivo no grupo OVX+DHEA. Quanto às dosagens bioquímicas, a remoção dos ovários levou a redução nos níveis plasmáticos de DHEA, estradiol, VLDL-c e triacilglicerol, albumina, uréia e creatinina, e o tratamento com DHEA elevou os níveis de DHEA nos grupos SHAM+DHEA e OVX+DHEA, indicando a eficiência do tratamento, além de restaurar parcialmente a concentração de estradiol no grupo OVX+DHEA e reduzir os níveis de creatinina, sendo esse efeito mais evidente no grupo SHAM+DHEA. E por fim, a castração também promoveu algumas alterações tecido-específicas nas etapas iniciais da via de sinalização de insulina em referência as ratas controles. No fígado, foi detectado redução da expressão proteica da AKT1/2/3 e aumento do grau de fosforilação em serina 307 do IRS1. No músculo, foi observada diminuição da expressão proteica do IR, IRS1 e redução do estado de fosforilação em tirosina da pp185 (IRS1/2). No coração, houve diminuição da expressão proteica do IRS1 e da PI3K, além da redução do grau de fosforilação em tirosina dos grupos SHAM+DHEA, OVX e OVX+DHEA. Deste modo, nossos achados indicam que a castração contribuiu com o aparecimento da resistência à insulina e intolerância à glicose promovida pela obesidade, e neste modelo, o tratamento com DHEA não exerceu efeitos benéficos, mas sim, reduziu a sensibilidade à insulina nos animais.

**Palavras-chave:** Castração. Ovariectomia. Menopausa. Obesidade. Resistência à insulina. Deidroepiandrosterona.

## ABSTRACT

Teixeira CJ. Gonadectomy and DHEA: metabolic effects in adult female rats fed with high-fat diet. [Masters thesis (Human Physiology)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2014.

Deprivation of sex hormones in females, natural or induced, contributes to the emergence of several metabolic and endocrine disorders, such as insulin resistance, glucose intolerance and diabetes, other than cardiovascular disease, due, in part, to the loss of the protective effect of estrogens. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfated form (DHEAS) are the most abundant steroid in humans, produced mainly by the adrenal cortex, converted to androgens and estrogens in peripheral tissues by tissue-specific steroidogenic enzymes. In this study the effect of castration and DHEA supplementation on adiposity and glucose homeostasis was evaluated. Rats sham-operated or ovariectomized were fed with a high-fat diet during 12 weeks and treated with vehicle (mineral oil) or DHEA (10 mg/kg of body weight, sc) for 21 days before the experiment. Castration promoted an increase in body weight of about 30% compared to control rats. This was reflected in greater adipose tissue in subcutaneous, retroperitoneal and periuterine, body mass index and index Lee. Moreover, ovariectomized rats showed an increase in food intake and energy intake and decrease in water intake by 10% and 40%, respectively, comparing to intact animals, and the use of DHEA induced an increase of around 15% on food consumption and energy intake, while reducing the water intake in SHAM+DHEA group. Additionally, ovariectomy induced insulin resistance and glucose intolerance in animals, and administration of DHEA decreased insulin sensitivity by approximately 10% compared to rats that received vehicle, this effect was more significant in OVX+DHEA group. Regarding biochemical levels, ovary removal decreased plasma levels of DHEA, estradiol, VLDL-c and triacylglycerol, albumin, urea and creatinine, and treatment with DHEA increased DHEA levels in SHAM+DHEA and OVX+DHEA groups, indicating efficiency of the treatment, and partially restore the concentration of estradiol in the OVX+ DHEA group and lower creatinine levels, and this effect is more evident in SHAM+DHEA. Finally, ovariectomy also promoted certain tissue-specific changes in the initial stages of the insulin signaling pathway when compared to the control rats. In the liver, protein expression reduction of AKT1/2/3 and increasing of IRS1 (Ser307) phosphorylation status was detected. In the muscle, decrease of IR, IRS1 protein expression and reduction of pp185 (IRS1/2) tyrosine phosphorylation status was observed. In the heart, there was a decrease of IRS1 and PI3K protein expression, besides reduction of the tyrosine phosphorylation status in the SHAM+DHEA, OVX and OVX + DHEA groups. Thus, our findings indicate that castration contributed to onset of insulin resistance and glucose intolerance promoted by obesity, and in this model, the treatment with DHEA did not generate beneficial effects, but impaired insulin sensitivity in animals.

**Keywords:** Castration. Ovariectomy. Menopause. Obesity. Insulin resistance. Dehydroepiandrosterone.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Importância dos estrógenos e menopausa

A menopausa é uma condição natural experimentada por todas as mulheres entre 48 e 55 anos, com média de idade de 51 anos (Barbo, 1998). A perda da função ovariana, fisiológica ou induzida, contribui para o aparecimento de diversos distúrbios metabólicos e endócrinos, como aumento do peso corporal, resistência à insulina, intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2, além de doenças cardiovasculares, devido em parte, à perda do efeito protetor dos estrógenos (Polotsky, Polotsky, 2010).

Ao longo dos anos, a sociedade moderna tem passado por grandes mudanças no estilo alimentar, consumindo dietas cada vez menos saudáveis e ricas em gorduras (Satia-Abouta et al., 2002). A ingestão de alimentos aumentada associada à diminuição do gasto energético em decorrência ao sedentarismo disparou a prevalência da obesidade, que agora é considerada uma epidemia global (James, 2008; Wild et al., 2004; World Health Organization, 2000). Dados da Organização Mundial de Saúde mostraram que a incidência de obesidade pelo mundo duplicou desde a década de 1980, sendo que em 2008, mais de 1,4 bilhões de adultos acima de 20 anos estavam acima do peso, e destes, mais de 200 milhões de homens e quase 300 milhões de mulheres eram obesos (WHO, 2012). No Brasil, o Ministério da Saúde publicou em 2012 que aproximadamente 50% da população acima de 18 anos estavam acima do peso ideal, sendo que dentro deste percentual 54% eram homens e 48% foram mulheres. Nesse contexto, o desenvolvimento da obesidade é acelerado após a menopausa tanto em humanos (Bagnoli et al., 2014; Krishnan et al., 2014; Lovejoy et al., 2008), quanto em modelos experimentais (Camporez et al., 2013, 2011; Veras et al., 2014), confirmando o importante papel dos hormônios sexuais no controle do peso corporal.

Estrógenos são hormônios esteróides que regulam crescimento, diferenciação e função em uma ampla gama de tecidos-alvo no corpo humano. O estrógeno mais potente e dominante em seres humanos é  $17\beta$ -estradiol (E2), todavia níveis mais baixos de estrona (E1) e estriol (E3) também são encontrados (Björnström, Sjöberg, 2005). Os efeitos biológicos desses hormônios são mediados através dos receptores clássicos de estrógenos (ERs), ER $\alpha$  e ER $\beta$  (também conhecidos como ESR1 e

ESR2, respectivamente), que são membros de uma grande superfamília de receptores nucleares, regulando processos de transcrição gênica (Björnström, Sjöberg, 2005; Konigame et al., 2011; Lucas et al., 2011; Royer et al., 2012). Além disso, recentemente foi descoberto um receptor não clássico de membrana acoplado a uma proteína G (GPR30), também conhecido como GPER, que parece exercer uma resposta estrogênica independente dos receptores intracelulares para o estrogênio (Filardo et al., 2000; Filardo, Thomas, 2012, 2005).

