

**JOÃO KLEBER NEVES RAMOS**

**Análise do impacto do consumo de dieta hiperlipídica associado  
ou não ao modelo de disfunção tireoidiana sobre o epitélio  
intestinal de camundongos adultos**

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.

São Paulo  
2019

**JOÃO KLEBER NEVES RAMOS**

**Análise do impacto do consumo de dieta hiperlipídica associado  
ou não ao modelo de disfunção tireoidiana sobre o epitélio  
intestinal de camundongos adultos**

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

Orientador: Prof. Dr. Francemilson Goulart da Silva

Versão Original

São Paulo  
2019

## **AGRADECIMENTO AO AUXÍLIO FINANCEIRO**

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico — (CNPq) – n° 130192/2019-8, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e verba PROEX (Programa de Excelência Acadêmico).

## RESUMO

RAMOS, J. K. N. **Análise do impacto do consumo de dieta hiperlipídica associado ou não ao modelo de disfunção tireoidiana sobre o epitélio intestinal de camundongos adultos.** 2019. 43f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

**Introdução e objetivos:** O consumo crônico de dieta hiperlipídica (HFD) provoca obesidade e causa inflamação sistêmica. No intestino grosso, a HFD promove inflamação e, em paralelo, diminui o conteúdo de proteínas de junção de oclusão (claudina 1 e ocludina), tornando o epitélio intestinal mais permeável aos produtos bacterianos, o que pode contribuir com a instalação da inflamação sistêmica. No intestino delgado, local de maior absorção dos componentes da dieta, a HFD promove redução da maioria dos transportadores de nutrientes, o que indica que o excesso de gordura na dieta afeta, também, o intestino delgado. Entretanto, não sabemos se a HFD promove uma inflamação local ou se afeta a expressão das proteínas de oclusão, o que comprometeria a integridade da barreira intestinal. Adicionalmente, os hormônios tireoidianos (HTs), em especial o T3, exercem efeitos de supressão da inflamação, o que pode contribuir para a integridade da barreira. Sendo assim, o nosso interesse é avaliar a expressão das proteínas de junção no intestino delgado de animais eu, hipo e hipertireoideos alimentados com HFD. **Material e métodos:** Para este estudo, utilizamos camundongos machos adultos da linhagem C57BL-6 que, a partir dos dois meses de idade, foram distribuídos em dois grupos experimentais: alimentados com dieta padrão (LFD) ou com dieta hiperlipídica (HFD). No final de 12 semanas, momento em que os animais estavam obesos, os animais receberam salina, T3 ou PTU por via subcutânea durante 30 dias consecutivos. No final do tratamento, os animais foram submetidos à eutanásia, o intestino removido e o epitélio separado da mucosa para análise da expressão gênica (mRNA) e do conteúdo proteico das proteínas de junção, por PCR em tempo real e western blotting, respectivamente. **Resultados:** Considerando a diversidade de proteínas de junção no epitélio do intestino delgado, optamos por avaliar a expressão gênica dessas proteínas apenas nos grupos dieta padrão e HFD para, a partir daí, avaliar o conteúdo das proteínas apenas para aquelas cujo mRNA foi alterado pela HFD. Nesse caso, foram avaliados os seguintes mRNAs: ZO-1, ZO-2, ZO-3, JAM-1, JAM-2, JAM-4, claudina 3, claudina 7, claudina 12, claudina 15 e ocludina (todos expressos no intestino delgado). Observamos que na condição de ingestão de HFD houve uma redução dos mRNAs de ZO-2 ( $p = 0,06$ ) e ocludina ( $p = 0,05$ ), com valor de “p” próximo do considerado estatístico. Com base nesses achados, realizamos a análise de western blotting para ZO-2 e ocludina nos animais alimentados com dieta padrão e HFD tratados com salina, T3 e PTU. Observamos aumento do conteúdo da ocludina e da ZO-2 (apesar da redução do mRNA) nos animais alimentados com HFD. O hipotireoidismo ou hipertireoidismo não afetou o conteúdo das proteínas. O hipertireoidismo foi confirmado por redução do mRNA do *Tshb*, aumento da ingestão alimentar, hipertrofia cardíaca e redução da gordura perigonadal. Já o hipotireoidismo foi confirmado pelo aumento da expressão do gene do *Tshb*. **Conclusão:** Apesar do conteúdo reduzido do mRNA da ZO-2 e da ocludina, observamos aumento dessas duas proteínas no intestino delgado, possivelmente, por um maior recrutamento desses mRNA para a síntese proteica. Dado a importância dessas proteínas para a adesão célula – célula, os nossos resultados sugerem que há uma possível diminuição da permeabilidade intestinal frente à ingestão de HFD, tornando o epitélio do intestino delgado menos frouxo.

**Palavras-chave:** Dieta Hiperlipídica; Intestino Delgado; Proteínas de Junção; Hormônios Tireoidianos.

## ABSTRACT

RAMOS, J. K. N. **High-fat diet intake and its effects on the intestinal barrier of hypo and hyperthyroidism mice.** 2019. 43f. Dissertation (Master degree in Human Physiology) - Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, 2019.

