

**PROTEÍNA ESTIMULADORA DE ACILAÇÃO (ASP) E A OBESIDADE:
CARACTERÍSTICAS, FUNÇÕES E RELAÇÃO**Vitor Caiaffo¹, Belisa Duarte Ribeiro de Oliveira²**RESUMO**

Este trabalho visa analisar e descrever a origem, as características e funções da proteína estimuladora de acilação (ASP) através de uma revisão de literatura em bases de dados especializadas. A ASP é uma adipocina produzida pelos adipócitos através de uma cascata de reações entre o complexo enzimático D (complemento C3a), do complemento B e da adipsina. A ASP atua favorecendo os processos lipogênicos. A ligação da ASP aos adipócitos leva a um aumento da atividade do diacilglicerol aciltransferase, que catalisa e controla a velocidade da esterificação dos ácidos graxos para formar o triacilglicerol. Além de estimular a esterificação de ácidos graxos, a ASP pode tanto atuar na regulação da secreção de insulina como na ingestão de alimentos. A ASP também atua inibindo a ação do hormônio lipase sensível e elevando os níveis de glicose intracelular nos adipócitos. Estes efeitos da ASP são mediados através de um receptor acoplado à proteína G. A ASP encontra-se em níveis aumentados em obesos, bem como em pacientes com resistência à insulina, diabetes, doenças cardiovasculares, hipertireoidismo e síndrome do ovário policístico. Estudos demonstram também haver uma forte relação dos altos níveis de ASP com o índice de massa corporal, sugerindo um papel importantíssimo desta adipocina no desenvolvimento da obesidade humana. Portanto, o entendimento do funcionamento desta adipocina pode ser um importante mecanismo para o desenvolvimento de tratamentos contra a obesidade e suas complicações.

Palavras-chave: Proteína estimuladora de acilação. Adipócitos. Obesidade.

ABSTRACT

Acylation-stimulating protein (ASP) and obesity: characteristics, functions, and relationship

This work aims to analyze and describe the origin, characteristics and functions of the acylation-stimulating protein (ASP) through a literature review in specialized databases. ASP is an adipokine produced by adipocytes through a cascade of reactions between the enzyme complex D (complement C3a), complement B and adipsin. ASP works to promote lipogenic processes. The binding of ASP to adipocytes leads to an increase in the activity of diacylglycerol acyltransferase, which catalyzes and controls the rate of esterification of fatty acids to form triacylglycerol. In addition to stimulating the esterification of fatty acids, ASP can also regulate insulin secretion and food intake. ASP also acts by inhibiting the action of the hormone-sensitive lipase and increasing intracellular glucose levels in adipocytes. These effects of ASP are mediated through a G protein-coupled receptor. ASP is found at increased levels in obese people, as well as in patients with insulin resistance, diabetes, cardiovascular diseases, hyperthyroidism and polycystic ovary syndrome. Studies also demonstrate that there is a strong relationship between high levels of ASP and body mass index, suggesting a very important role for this adipokine in the development of human obesity. Therefore, understanding how this adipokine works can be an important mechanism for developing treatments against obesity and its complications.

Key words: Acylation stimulating protein. Adipocytes. Obesity.

Email dos autores:
vitor.brito@ufpe.br
belisaduarte@asces.edu.br

1 - Universidade Federal de Pernambuco.
Campus Agreste, Caruaru, Pernambuco,
Brasil.
2 - Centro Universitário Tabosa de Almeida -
ASCES-UNITA, Caruaru, Pernambuco, Brasil.

Autor Correspondente:
Vitor Caiaffo
vitor.brito@ufpe.br

INTRODUÇÃO

Durante muitos anos o tecido adiposo foi considerado o mais importante órgão de armazenamento de energia do organismo humano.

O excesso de energia consumido é convertido em moléculas de triacilgliceróis, sob ação do hormônio insulina, enquanto na situação de restrição energética, os estoques de energia são rapidamente mobilizados, sob a influência das catecolaminas e outros hormônios lipolíticos (Havel, 2004; Hauner, 2004).

Propriedades distintas do tecido adiposo vêm sendo acrescentadas nos últimos anos, caracterizando-o, não apenas como um órgão de armazenamento de energia.

A identificação da leptina, hormônio secretado pelos adipócitos, cujo efeito sobre o sistema nervoso central e sua função endócrina, confere participação ativa no controle do dispêndio energético bem como do apetite, acrescentou às clássicas e reconhecidas funções do tecido adiposo no organismo humano, o papel de órgão multifuncional, produtor e secretor de inúmeros peptídeos e proteínas bioativas, denominadas adipocitocinas. Este conceito emergente define para o tecido adiposo importante função endócrina, mantendo intensa comunicação com os demais órgãos e sistemas orgânicos (Hauner, 2004).

A estrutura protéica, assim como a função fisiológica das adipocinas identificadas até o momento, é altamente variada e compreende proteínas relacionadas ao sistema imune, como as citocinas clássicas - fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6), fatores de crescimento (fator transformador de crescimento β - TGF- β) e proteínas da via complemento alternativa (adipsina e a proteína estimuladora de acilação - ASP). Outras adipocinas estão envolvidas na regulação da pressão sanguínea (angiotensinogênio), homeostase vascular (inibidor do ativador de plasminogênio 1 - PAI-1), homeostase glicêmica (adiponectina) e angiogênese (fator de crescimento endotelial vascular - VEGF) (Fruhbeck e colaboradores, 2001).