O E2 regula vários aspectos da homeostase energética, através de ações periféricas e mecanismos centrais. Diversos estudos demonstram que o estradiol modula a ingestão alimentar e acúmulo de gordura aumentando o gasto energético por meio de ações diretas no hipotálamo e cérebro posterior (ponte e bulbo) (Asarian, Geary, 2007; Musatov et al., 2007; Santollo et al., 2011; Thammacharoen et al., 2008). Os efeitos do estradiol no hipotálamo são mediados via ER $\alpha$ , pelo fato de que esta isoforma é altamente expressa nessa região (Roepke, 2009). Além disso, a literatura mostra que camundongos que tiveram a deleção do ER $\alpha$  em neurônios do núcleo ventromedial do hipotálamo (Mamounis et al., 2014), ou animais knockout para ER $\alpha$  (Heine et al., 2000), apresentam redução no gasto energético quando comparados aos animais normais, que é uma das primeiras causas de obesidade.

Outro efeito importante dos estrógenos está relacionado à distribuição da gordura corporal. Estudos demonstram que o estradiol promove o acúmulo de gordura subcutânea (Krotkiewski et al., 1983), e a perda estrogênica pela menopausa é associada com o acúmulo de gordura visceral (Lee et al., 2009; Poehlman et al., 1995), uma vez que o E2 estimula a atividade da lipase lipoprotéica em adipócitos femorais e lipólise em adipócitos abdominais (Rebuffe-Scrive et al., 1986). De acordo com Lovejoy et al. (2008), o aumento da adiposidade observado em mulheres na menopausa poderia ser explicado por redução no gasto energético, acompanhado de menor atividade física espontânea e menor oxidação de gordura. Por outro lado, alguns estudos demonstraram que animais ovariectomizados e que receberam a suplementação estrogênica tiveram redução do ganho de peso (Camporez et al., 2013; Roesch, 2006).

Dentre os distúrbios metabólicos associados à obesidade destaca-se a síndrome metabólica, que está correlacionada com alguns fatores de risco, como aumento da adiposidade intra-abdominal, dislipidemia, intolerância a glicose, e

hipertensão, sendo um problema de saúde altamente prevalente nas últimas décadas (Bentley-Lewis et al., 2007; Després, 1993; Reaven, 2005). A síndrome metabólica leva a um maior risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e aumenta a morbidade e mortalidade cardiovascular, e em mulheres na pós-menopausa, a incidência de doenças cardiovasculares é muito maior do que em homens de mesma idade ou mulheres na pré-menopausa (Kaaja, 2008).

A resistência à insulina é uma marca bem conhecida da síndrome metabólica, que por sua vez, é um importante mecanismo fisiopatológico do DM2 (Gregor, Hotamisligil, 2011; Harcourt et al., 2013). Em muitos casos, está associada a uma complexa rede de vias de sinalização, incluindo redução da fosforilação em tirosina do IR e seus substratos (IRS1/2), bem como redução da fosforilação em serina da AKT nos tecidos-alvos da insulina (Boura-Halfon, Zick, 2009; Hotamisligil et al., 1996; Veras et al., 2014). Em situações de obesidade, há uma elevação nos níveis de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que podem ativar diversas serinas quinases (JNK e IKK $\beta$ ). Estas serinas estimulam a fosforilação em serina do IRS1, que inibem a ação da insulina (Aguirre et al., 2003; Gao et al., 2002; Hirosumi et al., 2002; Hotamisligil et al., 1996; Lee et al., 2003). Nesse contexto, uma alternativa para a avaliação da resistência à insulina poderia ser a fosforilação do IRS1 em resíduos serina 307 em roedores ou serina 312 em humanos (Bandyopadhyay et al., 2005; Gao et al., 2002).

Tem sido demonstrado que a menopausa, independente da idade, é um fator de risco para o aumento dos níveis plasmáticos da glicose de jejum em mulheres não diabéticas (Otsuki et al., 2007). Ademais, vários estudos demonstram que a resistência à insulina aumenta em mulheres na pós-menopausa (Bonora et al., 2000; Goyal et al., 2013; Krishnan et al., 2014; Llana et al., 2010; Rasgon et al., 2014). De acordo com a literatura, mulheres que fizeram a terapia de reposição hormonal com estrogênio e progestágenos apresentaram diminuição nos valores de insulina plasmática (Saraç et al., 2009) e melhora na sensibilidade à insulina (Margolis et al., 2004; Saraç et al., 2009). Em modelos experimentais, a castração também reduz a sensibilidade à insulina nos animais, e a suplementação com estradiol é capaz de reverter tais efeitos (Abbas, Elsamanoudy, 2011; Camporez et al., 2013; Riant et al., 2009; Stubbins, et al., 2012), indicando um importante efeito dos estrógenos no metabolismo da glicose. Todavia, é importante salientar que embora a terapia de reposição hormonal com estradiol apresente efeitos favoráveis a alguns aspectos

metabólicos, ela pode aumentar a incidência de câncer de mama, câncer endometrial, câncer colorretal, tromboembolismo venoso e acidente vascular cerebral (Chlebowski et al., 2010; Prentice et al., 2009). Nesse sentido, a busca por tratamentos alternativos para o alívio dos sintomas provocados pela menopausa, ao invés da reposição clássica com estrogênios, deve ser investigada.

## **1.2 Deidroepiandrosterona (DHEA)**

Deidroepiandrosterona (DHEA) e seu éster sulfatado (DHEAS) são os principais hormônios esteróides circulantes produzidos abundantemente pela córtex das glândulas suprarrenais em humanos (Jacob et al., 2008). A síntese desse hormônio é baixa ou quase nula nos mamíferos, exceto nos primatas (Cutler et al., 1978). Alguns humanos e outros primatas são os únicos entre as espécies animais que possuem suprarrenais que secretam grandes quantidades de precursor inativo do DHEA, o DHEAS e a androstenediona (4-diona), que são biotransformados em andrógenos e estrógenos potentes nos tecidos periféricos (Labrie et al., 1998). No entanto, tem sido demonstrado que alguns tecidos, como o cérebro, fígado e ovários também podem produzir DHEA tanto em humanos quanto em roedores (Baulieu, 1998; Grasfeder et al., 2009; Mellon et al., 2001).

Ao nascimento, as concentrações plasmáticas de DHEA estão elevadas, e os níveis deste esteróide vão diminuindo gradativamente até o primeiro ano de vida e continuam baixos até a adrenarca, por volta de 6 a 8 anos. A diminuição da concentração de DHEA está relacionada com a involução da zona fetal da córtex das suprarrenais e a substituição pela córtex definitiva, que inicialmente sintetiza pouco DHEA (De Peretti, Forest, 1976).