**Introduction and aim:** Chronic consumption of high-fat diet (HFD) causes obesity as well as systemic inflammation. In the large intestine, HFD promotes inflammation and, in parallel, decreases the content of occlusion junction proteins (claudin 1 and occludine), making the intestinal epithelium more permeable to bacterial products, which may contribute to the onset of systemic inflammation. In the small intestine, the main site of dietary compounds absorption, HFD promotes a reduction of the most nutrient transporters, which indicates that excess dietary fat also affects the small intestine. However, we do not know whether HFD promotes inflammation or affects occlusion proteins expression, which would damage the integrity of the intestinal barrier. Additionally, thyroid hormones (HTs), especially T3, exert inflammation suppression effects, which may contribute to barrier integrity. Therefore, we were attempted to evaluate the junction proteins expression in the small intestine of HFD-fed hypo and hyperthyroid mice. **Material and methods:** For this study, we assorted 2-years-old male C57BL-6 mice into two experimental groups: standard diet (LFD) or high-fat diet (HFD). After 12 weeks of HFD feeding, mice received subcutaneous saline, T3 or PTU for more 30 days. At the end of the treatment (PTU and T3), animals were euthanized, intestines were removed and epithelium was separated from the mucosa and submitted to analysis of gene expression (mRNA) and protein content of the junction proteins by real time PCR and western blotting, respectively. **Results:** Considering several junction proteins in the small intestine epithelium, we chose to evaluate their gene expression only in the standard diet and HFD groups and, from there, evaluate the protein content for those whose mRNA was altered by HFD. The following mRNAs were evaluated: ZO-1, ZO-2, ZO-3, JAM-1, JAM-2, JAM-4, claudin 3, claudin 7, claudin 12, claudin 15 and occludine (all expressed in small intestine). We observed that HFD promoted a reduction of ZO-2 ( $p = 0.06$ ) and occludine ( $p = 0.05$ ) mRNAs, with a value of “p” near to that considered statistical. Based on these findings, we performed western blotting for ZO-2 and occludine in animals fed LFD and HFD plus saline, T3 and PTU. We observed an increase of occludine and ZO-2 content (despite a reduction of their mRNAs) in HFD-fed mice. Hypothyroidism or hyperthyroidism did not affect protein content. Hyperthyroidism was confirmed by reduction of Tshb mRNA, high food intake, cardiac hypertrophy and reduction of perigonadal fat. Hypothyroidism was confirmed by increased Tshb gene expression. **Conclusion:** Despite of reduced content of ZO-2 mRNA and occludine, we observed an increase of these two proteins in the small intestine, possibly due to a higher recruitment of these mRNAs for protein synthesis. Given the importance of these proteins for cell-to-cell adhesion, our results suggest a possible decrease of intestinal permeability after HFD intake, which lead to the epithelium less loose.

**Keywords:** High-fat diet; Small intestine; Junction proteins; Thyroid hormones.

## **INTRODUÇÃO**

### *1.1 Aspectos funcionais do trato gastrointestinal: ênfase no intestino delgado*

O trato gastrointestinal (TGI) é formado por várias estruturas: boca, faringe, esôfago, estômago, intestino delgado e intestino grosso. O intestino delgado, principal local de absorção dos nutrientes, possui uma área de superfície aumentada por vilos e microvilos e é constituído por um epitélio simples, com células justapostas, conectadas umas às outras por proteínas de junção de oclusão. Os tipos celulares localizados no epitélio intestinal são os enterócitos (células absorptivas), células-tronco, Paneth, caliciformes, enteroendócrinas, entre outras (SNOECK et al., 2005).

O processo de absorção ocorre por via paracelular e transcelular. O transporte paracelular é limitado por proteínas de oclusão, por ex. claudinas e ocludina, que formam uma verdadeira barreira que impede a passagem de macromoléculas da luz do TGI para o interstício-vascular. Na ausência das proteínas de oclusão (claudinas e ocludina), ocorrem três defeitos significativos: 1) diminuição da absorção por via transcelular; 2) aumento da secreção de solutos e água, provocando diarreia; 3) aumento da absorção de macromoléculas com potencial inflamatório (BARMEYER et al., 2015; PFANNKUCHE & GABEL, 2008; HWANG et al., 2013).

Já o transporte transcelular é altamente seletivo e depende de várias proteínas transportadoras localizadas na membrana apical dos enterócitos. Por exemplo, o transporte dos carboidratos é feito pelo SGLT1, GLUT2, GLUT5, o transporte dos peptídeos é feito pelo PEPT1, cuja atividade depende do trocador sódio/hidrogênio (NHE), enquanto o transporte de lipídios envolve diversas proteínas, tais como FAT/CD36, FABPpm, FATP4 e NPC1L1 (LOSACCO et al., 2018). Convém ressaltar que não está claro como essas proteínas medeiam à entrada de lipídios digeridos, mas pode ser que haja uma integração entre difusão simples e difusão facilitada.

### *1.2 Aspectos gerais da obesidade*

A organização mundial de saúde (OMS) reconhece a obesidade como um problema de saúde pública, pois está associada com a instalação de várias doenças crônicas não transmissíveis, tais como as doenças cardiovasculares (infarto e acidente vascular encefálico) e doença metabólica (Diabetes mellitus) que, no seu conjunto, comprometem a qualidade de vida e aumentam os custos médicos (VECCHIÉ et al., 2018; BOLES et al., 2017). Portanto, são necessárias políticas de saúde pública direcionadas ao controle da obesidade, o que exige

estudos/pesquisas, principalmente porque, para intervir, precisamos entender primeiro quais são as alterações fisiológicas induzidas pelo consumo crônico de uma dieta hipercalórica.

Entende-se por obesidade o excesso de gordura corporal ou aumento da adiposidade, determinada pelo cálculo matemático do índice de massa corporal (IMC) que pode ser calculado a divisão do peso do indivíduo pela sua altura ao quadrado e indica se o indivíduo está ou não com peso ideal (APOVIAN, 2016). Entretanto, essa equação não é muito adequada porque os valores obtidos podem ser superestimados, uma vez que o IMC não faz distinção entre massa adiposa e massa muscular (GÜNGÖR, 2014).

A obesidade é uma condição multifatorial (ROGERO & CALDER, 2018) e, até o presente momento, não foi possível isolar os efeitos de um único fator devido à correlação entre eles (GÜNGÖR, 2014). Aproximadamente 30% da população mundial apresenta sobrepeso ( $IMC \geq 25 \text{ kg} / \text{m}^2$ ) e, nas condições do cenário atual, esses números tendem a aumentar ainda mais (ROGERO & CALDER, 2018), o que exige atenção das autoridades públicas para a elaboração e implementação de políticas de combate à obesidade.

As interações de diferentes fatores como genéticos, comportamentais, metabólicos e ambientais podem ser favoráveis à instalação da obesidade em um indivíduo (ROGERO & CALDER, 2018; HEIANZA & QI, 2017). Poucas são as mutações de um único gene que tem a obesidade como causa específica. Um exemplo é a mutação de proteínas que pertencem à via de sinalização da leptina ou especificamente à mutação do receptor de leptina (WASIM et al., 2016). Cabe aqui ressaltar que a leptina é um hormônio liberado no período pós-prandial e que age em populações distintas de neurônios do núcleo arqueado, promovendo a saciedade e inibindo a fome (XU & XIE, 2016). Portanto, a inibição da ação desse hormônio pode levar ao quadro de hiperfagia e aumento da adiposidade (DI SPIEZIO et al., 2018).

A obesidade é resultado de um desequilíbrio no balanço energético entre a ingestão alimentar e o gasto energético, e é potencializada pela inatividade física (NARCISO et al., 2019) e pelas doenças endócrinas (KOKKORIS & PI-SUNYER, 2003). No que diz respeito às doenças endócrinas, podemos citar o hipotireoidismo, condição caracterizada pela redução dos hormônios tireoidianos e que afeta negativamente o metabolismo energético de maneira direta e indiretamente, levando ao aumento do peso corporal por aumento da adiposidade (AICELES & DA FONTE RAMOS, 2016; XIA et al., 2016; SANYAL & RAYCHAUDHURI 2016). Em relação à regulação indireta, a diminuição dos HTs leva à diminuição da expressão do mRNA do GH (VOLPATO & NUNES, 1994), que por sua vez, leva à diminuição da síntese e secreção do GH que é um hormônio que exerce ações catabólicas no tecido adiposo. Portanto, a carência do GH pode provocar o aumento da massa adiposa (MOLLER et al., 2003).

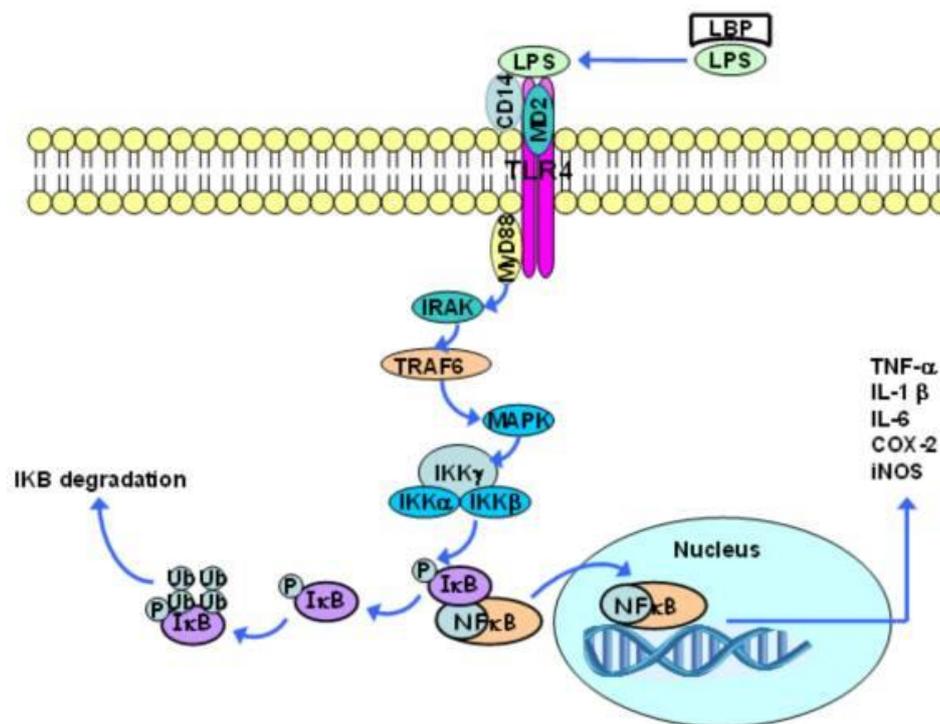
Em relação ao sedentarismo, em geral, a área urbana das grandes metrópoles prioriza e facilita a mobilidade por meio de veículos motorizados, de modo que, a mobilidade ativa, que envolve gasto energético, como caminhar ou pedalar, perderam espaço nessas áreas, o que, também, contribui com o aumento da obesidade (CASTRO et al., 2017). Dessa forma, comportamentos sociais voluntários como a compulsão alimentar e o sedentarismo são condições favoráveis ao aumento da obesidade e suas comorbidades (HUANG et al., 2016).

Vale a pena mencionar que, além de problemas físicos, cursa com a obesidade doenças mentais tais como a depressão, que é um motivo de muita preocupação na sociedade contemporânea devido a sua alta associação com o suicídio (JANTARATNOTAI et al., 2017; SCHACHTER et al., 2018). Essa relação entre a obesidade e a depressão pode se tornar mais intensa e perigosa devido ao preconceito e desinformação que relacionam o indivíduo obeso como alguém que sofre de gula e de preguiça, excluindo os diversos fatores supramencionados responsáveis pela gênese da obesidade.

### *1.3 Obesidade, intestino e inflamação*

O aumento da adiposidade está associado com o aumento sérico de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina -6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), secretadas pelos adipócitos e pelos macrófagos e que são transportadas por todo o organismo através da circulação (DENG et al., 2016). Portanto, outra característica da obesidade é o desenvolvimento da inflamação, caracterizada pelo aumento sérico de citocinas, chamada de inflamação sistêmica de baixo grau (CÂNDIDO et al., 2018), e que está diretamente envolvida com a etiologia de doenças crônicas não transmissíveis.

Outra questão relevante é que o desequilíbrio da microbiota intestinal (disbiose) devido ao alto consumo de dieta hiperlipídica pode aumentar a permeabilidade do epitélio do intestino grosso por redução de proteínas de junção, tais como claudina -1 e ocludina (KIM et al., 2012), de modo a permitir que substâncias presentes na luz do intestino passem livremente para o interstício e plasma, contribuindo com a inflamação sistêmica de baixo grau. Uma dessas substâncias é o lipopolissacarídeo (LPS), constituinte da parede bacteriana e que aumenta frente ao consumo de uma dieta hiperlipídica (ARAÚJO et al., 2017). Quanto mais LPS, maior a probabilidade de sua ligação com os receptores TLR-4 e indução da inflamação (Figura 1). De fato, o consumo de dieta hiperlipídica promove aumento da cicloxigenase tipo 2 (COX-2), óxido nítrico sintetase induzível (iNOS), do conteúdo fosforilado de I $\kappa$ B-quinase beta (IKK $\beta$ ) e ativação do fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), efeitos que sinalizam para um processo inflamatório no intestino grosso/cólon (KIM et al., 2012).