O aumento nas concentrações circulantes de DHEA e DHEAS são características bioquímicas da adrenarca, e ocorre antes do aumento de estrógenos ou andrógenos associados com a puberdade (Ducharme et al., 1976; Smith et al., 1975). As concentrações séricas de DHEAS continuam a subir, e um pico ocorre na segunda década de vida, atingindo seus valores máximos, com níveis maiores em homens do que em mulheres (Migeon et al., 1957; Orentreich et al., 1984; Smith et al., 1975). A partir da quarta década de vida, os níveis de DHEA começam a declinar novamente, chegando a concentrações mínimas por volta dos 80 anos de idade (Bélanger et al., 1994; Genazzani et al., 2007; Orentreich et al., 1984).

Estima-se que mais de 40% do total de andrógenos nos homens e acima de 90% de estrógeno em mulheres na pós-menopáusia são derivados da conversão periférica de DHEA e DHEAS (Labrie et al., 1995). A diminuição da síntese de DHEA pelas suprarrenais durante o envelhecimento, aproximadamente 80%, resulta na redução expressiva da formação de andrógenos e estrógenos por tecidos-específicos na periferia (Labrie et al., 1995), implicando em diversas patologias, como doença cardiovascular (Barrett-Connor et al., 1986), obesidade (Nestler et al., 1988), resistência à insulina (Schriock et al., 1988), câncer (Labrie et al., 2003) e depressão e redução da sensação de bem estar (Schmidt et al., 2005). Logo, vários estudos têm focado nos efeitos do DHEA sobre a resistência à insulina, obesidade e doenças cardiovasculares.

Em seres humanos, foi observado que baixas concentrações plasmáticas de DHEA e DHEAS estão relacionadas com excesso de peso e obesidade, pelo aumento da adiposidade (De Pergola et al., 1996; Tchernof et al., 1995). Por outro lado, a suplementação com DHEA em pacientes idosos anos apresentou efeitos benéficos, reduzindo a gordura visceral e subcutânea, além de melhorar a sensibilidade à insulina (Lasco et al., 2001; Villareal, Holloszy, 2004), embora Mortolla e Yen (1990) demonstrarem que o uso do DHEA em doses suprafisiológicas aumentou a resistência à insulina em mulheres na menopausa.

Efeitos positivos também foram observados quanto ao uso do DHEA em modelos animais. Roedores alimentados com dieta hiperlipídica tiveram aumento da adiposidade e resistência à insulina, e o tratamento com DHEA reduziu o acúmulo de gordura visceral e reverteu o desenvolvimento da resistência à insulina (Hansen et al., 1997; Mohan et al., 1990). Além disso, vários outros estudos publicados por nosso laboratório demonstraram que o tratamento com DHEA induziu melhora na sensibilidade à insulina por modular a via PI3K/AKT, aumentando a o grau fosforilação da AKT em resíduos serina (Campbel et al., 2004; Medina et al., 2006; Veras et al., 2014). Kimura et al. (1998) sugeriram que um mecanismo pelo qual o DHEA melhora a resistência à insulina é pela diminuição dos níveis de TNF- $\alpha$ , que apresenta-se elevado em situações de obesidade, uma vez que essa citocina pode ativar serinas quinases, como JNK e IKK $\beta$ , e impedir a fosforilação do IRS1 em tirosina, prejudicando a ação da insulina dos tecidos-alvos.



### 1.3 Considerações finais

Em suma, diversos trabalhos reportam uma gama de efeitos deletérios relacionados à perda da função ovariana. DHEA e sua forma sulfatada (DHEAS), produzidos pelas suprarrenais, são os esteróides mais abundantes na circulação dos humanos, e podem ser biotransformados em esteróides sexuais em tecidos-específicos. Há décadas em países como Estados Unidos, França, Bélgica, Suíça e outros na Europa o DHEA tem sido vendido como um suplemento alimentar. Na literatura é possível encontrarmos estudos que apontam efeitos benéficos como a redução da obesidade, melhora da sensibilidade à insulina e redução do risco de doenças cardiovasculares, tanto em humanos quanto em modelos animais (Hansen et al., 1997; Lasco et al., 2001; Medina et al., 2006; Veras et al., 2014; Villareal, Holloszy, 2004), além de suprimir a proliferação de células cancerígenas na mama (López-Marure et al., 2011).

É importante salientar que embora a terapia de reposição hormonal clássica com estradiol apresente efeitos favoráveis a alguns aspectos metabólicos, ela pode aumentar a incidência de câncer de mama, câncer endometrial, câncer colorretal, tromboembolismo venoso e acidente vascular cerebral (Chlebowski et al., 2010; Prentice et al., 2009). Diante da necessidade crescente de ampliar o arsenal terapêutico para o controle dessas mesmas condições que afetam a saúde mulheres à medida que envelhecem, a busca dentro do conjunto de drogas e/ou suplementos alimentares testados pelo uso prolongado é uma opção que deve ser estudada.

## **6 CONCLUSÃO**

Esse estudo confirma que a ooforectomia bilateral levou ao aumento da massa corporal e obesidade, resultando no aparecimento do quadro de resistência à insulina e intolerância à glicose, além de promover alterações tecido-específicas nas etapas iniciais da via de sinalização de insulina. Ademais, o tratamento com DHEA piorou a sensibilidade à insulina, além de induzir maior ingestão calórica nesses animais.

Tomados em conjuntos, nossos resultados sugerem que suplementação com DHEA não é benéfica em todos os modelos, uma vez que o uso desse esteroide pareceu induzir um estado androgênico nos animais, cujos efeitos foram refletidos sobre os parâmetros endócrinos e metabólicos.

## REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

- Abadie JM, Wright B, Correa G, Browne ES, Porter JR, Svec F. Effect of dehydroepiandrosterone on neurotransmitter levels and appetite regulation of the obese Zucker rat. *The Obesity Research Program. Diabetes*. 1993 May;42(5):662-9.
- Abbas AM, Elsamanoudy AZ. Effects of 17 $\beta$ -estradiol and antioxidant administration on oxidative stress and insulin resistance in ovariectomized rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2011 Jul;89(7):497-504.
- Aguirre V, Werner ED, Giraud J, Lee YH, Shoelson SE, White MF. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J Biol Chem*. 2002 Jan 11;277(2):1531-7.
- Akamine EH, Marçal AC, Camporez JP, Hoshida MS, Caperuto LC, Bevilacqua E, et al. Obesity induced by high-fat diet promotes insulin resistance in the ovary. *J Endocrinol*. 2010 Jul;206(1):65-74.
- Aldridge GM, Podrebarac DM, Greenough WT, Weiler IJ. The use of total protein stains as loading controls: an alternative to high-abundance single-protein controls in semi-quantitative immunoblotting. *J Neurosci Methods*. 2008 Jul 30;172(2):250-4.
- Almeida FN, Veras KM, Camporez JP, Felitti V, Chimin P, Carvalho CRO. Dehydroepiandrosterone Increases Pancreatic Duodenal Homeobox-1 (PDX-1) and Reduces Cleaved Caspase-3 Protein Expression in Insulin-Secreting INS-1E Cells. *Research in Endocrinology*. 2013;2013:1-8.
- Ambrose RT, Ketchum DF, Smith JW. Creatinine determined by "high-performance" liquid chromatography. *Clin Chem*. 1983 Feb;29(2):256-9.
- Asarian L, Geary N. Cyclic estradiol treatment normalizes body weight and restores physiological patterns of spontaneous feeding and sexual receptivity in ovariectomized rats. *Horm Behav*. 2002 Dec;42(4):461-71.
- Asarian L, Geary N. Estradiol enhances cholecystokinin-dependent lipid-induced satiation and activates estrogen receptor-alpha-expressing cells in the nucleus tractus solitarius of ovariectomized rats. *Endocrinology*. 2007 Dec;148(12):5656-66.
- Asarian L, Geary N. Modulation of appetite by gonadal steroid hormones. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006 Jul 29;361(1471):1251-63.
- Atanasovska E, Tasic V, Slaninka-Miceska M, Alabakovska S, Zafirov D, Kostova E, et al. Six week follow-up of metabolic effects induced by a high-fat diet and streptozotocin in a rodent model of type 2 diabetes mellitus. *Prilozi*. 2014;35(1):169-79.