**Figura 1. Ativação do fator de transcrição NF-κB.** O LPS se liga ao receptor do tipo Toll-like 4 (TLR4) para induzir ativação do IKK que fosforila IκB, promovendo sua dissociação do complexo NF-κB. O NF-κB é liberado, migrando para o núcleo onde estimula a expressão de citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IL-1β, IL-6, COX-2) e da óxido nítrico sintase indutível (iNOS). FONTE: (ROGERO, 2018).

No que diz respeito ao intestino delgado, local onde a presença de bactérias, vírus e fungos é bem limitada (EL AIDY et al., 2015), o LPS não deve ser um fator importante na indução de uma possível condição inflamatória, contudo, não se pode descartar a ação de outras moléculas com potencial ou capacidade comprovada de se ligar aos receptores que ativam vias de inflamação, principalmente porque o TLR-4 está presente nos enterócitos (MANTANI et al., 2011). Nesse sentido, sabe-se que os ácidos graxos saturados, um dos principais produtos gerados a partir da hidrólise da gordura da dieta, interage com receptores localizados em células de defesa ou em células que não fazem parte do sistema imune, acionando vias intracelulares, cujo resultado é o aumento de citocinas pró-inflamatórias (NORDE et al., 2017).

Cabe salientar que a ativação do receptor do tipo Toll-like 4 (TLR-4) aumenta a expressão de citocinas pró-inflamatórias e que os ácidos graxos saturados, por exemplo, o ácido palmítico, é um ligante desse receptor, portanto com potencial inflamatório (HWANG et al., 2016). Entretanto, não se sabe se o consumo de dieta hiperlipídica induz ou não inflamação no intestino delgado, o que precisa ser investigado, principalmente porque, em caso afirmativo, a inflamação pode afetar a expressão de proteínas de junção dos enterócitos, aumentando a

permeabilidade do epitélio intestinal na sua porção proximal (jejuno). A ação inflamatória pode alterar a regulação da expressão/conteúdo dos transportadores dos produtos de hidrólise dos macronutrientes (BARRENETXE et al., 2013; VAVRICKA et al., 2006) o que pode nos ajudar a entender parte dos nossos resultados, obtidos com animais alimentados com dieta hiperlipídica e que, de uma maneira geral, são caracterizados pela diminuição da maioria dos transportadores de nutrientes orgânicos (macronutrientes): carboidratos, lipídios e peptídeos no epitélio intestinal desses animais (LOSACCO et al., 2018).

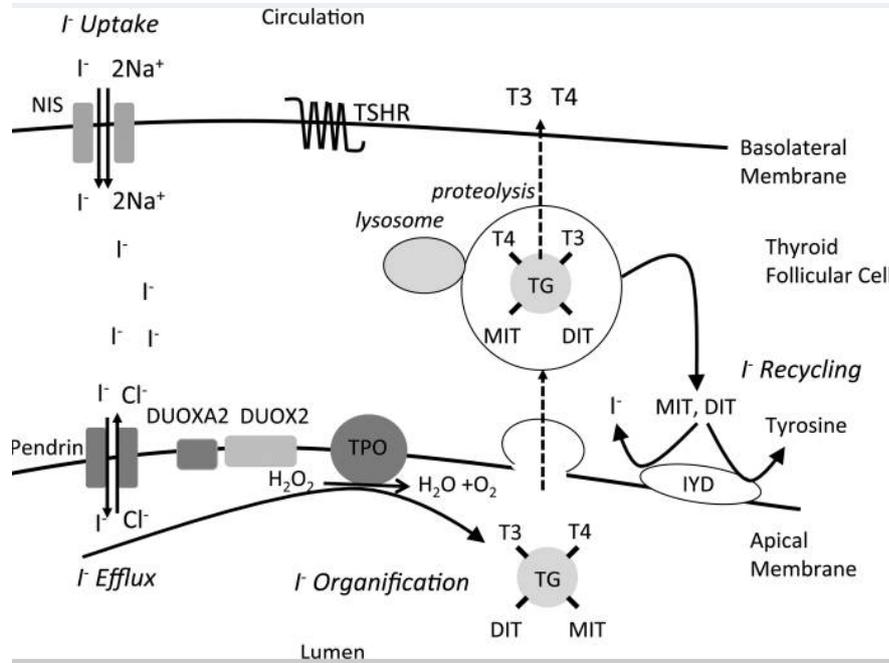
#### *1.4 Fisiologia dos hormônios tireoidianos*

Os hormônios tireoidianos (HTs) são essências para o crescimento e desenvolvimento de diversas estruturas orgânicas, por ex., sistema nervoso (SN), músculo esquelético e os intestinos, sendo assim essenciais no período intrauterino (PRÉAU et al., 2014; CASSAR-MALEK et al., 2007; LAURENT& YUN-BO, 2000). No período pós-natal, os HTs exercem ações metabólicas, regulando o metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas, além de ações regulatórias nos sistemas cardiovascular, respiratório, muscular esquelético, ósseo e digestório (MONDAL et al., 2016).

A biossíntese dos hormônios tireoidianos depende, essencialmente, de iodo proveniente da dieta, cuja ausência está associada com o hipotireoidismo. Na natureza, o iodo é encontrado principalmente em alimentos de origem marinha, mas para combater o bócio endêmico, que é uma condição que se estabelece por carência desse mineral, o iodo também é adicionado ao sal de cozinha (PEARCE et al., 2016). No trato gastrointestinal (TGI), por ação de bactérias, o iodo é reduzido a iodeto e é nesta forma que ele é absorvido no intestino delgado, principalmente, na porção do duodeno (YEAGER et al., 2017). Uma vez absorvido, o iodeto circula pelo corpo e, na tireoide, é captado pela proteína NIS (cotransportador  $\text{Na}^+/\text{I}^-$ ) e utilizado na biossíntese dos HTs.

Resumidamente, podemos dizer que a biossíntese dos HTs se processa da seguinte maneira, também ilustrado na figura 2: captação de iodeto pela NIS que utiliza o gradiente de sódio gerado pela  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPase; transporte do iodeto para o coloide (substância amorfa que ocupa a luz dos folículos tireoidianos); oxidação do iodeto, incorporação do iodo à molécula de tireoglobulina (Tg) formando monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT); acoplamento dos MITs com DITs ou DITs com DITs, formando triiodotironina (T3) e tetraiodotironina/tiroxina (T4), respectivamente; absorção do coloide e secreção dos HTs pelas células foliculares. Os processos de oxidação do iodeto, incorporação à Tg e acoplamento para formação do T3 e do T4 são catalisados pela tireoperoxidase (TPO), localizada na membrana apical das células

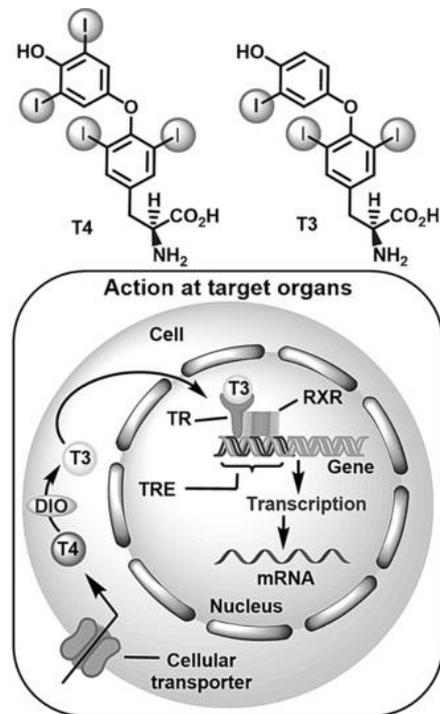
foliculares. Convém salientar que a TPO é alvo de agentes farmacológicos, tais como o metimazol e propiltiouracil/PTU. A síntese e a secreção dos HTs são reguladas pelo hormônio tireoestimulante (TSH) e pelo iodo (CARVALHO & DUPUY, 2017).



**Figura 2: Ilustração da biossíntese dos hormônios tireoidianos.** Inicia-se com a captação do iodeto mediada pela NIS, seguido pelo transporte do iodeto para o coloide via pendrina. O iodeto é convertido a iodo e incorporado a tireoglobulina para formação do T3 e T4. Segue-se com a absorção do coloide contendo T3 e T4 e secreção para a circulação. FONTE: (CANGU et al., 2018).

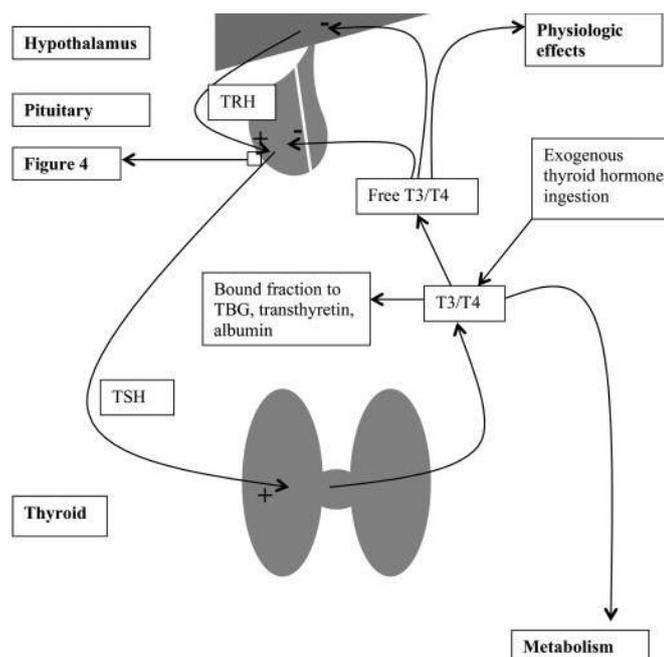
O T4 é o principal hormônio produzido pela tireoide, corresponde à cerca de 3/4, mas considerando que a afinidade do receptor nuclear dos HTs é maior para o T3 do que ao T4 e que as ações mais conhecidas dos HTs são mediadas pelo receptor nuclear, faz-se necessário à conversão do T4 à T3. Essa conversão é feita principalmente nos tecidos extra-tireoidianos por ação das enzimas desiodases do tipo 1, 2 e 3 (CHO et al., 2017). A desiodase1 (D1) é alvo farmacológico do PTU (TAUROG et al., 1995).

O mecanismo de ação dos HTs depende de receptores nucleares e extranucleares; contudo os efeitos mais discutidos na literatura são os dependentes da interação dos HTs com os receptores nucleares ilustrados na figura 3 (MONDAL et al., 2016). A partir da interação com os seus receptores, os HTs desencadeiam seus efeitos biológicos, tais como o controle do metabolismo energético, controle da temperatura corporal, crescimento e regulação de vários processos biológicos (ZHANG et al., 2017).



**Figura 3. Ilustração da ação dos hormônios tireoidianos.** No interior da célula, o T4 é convertido a T3 que se liga ao seu receptor nuclear, ativando ou reprimindo a expressão gênica. FONTE: adaptada de MONDAL et al, 2016.

Outra ação dos HTs é o controle do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide para manutenção da concentração sérica dos HTs. Esse controle é feito por retroalimentação negativa (*feedback negativo*) e depende da inibição da secreção do hormônio liberador de tireotrofina (TRH) de origem hipotalâmica e da inibição da secreção do TSH de origem hipofisária (figura 4). Dessa forma, numa condição de diminuição dos HTs (hipotireoidismo) se observa ativação desse eixo, caracterizado pela elevação do RNAm que codifica o TSH, aumento da síntese do TSH e da sua secreção para a circulação, enquanto que o oposto ocorre na condição de excesso dos HTs (hipertireoidismo). Existem outros hormônios que regulam o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, tais como a somatostatina, leptina, cortisol, entre outros (ORTIGA-CARVALHO et al., 2016).



**Figura 4. Controle do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide.** O TRH secretado pelo hipotálamo estimula a hipófise a secretar o TSH, que por sua vez, age na tireoide estimulando a síntese dos HTs. Os HTs secretados na circulação sistêmica inibem tanto a liberação do TRH quanto do TSH. FONTE: (HAMNVIK et al, 2011).