---

<sup>1</sup>De acordo com:

International Committee of Medical Journal Editors. [Internet]. Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journal: sample references. [updated 2011 Jul 15]. Available from: <http://www.icmje.org>

Bagnoli VR, Fonseca AM, Arie WM, Das Neves EM, Azevedo RS, Sorpreso IC, et al. Metabolic disorder and obesity in 5027 Brazilian postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Jun 5:1-4. [Epub ahead of print]

Bandyopadhyay GK, Yu JG, Ofrecio J, Olefsky JM. Increased p85/55/50 expression and decreased phosphatidylinositol 3-kinase activity in insulin-resistant human skeletal muscle. *Diabetes*. 2005 Aug;54(8):2351-9.

Barbo DM. Menopause. In: Wallis LA, Kasper AS, Reader GG, et al., eds. *Textbook of women's health*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998:721.

Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1986 Dec 11;315(24):1519-24.

Baulieu EE. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology*. 1998 Nov;23(8):963-87.

Bélanger A, Candas B, Dupont A, Cusan L, Diamond P, Gomez JL, et al. Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40- to 80-year-old men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Oct;79(4):1086-90.

Bentley-Lewis R, Koruda K, Seely EW. The metabolic syndrome in women. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007 Oct;3(10):696-704.

Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2005 May 13;96(9):939-49.

Bernardis LL. Prediction of carcass fat, water and lean body mass from Lee's "nutritive ratio" in rats with hypothalamic obesity. *Experientia*. 1970;26(7):789-90.

Björnström L, Sjöberg M. Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. *Mol Endocrinol*. 2005 Apr;19(4):833-42.

Blaustein JD, Wade GN. Ovarian influences on the meal patterns of female rats. *Physiol Behav*. 1976 Aug;17(2):201-8.

Bojic LA, Telford DE, Fullerton MD, Ford RJ, Sutherland BG, Edwards JY, et al. PPAR $\delta$  activation attenuates hepatic steatosis in Ldlr $^{-/-}$  mice by enhanced fat oxidation, reduced lipogenesis and improved insulin sensitivity. *J Lipid Res*. 2014 May 26. [Epub ahead of print]

Bonora E, Moghetti P, Zancanaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciatori V, Corgnati A, Muggeo M. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989 Feb;68(2):374-8.

Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000 Jan;23(1):57-63.

Boura-Halfon S, Zick Y. Phosphorylation of IRS proteins, insulin action, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 Apr;296(4):E581-91.

Brown LM, Clegg DJ. Central effects of estradiol in the regulation of food intake, body weight, and adiposity. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 Oct;122(1-3):65-73.

Bulló M, García-Lorda P, Megias I, Salas-Salvadó J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res.* 2003 Apr;11(4):525-31.

Campbell CS, Caperuto LC, Hirata AE, Araujo EP, Velloso LA, Saad MJ, et al. The phosphatidylinositol/AKT/atypical PKC pathway is involved in the improved insulin sensitivity by DHEA in muscle and liver of rats in vivo. *Life Sci.* 2004 Nov 19;76(1):57-70.

Camporez JP, Akamine EH, Davel AP, Franci CR, Rossoni LV, Carvalho CR. Dehydroepiandrosterone protects against oxidative stress-induced endothelial dysfunction in ovariectomized rats. *J Physiol.* 2011 May 15;589(Pt 10):2585-96.

Camporez JP, Jornayvaz FR, Lee HY, Kanda S, Guigni BA, Kahn M, et al. Cellular mechanism by which estradiol protects female ovariectomized mice from high-fat diet-induced hepatic and muscle insulin resistance. *Endocrinology.* 2013 Mar;154(3):1021-8

Casson PR, Santoro N, Elkind-Hirsch K, Carson SA, Hornsby PJ, Abraham G, et al. Postmenopausal dehydroepiandrosterone administration increases free insulin-like growth factor-I and decreases high-density lipoprotein: a six-month trial. *Fertil Steril.* 1998 Jul;70(1):107-10.

Catalina F, Kumar V, Milewich L, Bennett M. Food restriction-like effects of dehydroepiandrosterone: decreased lymphocyte numbers and functions with increased apoptosis. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1999 Sep;221(4):326-35.

Catalina F, Speciale SG, Kumar V, Milewich L, Bennett M. Food restriction-like effects of dietary dehydroepiandrosterone. Hypothalamic neurotransmitters and metabolites in male C57BL/6 and (C57BL/6 x DBA/2)F1 mice. *Exp Biol Med (Maywood).* 2001 Mar;226(3):208-15.

Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA.* 2010 Oct 20;304(15):1684-92.

Cintra DE, Ropelle ER, Moraes JC, Pauli JR, Morari J, Souza CT, et al. Unsaturated fatty acids revert diet-induced hypothalamic inflammation in obesity. *PLoS One.* 2012;7(1):e30571.

Cohen JC, Hickman R. Insulin resistance and diminished glucose tolerance in powerlifters ingesting anabolic steroids. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987 May;64(5):960-3.

Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 2000 Nov 15;152(10):950-64.

Cutler GB Jr, Glenn M, Bush M, Hodgen GD, Graham CE, Loriaux DL. Adrenarche: a survey of rodents, domestic animals, and primates. *Endocrinology*. 1978 Dec;103(6):2112-8.

Davis SR, Panjari M, Stanczyk FZ. Clinical review: DHEA replacement for postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun;96(6):1642-53.

Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul;90(7):3847-53.

De Peretti E, Forest MG. Unconjugated dehydroepiandrosterone plasma levels in normal subjects from birth to adolescence in human: the use of a sensitive radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976 Nov;43(5):982-91.

De Pergola G, Zamboni M, Sciaraffia M, Turcato E, Pannacciulli N, Armellini F, et al. Body fat accumulation is possibly responsible for lower dehydroepiandrosterone circulating levels in premenopausal obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996 Dec;20(12):1105-10.

Després JP. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition*. 1993 Sep-Oct;9(5):452-9.

Diniz YS, Faine LA, Galhardi CM, Rodrigues HG, Ebaid GX, Burneiko RC, et al. Monosodium glutamate in standard and high-fiber diets: metabolic syndrome and oxidative stress in rats. *Nutrition*. 2005 Jun;21(6):749-55.

Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial*. 2004 Nov-Dec;17(6):432-7.

Dong XC, Capps KD, Guo S, Li Y, Kollipara R, DePinho RA, et al. Inactivation of hepatic Foxo1 by insulin signaling is required for adaptive nutrient homeostasis and endocrine growth regulation. *Cell Metab*. 2008 Jul;8(1):65-76.

Drewett RF. Oestrous and dioestrous components of the ovarian inhibition on hunger in the rat. *Anim Behav*. 1973 Nov;21(4):772-80.

Drewett RF. Sexual behaviour and sexual motivation in the female rat. *Nature*. 1973 Apr 13;242(5398):476-7.

Ducharme JR, Forest MG, De Peretti E, Sempé M, Collu R, Bertrand J. Plasma adrenal and gonadal sex steroids in human pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976 Mar;42(3):468-76.

Eckel LA, Houtt TA, Geary N. Spontaneous meal patterns in female rats with and without access to running wheels. *Physiol Behav*. 2000 Aug-Sep;70(3-4):397-405.

El Kihel L. Oxidative metabolism of dehydroepiandrosterone (DHEA) and biologically active oxygenated metabolites of DHEA and epiandrosterone (EpiA) - recent reports. *Steroids*. 2012 Jan;77(1-2):10-26.

Engdahl C, Lagerquist MK, Stubelius A, Andersson A, Studer E, Ohlsson C, et al. Role of androgen and estrogen receptors for the action of dehydroepiandrosterone (DHEA). *Endocrinology*. 2014 Mar;155(3):889-96.

- Filardo EJ, Quinn JA, Bland KI, Frackelton AR Jr. Estrogen-induced activation of Erk-1 and Erk-2 requires the G protein-coupled receptor homolog, GPR30, and occurs via trans-activation of the epidermal growth factor receptor through release of HB-EGF. *Mol Endocrinol*. 2000 Oct;14(10):1649-60.
- Filardo EJ, Thomas P. GPR30: a seven-transmembrane-spanning estrogen receptor that triggers EGF release. *Trends Endocrinol Metab*. 2005 Oct;16(8):362-7.
- Filardo EJ, Thomas P. Minireview: G Protein-Coupled Estrogen Receptor-1, GPER-1: Its Mechanism of Action and Role in Female Reproductive Cancer, Renal and Vascular Physiology. *Endocrinology*. 2012;153(7):1-10.
- Findlay AL, Fitzsimons JT, Kucharczyk J. Dependence of spontaneous and angiotensin-induced drinking in the rat upon the oestrous cycle and ovarian hormones. *J Endocrinol*. 1979 Aug;82(2):215-25.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun;18(6):499-502.
- Gao Z, Hwang D, Bataille F, Lefevre M, York D, Quon MJ, et al. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappa B kinase complex. *J Biol Chem*. 2002 Dec 13;277(50):48115-21.
- Geary N, Asarian L. Cyclic estradiol treatment normalizes body weight and test meal size in ovariectomized rats. *Physiol Behav*. 1999 Aug 1;67(1):141-7.
- Geary N. Estradiol, CCK and satiation. *Peptides*. 2001 Aug;22(8):1251-63.
- Genazzani AD, Lanzoni C, Genazzani AR. Might DHEA be considered a beneficial replacement therapy in the elderly? *Drugs Aging*. 2007;24(3):173-85.
- Gong EJ, Garrel D, Calloway DH. Menstrual cycle and voluntary food intake. *Am J Clin Nutr*. 1989 Feb;49(2):252-8.
- Goyal S, Baruah M, Devi R, Jain K. Study on relation of metabolic syndrome with menopause. *Indian J Clin Biochem*. 2013 Jan;28(1):55-60.
- Grasfeder LL, Gaillard S, Hammes SR, Ilkayeva O, Newgard CB, Hochberg RB, et al. Fasting-induced hepatic production of DHEA is regulated by PGC-1alpha, ERRalpha, and HNF4alpha. *Mol Endocrinol*. 2009 Aug;23(8):1171-82.
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415-45.
- Guo S, Copps KD, Dong X, Park S, Cheng Z, Poci A, et al. The Irs1 branch of the insulin signaling cascade plays a dominant role in hepatic nutrient homeostasis. *Mol Cell Biol*. 2009 Sep;29(18):5070-83.
- Guo S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *J Endocrinol*. 2014 Jan 8;220(2):T1-T23.

Hansen PA, Han DH, Nolte LA, Chen M, Holloszy JO. DHEA protects against visceral obesity and muscle insulin resistance in rats fed a high-fat diet. *Am J Physiol.* 1997;273(5):R1704-R1708.

Harcourt BE, Penfold SA, Forbes JM. Coming full circle in diabetes mellitus: from complications to initiation. *Nat Rev Endocrinol.* 2013 Feb;9(2):113-23.

Heine PA, Taylor JA, Iwamoto GA, Lubahn DB, Cooke PS. Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor- $\alpha$  knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(23):12729-12734.

Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature.* 2002 Nov 21;420(6913):333-6.

Hodis HN, Collins P, Mack WJ, Schierbeck LL. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric.* 2012 Jun;15(3):217-28.

Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- $\alpha$ - and obesity-induced insulin resistance. *Science.* 1996 Feb 2;271(5249):665-8.

Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2006 Feb 13;166(3):357-65.

Hsu HJ, Yen CH, Chen CK, Hsu KH, Hsiao CC, Lee CC, et al. Low plasma DHEA-S increases mortality risk among male hemodialysis patients. *Exp Gerontol.* 2012 Dec;47(12):950-7.

Huang TS, Chen YJ, Chou TY, Chen CY, Li HY, Huang BS, et al. Oestrogen-induced angiogenesis promotes adenomyosis by activating the Slug-VEGF axis in endometrial epithelial cells. *J Cell Mol Med.* 2014 Apr 24. [Epub ahead of print]

Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998 Aug 19;280(7):605-13.

Ishizuka T, Kajita K, Miura A, Ishizawa M, Kanoh Y, Itaya S, et al. DHEA improves glucose uptake via activations of protein kinase C and phosphatidylinositol 3-kinase. *Am J Physiol.* 1999 Jan;276(1 Pt 1):E196-204.

Ishizuka T, Miura A, Kajita K, Matsumoto M, Sugiyama C, Matsubara K, et al. Effect of dehydroepiandrosterone on insulin sensitivity in Otsuka Long-Evans Tokushima-fatty rats. *Acta Diabetol.* 2007 Dec;44(4):219-26.

Jacob MH, Janner Dda R, Belló-Klein A, Llesuy SF, Ribeiro MF. Dehydroepiandrosterone modulates antioxidant enzymes and Akt signaling in healthy Wistar rat hearts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008 Nov;112(1-3):138-44.

James WP. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med.* 2008 Apr;263(4):336-52.



Jones ME, Thorburn AW, Britt KL, et al. Aromatase-deficient (ArKO) mice have a phenotype of increased adiposity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(23):12735-12740.

Kaaja RJ. Metabolic syndrome and the menopause. *Menopause Int*. 2008 Mar;14(1):21-5.