### 1.5 Os hormônios tireoideanos e o processo inflamatório

Os HTs, em especial o T3, exercem efeitos de supressão do processo inflamatório, mas os mecanismos responsáveis por essa supressão são pouco explorados. Sabe-se que proteínas desacopladoras (UCPs), tais como UCP-2 e UCP-3 atuam como antioxidantes, inibindo espécies reativas de oxigênio e que o T3 regula positivamente a expressão dos genes codificadores das UCPs, o que aumenta o conteúdo dessas proteínas nos tecidos alvos dos HTs, contribuindo para os seus efeitos de supressão da inflamação (KOWALTOWSKI et al., 1998; HOANG et al., 2015). Por outro lado, os estrogênios promovem inflamação por suprimir a expressão das UCPs (HIMA & SREEJA, 2015) o que reforça a importância dessas proteínas na regulação do processo inflamatório.

As espécies reativas de oxigênio (ERO) e as espécies reativas de nitrogênio (ERN) são os mais importantes pró-oxidantes e seu aumento está associado com dano ao DNA e a membrana plasmática. Por outro lado, enzimas como a superóxido dismutase, catalase e glutatona peroxidase estão envolvidas com o bloqueio da produção e inativação das espécies reativas (MANCINI et al., 2016). O aumento de espécies reativas por desequilíbrio entre sua produção e inativação é denominado de estresse oxidativo (LANCASTER, 1992). Essa condição é observada tanto no hipotireoidismo quanto no hipertireoidismo, mas por

mecanismos distintos, pois no hipotireoidismo se observa uma baixa disponibilidade de antioxidantes, enquanto que no hipertireoidismo se observa aumento das espécies reativas de oxigênio (RESCH et al., 2002).

Outro achado que fortalece a ação do T3 na modulação é o aumento de citocinas pró-inflamatórias (TNF-a e IL-6) no soro, músculo e tecido adiposo de ratos obesos, diabéticos e com função tireoidiana reduzida, que, quando tratados com T3, apresentaram melhora da sensibilidade insulínica e redução das citocinas pró-inflamatórias (PANVELOSKI-COSTA et al., 2016). Portanto, os HTs participam da regulação do processo inflamatório, especificamente, diminuindo esse processo, o que é muito relevante haja vista existe uma relação entre obesidade e diminuição da função tireoidiana (KIM et al., 2013; SANTINI et al., 2014).

## **CONCLUSÕES**

Com base nos dados produzidos até o momento, concluímos que a ingestão de HFD aumenta o conteúdo das proteínas de junção de oclusão (ZO-2 e ocludina) na porção proximal do jejuno, o que pode contribuir com uma menor permeabilidade e menor passagem de moléculas por via paracelular. Convém salientar que esse segmento do intestino corresponde ao principal local de digestão e absorção das macromoléculas que, caso tenham acesso direto ao interstício-vascular por via paracelular, poderiam alterar a dinâmica funcional das células de defesas desse segmento com possíveis repercussões sobre os processos de absorção.

## REFERÊNCIAS\*

- AICELES, V.; DA FONTE RAMOS, C. A link between hypothyroidism, obesity and male reproduction. *Horm Mol Biol Clin Investig.* v. 25 p. 5-13, 2016.
- APOVIAN, CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care.* v. 22 p. 176-85, 2016.
- ARAÚJO, JR.; TOMAS, J.; BRENNER, C.; SANSONETTI, PJ. Impact of high-fat diet on the intestinal microbiota and small intestinal physiology before and after the onset of obesity. *Biochimie.* v.141 p 97-106, 2017.
- BARGI-SOUZA, P.; GOULART-SILVA F.; NUNES, MT. Novel aspects of T3 actions on GH and TSH synthesis and secretion: physiological implications. *J MolEndocrinol,* v.59, p. 167-178, 2017.
- BARMEYER, C.; SCHULZKE, JD.; FROMM, M. Claudin-related intestinal diseases. *Semin Cell DevBio.*v. 42 p. 0-8, 2015.
- BARRENETXE, J.; SÁNCHEZ, O.; BARBER, A.; GASCÓN, S.; RODRÍGUEZ-YOLDI, M. J.; LOSTAO, M. P. TNF. Regulates sugar transporters in the human intestinal epithelial cell line Caco-2. *Cytokine,* v. 64, p. 181-187, 2013.
- BELCHIOR, T; PACHOAL, VA; MAGDALON, J; CHIMIN, P. Omega-3 fatty acids protect from diet-induced obesity, glucose intolerance, and adipose tissue inflammation glucose intolerance, and adipose tissue inflammation. *Mol. Nutr. Food* v. 6 p. 1-11, 2015.
- BOLES, A.; KANDIMALLA, R.; REDDY, PH. Dynamics of diabetes and obesity: Epidemiological perspective. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.*v. 1863 p 1026-1036, 2017.
- CÂNDIDO, FG.; VALENTE, FX.; GRZEŚKOWIAK, ŁM.; MOREIRA, APB; ROCHA, DMUP.; ALFENAS, RCG. Impact of dietary fat on gut microbiota and low-grade systemic inflammation: mechanisms and clinical implications on obesity. *Int J FoodSciNutr.*v. 69 p. 125-143, 2018.
- CARVALHO, DP.; DUPUY, C. Thyroid hormone biosynthesis and release. *Mol Cell Endocrinol.* v. 15 p. 6-15, 2017.
- CASSAR-MALEK, I.; PICARD, B.; KAHL, S.; HOCQUETTE, JF. Relationships between thyroid status, tissue oxidative metabolism, and muscle differentiation in bovine fetuses. *Domest Anim Endocrinol.* v. 33 p. 91-106, 2007.

---

\*De acordo com: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NRB 6023: Informação e documentação: referências: elaboração: Rio de Janeiro, 2002. 24p.

CASTRO, AG; KIM, K; HAMIDI, S; EWING, R. Obesity and the built environment at different urban scales: examining the literature. *Nutrition Reviews*, v. 75, p. 51–61, 2017.

CHO, YY.; KIM, HJ.; JANG, HW.; KIM, TH; KI, CS. KIM, SW.; CHUNG, JH. The relationship of 19 functional polymorphisms in iodothyronine deiodinase and psychological well-being in hypothyroid patients. *Endocrine*. v. 57 p. 115-124, 2017.

CICATIELLO, AG.; DI GIROLAMO, D.; DENTICE, M. Metabolic effects of the intracellular regulation of thyroid hormone: Old players, new concepts. *Front Endocrinol (Lausanne)*, v.9, p.474, 2018.

DENG, T.; LYON, CJ.; BERGIN, S.; CALIGIURI, MA.; HSUEH, WA. Obesity, Inflammation, and Cancer. *Annu Rev Pathol*. v. 11 p. 421-49, 2016.

DI SPIEZIO, A.; SANDIN, ES.; DORE, R.; MÜLLER-FIELITZ, H.; STORCK, SE.; BERNAU, M.; MIER, W.; OSTER, H.; JÖHREN, O.; PIETRZIK, CU.; LEHNERT, H.; SCHWANINGER, M. The LepR-mediated leptin transport across brain barriers controls food reward. *MolMetab*. v. 8 p. 13-22, 2018.

DILLMANN, W. Cardiac Hypertrophy and thyroid hormone signaling. *Heart Fail Rev*, v. 15, p. 125-132, 2010.

DING, S.; CHI, M. M.; SCULL, B. P.; RIGBY, R.; SCHWERBROCK, N.M.; MAGNESS, S.; JOBIN, C.; LUND, P.K. High-Fat Diet: Bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS ONE*, v. 5, p. e12191, 2010.

EL AIDY, S.; VAN DEN BOGERT, B.; KLEEREBEZEM, M. The small intestine microbiota, nutritional modulation and relevance for health. *Curr Opin Biotechnol*. v. 32 p. 14-120, 2014.

GRUBER, L; KISLING, S; LICHTI, P; MARTIN, FP; MAY, S; KLINGENSPOR, M; LICHTENEGGER, M; RYCHLIK, M; HALLER, D. High fat diet accelerates pathogenesis of murine Crohn's disease like ileitis independently of obesity. v. 8 p 8-16, 2013.

GÜNGÖR, NK. Overweight and Obesity in Children and Adolescents. *Pediatr Endocrinol*, v. 6, p. 129-143, 2014.

HEIANZA, Y; QI, L. Gene-Diet Interaction and Precision Nutrition in Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 18, p. 787, 2017.

HIMA S., SREEJA S. Regulatory role of estrogen-induced reactive oxygen species in the modulatory function of UCP 2 in papillary thyroid cancer cells. *IUBMB Life*. v. 67 p. 837–846, 2015.

HOANG, T.; KULJANIN, M.; SMITH, M.; D. JELOKHANI-NIARAKI, M. A biophysical study on molecular physiology of the uncoupling proteins of the central nervous system. *Bioscience Reports*.v.35 p. 1000-1042, 2015

HUANG, H; YAN, Z; CHEN, Y; LIU, F.A social contagious model of the obesity epidemic. *ScientificReports*, v. 6, p. 1038, 2016.

HWANG, DH.; KIM, JA.; LEE, JY.Mechanisms for the activation of Toll-like receptor 2/4 by saturated fatty acids and inhibition by docosahexaenoic acid. *Eur J Pharmacol*.v. 785 p. 24-35, 2016.

JANTARATNOTAI, N.; MOSIKANON, K.; LEE, Y.; MCINTYRE, RS. The interface of depression and obesity. *Obes Res ClinPract*. v. 11 p. 1-10, 2017.

KIM, W.G.; PARK, J.W.; WILLINGHAM, M.C.; CHENG, S.Y. Diet-induced obesity increases tumor growth and promotes anaplastic change in thyroid cancer in a mouse model. *Endocrinology*, v. 154, p. 2936-2947, 2013.

KOKKORIS, P.; PI-SUNYER, FX. Obesity and endocrine disease. *Endocrinol MetabClin North Am*. v. 32 p. 895-914, 2003.

KOWALTOWSKI AJ.; COSTA A.; D T., VERCESI, A. Activation of the potato plant uncoupling mitochondrial protein inhibits reactive oxygen species generation by the respiratory chain. *FEBS Letters*. v.425 p.213–216, 1998.

LA SERRE, CB; ELLIS, CL; LEE, J; HARTMAN, AL; RUTLEDGE, JC;RAYBOULD, HE. Propensity to high-fat-diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Gastrointest Liver Physiol*. v.2 p. 440-448, 2010.

LANCASTER JR. Nitric oxide in cells. *American scientist*. v. 80 p. 249-259, 1992.

LAURENTM, SACHS.; YUN-BO, SHI.Targeted chromatin binding and histone acetylation in vivo by thyroid hormone receptor during amphibian development.*ProcNatlAcadSci U S A*. v.97 p. 13138–13143, 2000.

LOSACCO, MC.; DE ALMEIDA, CFT.; HIJO, AHT.; BARGI-SOUZA, P.; GAMA, P;. NUNES, MT.; GOULART-SILVA, F. High-fat diet affects gut nutrients transporters in hypo and hyperthyroid mice by PPAR- $\alpha$  independent mechanism. *Life Sci*.v. 202 p. 35-43, 2018.

MANCINI, A.; SEGNI CD.; RAIMONDO, S.; OLIVIERI, G.; SILVESTRINI, A.; MEUCCI, E.; CURRÒ, D. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. *Mediators Inflamm.* v. 8 p. 1000-1155, 2016.

MANTANI Y1, KAMEZAKI A, UDAYANGA KG, TAKAHARA EI, QI WM, KAWANO J, YOKOYAMA T, HOSHI N, KITAGAWA H. Site differences of Toll-like receptor expression in the mucous epithelium of rat small intestine. *Histol Histopathol.* v. 26 p. 1295-303, 2011

MØLLER, N.; GJEDSTED, J.; GORMSEN, L.; FUGLSANG, J.; DJURHUUS, C. Effects of growth hormone on lipid metabolism in humans. *Growth Horm IGF Res.* v. 13 p. 18-21, 2003.

MONDAL, S.; RAJA, K.; SCHWEIZER, U.; MUGESH, G. Chemistry and Biology in the Biosynthesis and Action of Thyroid Hormones. *Angew ChemInt Ed Engl.* v. 55 p. 7606-30, 2016.