Kakiya R, Shoji T, Hayashi T, Tatsumi-Shimomura N, Tsujimoto Y, Tabata T, et al. Decreased serum adrenal androgen dehydroepiandrosterone sulfate and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Oct;27(10):3915-22.

Kaygusuz I, Gumus II, Yuvaci HU, Kasapoglu B, Carlioglu A. Does hormone replacement therapy have beneficial effects on renal functions in menopausal women? *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Jun;285(6):1643-6.

Kim JY, Jo KJ, Kim OS, Kim BJ, Kang DW, Lee KH, et al. Parenteral 17beta-estradiol decreases fasting blood glucose levels in non-obese mice with short-term ovariectomy. *Life Sci*. 2010 Sep 11;87(11-12):358-66.

Kimura M, Tanaka SI, Yamada Y, Kiuchi Y, Yamakawa T, Sekihara H. Dehydroepiandrosterone decreases serum tumor necrosis factor-alpha and restores insulin sensitivity: independent effect from secondary weight reduction in genetically obese Zucker fatty rats. *Endocrinology*. 1998 Jul;139(7):3249-53.

Konigame VC, Siu ER, Royer C, Lucas TF, Porto CS, Abdalla FM. Estrogen receptors mediate rapid activation of phospholipase C pathway in the rat endometrium. *Steroids*. 2011 Dec 20;76(14):1582-9.

Koricanac G, Milosavljevic T, Stojiljkovic M, Zakula Z, Ribarac-Stepic N, Isenovic ER. Insulin signaling in the liver and uterus of ovariectomized rats treated with estradiol. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008 Jan;108(1-2):109-16.

Koricanac G, Milosavljevic T, Stojiljkovic M, Zakula Z, Tepavcevic S, Ribarac-Stepic N, et al. Impact of estradiol on insulin signaling in the rat heart. *Cell Biochem Funct*. 2009 Mar;27(2):102-10.

Krishnan S, Gustafson MB, Campbell C, Gaikwad NW, Keim NL. Association between circulating endogenous androgens and insulin sensitivity changes with exercise training in midlife women. *Menopause*. 2014 Feb 3. [Epub ahead of print]

Krotkiewski M, Björntorp P, Sjöström L, Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest*. 1983 Sep;72(3):1150-62.

Labrie F, Bélanger A, Luu-The V, Labrie C, Simard J, Cusan L, et al. DHEA and the intracrine formation of androgens and estrogens in peripheral target tissues: its role during aging. *Steroids*. 1998 May-Jun;63(5-6):322-8.

Labrie F, Bélanger A, Simard J, Van Luu-The, Labrie C. DHEA and peripheral androgen and estrogen formation: intracrinology. *Ann N Y Acad Sci*. 1995 Dec 29;774:16-28.

Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Bélanger A, Simard J, Lin SX, et al. Endocrine and intracrine sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles

of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocr Rev.* 2003 Apr;24(2):152-82.

Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*, 1970;15(5259):680-5.

Lafontan M, Berlan M. Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights? *Trends Pharmacol Sci.* 2003 Jun;24(6):276-83.

Lamb JE, Price CP. Creatinine, urea and uric acid. In: Burtis CA; Ashwood ER; Bruns DE. *Tietz: fundamentals of clinical chemistry.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 363-72.

Lasco A, Frisina N, Morabito N, Gaudio A, Morini E, Trifiletti A, et al. Metabolic effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. *Eur J Endocrinol.* 2001 Oct;145(4):457-61.

Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, Mitchell E, Woods NF, Wener MH, et al. Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;94(4):1104-10.

Lee YH, Giraud J, Davis RJ, White MF. c-Jun N-terminal kinase (JNK) mediates feedback inhibition of the insulin signaling cascade. *J Biol Chem.* 2003 Jan 31;278(5):2896-902.

Liu ML, Xu X, Rang WQ, Li YJ, Song HP. Influence of ovariectomy and 17beta-estradiol treatment on insulin sensitivity, lipid metabolism and post-ischemic cardiac function. *Int J Cardiol.* 2004 Dec;97(3):485-93.

Llaneza P, Gonzalez C, Fernandez-Iñarrea J, Alonso A, Diaz-Fernandez MJ, Arnott I, et al. Soy isoflavones, Mediterranean diet, and physical exercise in postmenopausal women with insulin resistance. *Menopause.* 2010 Mar;17(2):372-8.

Long JA, Evans HM. The estrous cycle in the rat and its associated phenomena. *Memories of University of California.* 1922;6:1-148.

López-Marure R, Contreras PG, Dillon JS. Effects of dehydroepiandrosterone on proliferation, migration, and death of breast cancer cells. *Eur J Pharmacol.* 2011 Jun 25;660(2-3):268-74.

Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(6):949-958.

Lucas TF, Pimenta MT, Pisolato R, Lazari MF, Porto CS. 17β-estradiol signaling and regulation of Sertoli cell function. *Spermatogenesis.* 2011 Oct;1(4):318-324.

Luchs A. Signal transduction: an overview on insulin. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2006;65(3): 157-164.

Lyons PM, Truswell AS, Mira M, Vizzard J, Abraham SF. Reduction of food intake in the ovulatory phase of the menstrual cycle. *Am J Clin Nutr.* 1989 Jun;49(6):1164-8.

Mamounis KJ, Yang JA, Yasrebi A, Roepke TA. Estrogen response element-independent signaling partially restores post-ovariectomy body weight gain but is not sufficient for 17 $\beta$ -estradiol's control of energy homeostasis. *Steroids*. 2014 Mar;81:88-98.

Mandl AM. The phases of the oestrous cycle in the adult white rat. *Journal of Experimental Biology*. 1951;28:576-584.

Marçal AC, Camporez JP, Lima-Salgado TM, Cintra DE, Akamine EH, Ribeiro LM, et al. Changes in food intake, metabolic parameters and insulin resistance are induced by an isoenergetic, medium-chain fatty acid diet and are associated with modifications in insulin signalling in isolated rat pancreatic islets. *Br J Nutr*. 2013 Jun 28;109(12):2154-65.

Marcondes FK, Bianchi FJ, Tanno AP. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. *Braz J Biol*. 2002 Nov;62(4A):609-14.

Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*. 2004 Jul;47(7):1175-87.

Matsui S, Yasui T, Keyama K, Tani A, Kato T, Uemura H, et al. High adiponectin level in late postmenopausal women with normal renal function. *Clin Chim Acta*. 2014 Mar 20;430:104-8.

Medina MC, Souza LC, Caperuto LC, Anê GF, Amanso AM, Teixeira VP, et al. Dehydroepiandrosterone increases beta-cell mass and improves the glucose-induced insulin secretion by pancreatic islets from aged rats. *FEBS Lett*. 2006 Jan 9;580(1):285-90.

Mellon SH, Griffin LD, Compagnone NA. Biosynthesis and action of neurosteroids. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001 Nov;37(1-3):3-12.

Migeon CJ, Keller AR, Lawrence B, Shepard TH 2nd. Dehydroepiandrosterone and androsterone levels in human plasma. effect of age and sex; day-to-day and diurnal variations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1957 Sep;17(9):1051-62.

Ministério da Saúde. Portal Brasil. Obesidade atinge mais da metade da população brasileira, aponta estudo. [acesso em: 2014 jun. 10]. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2013/08/obesidade-atinge-mais-da-metade-da-populacao-brasileira-aponta-estudo>.

Mohan PF, Ihnen JS, Levin BE, Cleary MP. Effects of dehydroepiandrosterone treatment in rats with diet-induced obesity. *J Nutr*. 1990 Sep;120(9):1103-14.

Mortola JF, Yen SS. The effects of oral dehydroepiandrosterone on endocrine-metabolic parameters in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 Sep;71(3):696-704.

Musatov S, Chen W, Pfaff DW, Mobbs CV, Yang XJ, Clegg DJ, et al. Silencing of estrogen receptor alpha in the ventromedial nucleus of hypothalamus leads to metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Feb 13;104(7):2501-6.

Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem*. 2006 Jan;52(1):5-18.

Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, Dhatariya K, Short KR, Nehra A, et al. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N Engl J Med*. 2006 Oct 19;355(16):1647-59.

Nascimento AF, Sugizaki MM, Leopoldo AS, Lima-Leopoldo AP, Nogueira CR, Novelli EL, et al. Misclassification probability as obese or lean in hypercaloric and normocaloric diet. *Biol Res*. 2008;41(3):253-9.

Navar D, Saulis D, Corll C, Svec F, Porter JR. Dehydroepiandrosterone (DHEA) blocks the increase in food intake caused by neuropeptide Y (NPY) in the Zucker rat. *Nutr Neurosci*. 2006 Oct-Dec;9(5-6):225-32.

Nestler JE, Barlascini CO, Clore JN, Blackard WG. Dehydroepiandrosterone reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Jan;66(1):57-61.

North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012 Mar;19(3):257-71.

Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984 Sep;59(3):551-5.

Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, Kochunov VG, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetes Care*. 2012 Apr;35(4):873-8.

Otsuki M, Kasayama S, Morita S, Asanuma N, Saito H, Mukai M, Koga M. Menopause, but not age, is an independent risk factor for fasting plasma glucose levels in nondiabetic women. *Menopause*. 2007 May-Jun;14(3 Pt 1):404-7.

Panjari M, Bell RJ, Jane F, Adams J, Morrow C, Davis SR. The safety of 52 weeks of oral DHEA therapy for postmenopausal women. *Maturitas*. 2009 Jul 20;63(3):240-5.

Paquette A, Shinoda M, Rabasa Lhoret R, Prud'homme D, Lavoie JM. Time course of liver lipid infiltration in ovariectomized rats: impact of a high-fat diet. *Maturitas*. 2007 Oct 20;58(2):182-90.

Pardini D. Hormone replacement therapy in menopause. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Mar;58(2):172-81.

Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*. 1992 Oct;38(10):1933-53.

Perry A, Wang X, Goldberg R, Ross R, Jackson L. Androgenic sex steroids contribute to metabolic risk beyond intra-abdominal fat in overweight/obese black and white women. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Aug;21(8):1618-24.

Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med.* 1995 Nov 1;123(9):673-5.

Polotsky HN, Polotsky AJ. Metabolic implications of menopause. *Semin Reprod Med.* 2010 Sep;28(5):426-34.

Porter J, Van Vrancken M, Corll C, Thompson H, Svec F. The influence of dehydroepiandrosterone and 8-OH-DPAT on the caloric intake and hypothalamic neurotransmitters of lean and obese Zucker rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005 Apr;288(4):R928-35.

Porter JR, Abadie JM, Wright BE, Browne ES, Svec F. The effect of discontinuing dehydroepiandrosterone supplementation on Zucker rat food intake and hypothalamic neurotransmitters. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995 Jul;19(7):480-8.

Prentice RL, Manson JE, Langer RD, Anderson GL, Pettinger M, Jackson RD, et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol.* 2009 Jul 1;170(1):12-23.

Qi Y, Xu Z, Zhu Q, Thomas C, Kumar R, Feng H, et al. Myocardial loss of IRS1 and IRS2 causes heart failure and is controlled by p38a MAPK during insulin resistance. *Diabetes.* 2013 Nov;62(11):3887-900.

Quinn R. Comparing rat's to human's age: how old is my rat in people years? *Nutrition.* 2005 Jun;21(6):775-7.

Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet.* 1963 Apr 13;1(7285):785-9.

Rasgon NL, Kenna HA, Wroolie TE, Williams KE, Demuth BN, Silverman DH. Insulin resistance and medial prefrontal gyrus metabolism in women receiving hormone therapy. *Psychiatry Res.* 2014 Apr 15. pii: S0925-4927(14)00091-2.

Rataj F, Möller FJ, Jähne M, Hönscheid P, Zierau O, Vollmer G, et al. Progesterone, as well as 17 $\beta$ -estradiol, is important for regulating AHR battery homeostasis in the rat uterus. *Arch Toxicol.* 2014 Apr 29. [Epub ahead of print]

Reaven GM. Why Syndrome X? From Harold Himsworth to the insulin resistance syndrome. *Cell Metab.* 2005 Jan;1(1):9-14.

Rebuffé-Scrive M, Eldh J, Hafström LO, Björntorp P. Metabolism of mammary, abdominal, and femoral adipocytes in women before and after menopause. *Metabolism.* 1986 Sep;35(9):792-7.

Riant E, Waget A, Cogo H, Arnal JF, Burcelin R, Gourdy P. Estrogens protect against high-fat diet-induced insulin resistance and glucose intolerance in mice. *Endocrinology.* 2009 May;150(5):2109-17.

Roepke TA. Oestrogen modulates hypothalamic control of energy homeostasis through multiple mechanisms. *J Neuroendocrinol.* 2009 Feb;21(2):141-50.

Roesch DM. Effects of selective estrogen receptor agonists on food intake and body weight gain in rats. *Physiol Behav.* 2006 Jan 30;87(1):39-44.93.

Rogers NH, Perfield JW 2nd, Strissel KJ, Obin MS, Greenberg AS. Reduced energy expenditure and increased inflammation are early events in the development of ovariectomy-induced obesity. *Endocrinology.* 2009;150(5):2161-2168.

Romero-Calvo I, Ocón B, Martínez-Moya P, Suárez MD, Zarzuelo A, Martínez-Augustín O, et al. Reversible Ponceau staining as a loading control alternative to actin in Western blots. *Anal Biochem.* 2010 Jun 15;401(2):318-20.

Royer C, Lucas TF, Lazari MF, Porto CS. 17Beta-estradiol signaling and regulation of proliferation and apoptosis of rat Sertoli cells. *Biol Reprod.* 2012 Apr 12;86(4):108.

Sakurai T, Iimuro S, Araki A, Umegaki H, Ohashi Y, Yokono K, Ito H. Age-associated increase in abdominal obesity and insulin resistance, and usefulness of AHA/NHLBI definition of metabolic syndrome for predicting cardiovascular disease in Japanese elderly with type 2 diabetes mellitus. *Gerontology.* 2010;56(2):141-9.