MULLUR, R.; LIU, YY.; BRENT, GA. Thyroid hormone reegulation of metabolismo. *PhysiolRev*, v.94, p. 355-382, 2013.

NARCISO, J; SILVA, AJ; RODRIGUES, V; MONTEIRO, MJ; ALMEIDA, A; SAAVEDRA, R; COSTA, AM. Behavioral, contextual and biological factors associated with obesity during adolescence: A systematic review. *PLoSOne.* v. 14 p., 2019.

NORDE, MM.; OKI, E.; CARIOCA, AAF.; CASTRO, IA.; SOUZA, JMP.; MARCHIONI, DML.; FISBERG, RM.; ROGERO, MM. Influence of toll-like receptor 4 gene variants and plasma fatty acid profile on systemic inflammation: A population-based cross-sectional study. *Nutrition.* v. 35 p. 106-111, 2017.

ORTIGA-CARVALHO, TM.; CHIAMOLERA, MI.; PAZOS-MOURA, CC.; WONDISFORD, FE. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *ComprPhysiol.* v. 6 p. 1387-428, 2016.

PANVELOSKI COSTA, AC.; SILVA TEIXEIRA, S.; RIBEIRO, IM.; SERRANO NASCIMENTO, C.; DAS NEVES, RX.; FAVARO, RR.; SEELAENDER, M.; ANTUNES, VR.; NUNES, MT. Thyroid hormone reduces inflammatory cytokines improving glycaemia control in alloxan-induced diabetic wistar rats. *ActaPhysiol (Oxf).* v. 217 p. 130-140, 2016.

PEARCE, EN.; LAZARUS, JH; MORENO-REYES, R.; ZIMMERMANN, MB. Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. v. 104 p. 918S-23S, 2016.

PFANNKUCHE, H.; GABEL, G. Glucose, epithelium, and enteric nervous system: dialogue in the dark. *Journalof Animal Physiology.* v. 93 p. 277-286, 2009.

PRÉAU, L.;FINI, JB.; MORVAN-DUBOIS, G.; DEMENEIX, B. Thyroid hormone signaling during early neurogenesis and its significance as a vulnerable window for endocrine disruption. *Biochim Biophys Acta*. v. 2, p. 112-21, 2015.

RESCH U.; HELSEL, G.; TATZBER, F.; SINZINGER, H. Antioxidant status in thyroid dysfunction. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. v. 40 p. 1132–1134, 2002.

RISS, AL.; JORGENSEN, JO.; GJEDDE, S.; NORRELUND, H.; JURIK, AG.; NAIR, KS.; IVARSEN, P.; WEEKE, J.; MOLLER, N. Whole body and forearm substrate metabolism in hyperthyroidism: evidence of increased basal muscle protein breakdown. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v.288, p. 1067-1073, 2005

ROGERO, MM; CALDER PC. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. *Nutrients*, v. 10, p. 432, 2018.

SANYAL, D.; RAYCHAUDHURI, M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab*. v. 20 p. 554-7, 2016

SCHACHTER, J.; MARTEL, J.; LIN, CS.; CHANG, CJ.; WU, TR.; LU, CC.; KO, YF.; LAI, HC.; OJCIUS, DM.; YOUNG, JD. Effects of obesity on depression: A role for inflammation and the gut microbiota. *Brain Behav Immun*.v.69 p. 1-8, 2018.

SNOECK, V.; GODDEERIS, B.; COX, E. The role of enterocytes in the intestinal barrier function and antigen uptake. *Microbes and Infection*. v. 7 p. 997–1004, 2005.

SUZUKI, T.; HARA, H. Dietary fat and bile juice, but not obesity, are responsible for the increase in small intestinal permeability induced through the suppression of tight junction protein expression in LETO and OLETF rats. *NutrMetab (Lond)*. v. 10 p. 7 – 19, 2010.

TAUROG, A1.; DORRIS, ML.; HU, WX.; GUZIEC, FSJR. The selenium analog of 6-propylthiouracil. Measurement of its inhibitory effect on type I iodothyronine deiodinase and of its antithyroid activity. *Biochem Pharmacol*. v. 45 p. 701-9, 1995.

VAVRICKA, S.R.; MUSCH, M. W.; FUJIYA, M.; KLES, K.; CHANG, L.; ELORANTA, J. J.; KULLAK-UBLICK, G. A.; DRABIK, K.; MERLIN, D.; CHANG, E. B. Tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma increase PepT1 expression and activity in the human coloncarcinoma cell line Caco-2/bbe and in mouse intestine. *Pflugers Arch*., v. 452, p. 71 - 80, 2006.

VECCHIÉ, A.; DALLEGRI, F.; CARBONE, F.; BONAVENTURA, A.; LIBERALE, L.; PORTINCASA, P.; FRÜHBECK, G.; MONTECUCCO, F. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med*.v. 48 p. 6-17, 2018.

- WASIM, M.; AWAN, FR.; NAJAM, SS.; KHAN, AR.; KHAN, HN. Role of Leptin Deficiency, Inefficiency, and Leptin Receptors in Obesity. *Biochem Genet.* v. 54 p. 565-72, 2016.
- XIA, SF.; DUAN, XM.; HAO, LY.; LI, LT.; CHENG, XR.; XIE, ZX.; QIAO, Y.; LI, LR.; TANG, X.; SHI, YH.; LE, GW. Role of thyroid hormone homeostasis in obesity-prone and obesity-resistant mice fed a high-fat diet. *Metabolism.* v. 64 p. 566-79, 2015.
- XU, B.; XIE, X. Neurotrophic factor control of satiety and body weight. *Nat Rev Neurosci.* v. 17 p. 282-92, 2016.
- YEAGER, CM; AMACHI, S.; GRANDBOIS, R.; KAPLAN, DI.; XU, C.; SCHWEHR, KA.; SANTACHI, PH. Microbial Transformation of Iodine: From Radioisotopes to Iodine Deficiency. *Adv Appl Microbiol.* v. 101 p. 83-136, 2017.
- ZHANG, Z.; BOELEN, A.; BISSCHOP, PH.; KALSBECK, A.; FLIERS, E. Hypothalamic effects of thyroid hormone. *Mol Cell Endocrinol.* v. 458 p. 143-148, 2017.