Salas-Salvadó J, Bulló M, García-Lorda P, Figueredo R, Del Castillo D, Bonada A, et al. Subcutaneous adipose tissue cytokine production is not responsible for the restoration of systemic inflammation markers during weight loss. *Int J Obes (Lond).* 2006 Dec;30(12):1714-20.

Samuel VT, Liu ZX, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D, et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem.* 2004 Jul 30;279(31):32345-53.

Santollo J, Marshall A, Daniels D. Activation of membrane-associated estrogen receptors decreases food and water intake in ovariectomized rats. *Endocrinology.* 2013 Jan;154(1):320-9.

Santollo J, Torregrossa A-M, Eckel LA. Estradiol acts in the medial preoptic area, arcuate nucleus, and dorsal raphe nucleus to reduce food intake in ovariectomized rats. *Horm Behav* 2011;60:86–93.

Saraç F, Saydam G, Sahin F, Oztekin K, Saygili F, Tüzün M, Yilmaz C. Effects of hormone replacement therapy on insulin resistance and platelet function tests. *Med Princ Pract.* 2009;18(1):43-7.

Satia-Abouta J, Patterson RE, Schiller RN, Kristal AR. Energy from fat is associated with obesity in U.S. men: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Prev Med.* 2002 May;34(5):493-501.

Sato K, Iemitsu M, Aizawa K, Mesaki N, Ajisaka R, Fujita S. DHEA administration and exercise training improves insulin resistance in obese rats. *Nutr Metab (Lond).* 2012 May 30;9:47.

Schaefer EJ, Foster DM, Zech LA, Lindgren FT, Brewer HB Jr, Levy RI. The effects of estrogen administration on plasma lipoprotein metabolism in premenopausal females. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983 Aug;57(2):262-7.

Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M, Smith MJ, Danaceau MA, St Clair LS, et al. Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Feb;62(2):154-62.

Schriock ED, Buffington CK, Hubert GD, Kurtz BR, Kitabchi AE, Buster JE, et al. Divergent correlations of circulating dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone with insulin levels and insulin receptor binding. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Jun;66(6):1329-31.

Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006 Jul;116(7):1793-801.

Smith MR, Rudd BT, Shirley A, Rayner PH, Williams JW, Duignan NM, et al. A radioimmunoassay for the estimation of serum dehydroepiandrosterone sulphate in normal and pathological sera. *Clin Chim Acta*. 1975 Nov 15;65(1):5-13.

Srivastava RA, Tang J, Baumann D, Schonfeld G. Hormonal and nutritional stimuli modulate apolipoprotein B mRNA editing in mouse liver. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992 Oct 15;188(1):135-41.

Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2006 Apr 12;295(14):1647-57.

Stubbins RE, Najjar K, Holcomb VB, Hong J, Núñez NP. Oestrogen alters adipocyte biology and protects female mice from adipocyte inflammation and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Jan;14(1):58-66.

Stuckey BG, Opie N, Cussons AJ, Watts GF, Burke V. Clustering of metabolic and cardiovascular risk factors in the polycystic ovary syndrome: a principal component analysis. *Metabolism*. 2014 May 10. pii: S0026-0495(14)00144-9. [Epub ahead of print]

Sun H, Zang W, Zhou B, Xu L, Wu S. DHEA suppresses longitudinal bone growth by acting directly at growth plate through estrogen receptors. *Endocrinology*. 2011 Apr;152(4):1423-33.

Tarttelin MF, Gorski RA. Variations in food and water intake in the normal and acyclic female rat. *Physiol Behav*. 1971 Dec;7(6):847-52.

Tchernof A, Després JP, Bélanger A, Dupont A, Prud'homme D, Moorjani S, et al. Reduced testosterone and adrenal C19 steroid levels in obese men. *Metabolism*. 1995 Apr;44(4):513-9.

Thammacharoen S, Lutz TA, Geary N, Asarian L. Hindbrain administration of estradiol inhibits feeding and activates estrogen receptor-alpha-expressing cells in the nucleus tractus solitarius of ovariectomized rats. *Endocrinology*. 2008 Apr;149(4):1609-17.

Towbin H., Staehelin T., Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. *Biotechnology*, 1992;24:145-149.

Turner RT, Vandersteenhoven JJ, Bell NH. The effects of ovariectomy and 17 beta-estradiol on cortical bone histomorphometry in growing rats. *J Bone Miner Res.* 1987 Apr;2(2):115-22.

Ulas M, Cay M. 17 $\beta$ -Estradiol and vitamin E modulates oxidative stress-induced kidney toxicity in diabetic ovariectomized rat. *Biol Trace Elem Res.* 2011 Dec;144(1-3):821-31.

Veras K, Almeida FN, Nachbar RT, de Jesus DS, Camporez JP, Carpinelli AR, et al. DHEA supplementation in ovariectomized rats reduces impaired glucose-stimulated insulin secretion induced by a high-fat diet. *FEBS Open Bio.* 2014 Jan 18;4:141-6.

Villareal DT, Holloszy JO. Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 Nov 10;292(18):2243-8.

Wade GN, Gray JM. Gonadal effects on food intake and adiposity: a metabolic hypothesis. *Physiol Behav.* 1979 Mar;22(3):583-93.

Wade GN. Some effects of ovarian hormones on food intake and body weight in female rats. *J Comp Physiol Psychol.* 1975 Jan;88(1):183-93.

Wang F, Ma X, Hao Y, Yang R, Ni J, Xiao Y, et al. Serum glycated albumin is inversely influenced by fat mass and visceral adipose tissue in Chinese with normal glucose tolerance. *PLoS One.* 2012;7(11):e51098.

Wang JM, Hou X, Adeosun S, Hill R, Henry S, Paul I, et al. A dominant negative ER $\beta$  splice variant determines the effectiveness of early or late estrogen therapy after ovariectomy in rats. *PLoS One.* 2012;7(3):e33493.

Wang Y, Li B, Zhang W, Liu Y, Xue P, Ma J, et al. Impaired PI3 K Akt expression in liver and skeletal muscle of ovariectomized rats. *Endocrine.* 2013 Dec;44(3):659-65.

Weindruch R, McFeeters G, Walford RL. Food intake reduction and immunologic alterations in mice fed dehydroepiandrosterone. *Exp Gerontol.* 1984;19(5):297-304.

Weiss EP, Villareal DT, Fontana L, Han DH, Holloszy JO. Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement decreases insulin resistance and lowers inflammatory cytokines in aging humans. *Aging (Albany NY).* 2011 May;3(5):533-42.

World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. Fact Sheet 311. [accessed em: 2014 jun. 10]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.

World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.

Wiernsperger N. Hepatic function and the cardiometabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013 Oct 10;6:379-388.

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004 May;27(5):1047-53.



Wolf OT, Kirschbaum C. Actions of dehydroepiandrosterone and its sulfate in the central nervous system: effects on cognition and emotion in animals and humans. *Brain Res Brain Res Rev.* 1999 Nov;30(3):264-88.

Zhu L, Martinez MN, Emfinger CH, Palmisano BT, Stafford JM. Estrogen signaling prevents diet-induced hepatic insulin resistance in male mice with obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014 May 15;306(10):E1188-97.