Este trabalho visa caracterizar a proteína estimuladora de acilação (ASP), descrevendo sua estrutura, suas principais funções e sua relação com a obesidade, através de uma revisão de literatura.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho realizou uma revisão narrativa da literatura acerca dos principais características e funções da proteína estimuladora de acilação e sua relação com a obesidade.

Como se trata de uma revisão narrativa, não foi realizada a chave de buscas especiais com a utilização de operadores booleanos. Foram utilizados como descritores principais os termos proteína estimuladores de acilação (e Acylation Stimulating Protein) e obesidade (e obesity) para a busca dos artigos nas bases de dados do Pubmed, Scielo e Lilacs.

Como critérios de inclusão, foram utilizados artigos publicados em qualquer idioma, sem restrição de tempo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Origem, Metabolismo e Função da ASP

Em pesquisas sobre as causas da hiperbetalipoproteinemia (aumento do acúmulo de lipoproteínas de baixa densidade no sangue) em humanos, Cianflone e colaboradores (1990) conseguiram purificar uma proteína do soro sanguíneo de 9-kd, que é tão potente quanto a insulina para estimular a esterificação de ácidos graxos.

Esta proteína é um produto do complexo enzimático D (complemento C3a) menos a arginina N-terminal, a qual é certamente removida por uma carboxipeptidase N (Baldo e colaboradores, 1993). Os adipócitos secretam proteínas do complemento B, C3 e adipsina (Choy e colaboradores, 1992).

Estas proteínas (B e C3) formam um complexo que logo é quebrado pela adipsina. Os produtos resultantes da reação de catalização pela adipsina incluem o complemento C3a que é rapidamente "desarginado" para formar a proteína de estimuladora de acilação (ASP). A formação de C3a parece ser determinada pela secreção do C3. Esta secreção (C3) é estimulada pelos quilomícrons (Maslowska e colaboradores, 1997).

Os quilomícrons transportam o triacilglicerol (TAG) do intestino para os tecidos periféricos. Além disso, os quilomícrons também transportam vitamina A em um complexo com transtiretina, a qual, presumivelmente, facilita a absorção da

vitamina A pelos adipócitos (Scantlebury e colaboradores, 2001).

A oxidação da vitamina A pelos adipócitos pode produzir o ácido retinoico, o qual é um ligante para receptores nucleares da célula como, por exemplo, os receptores para ácido retinoico (RAR) e os receptores X para retinoide (RXR) (Villaroya e colaboradores, 1999).

Dependendo da ligação com o ligante, o RXR pode heterodimerizar-se com o RAR e interagir com regiões reguladoras de genes. E ainda mais, o RXR pode heterodimerizar-se com outros receptores, incluindo o receptor para o hormônio tireoideano, o receptor para a Vitamina D, e múltiplos PPAR (receptor ativado por proliferação de peroxissomos) (Kersten, Desvergne, Wahil, 2000).

Então, dependendo da concentração, o ácido retinoico pode influenciar a transcrição de inúmeros genes nas células adiposas. Isto pode promover diferenciação de adipócitos em baixas doses e, bloqueá-la, em altas doses (Scantlebury e colaboradores, 2001).

Curiosamente, a manipulação da atividade do RXR e RAR pela ingestão da vitamina A tem sido proposta como um meio de influenciar o acúmulo de gordura intramuscular em bovinos (Ohyama e colaboradores, 1998).

A ASP é aparentemente regulada pelos quilomícrons em virtude da presença de vitamina A nestas partículas.

Este mecanismo também parece ser semelhante ao observar que o consumo de uma refeição rica em gordura por humanos pode aumentar a produção de ASP no tecido adiposo, enquanto uma rápida refeição (pobre em lipídios) pode causar uma diminuição na concentração plasmática da ASP (Cianflone e colaboradores, 1995).

A diminuição plasmática da ASP causada pelo jejum pode, em parte, explicar a elevação dos níveis circulantes de ácidos graxos livres neste estado metabólico. A ASP é um potente estimulante da esterificação dos ácidos graxos em adipócitos, enquanto a captação ou liberação desses ácidos são determinadas pela relação entre a esterificação e a lipólise. Para estimular a esterificação, a ASP deve se ligar a um receptor específico (C5L2) (Kalant e colaboradores, 2003).

Entretanto, o mecanismo de sinalização da estimulação pela ASP ainda não está definitivamente descrito, existe apenas evidências do envolvimento da proteína quinase C (Baldo e colaboradores, 1995).

A ligação da ASP aos adipócitos leva a um aumento da atividade do diacilglicerol aciltransferase, que catalisa e controla a velocidade da esterificação dos ácidos graxos para formar o triacilglicerol (Yasruel e colaboradores, 1991).

Em ratos mutantes com o impedimento da síntese de ASP, a uma redução da gordura corporal, uma redução na concentração da leptina sérica e uma diminuição na depuração dos triglicerídios.

Ratos, geneticamente modificados para deficiência da leptina e ASP, podem apresentar estes efeitos, como também podem aumentar o dispêndio de energia (Xia e colaboradores, 2002).

Além de estimular a esterificação de ácidos graxos, a ASP pode atuar tanto na regulação da secreção de insulina como na ingestão de alimentos.

Ahrén e colaboradores (2003) observaram que a ASP provoca um aumento na secreção de insulina estimulada pela glicose através dos clones de células beta INS-1.

Schupf e colaboradores (1983) descobriram que o C3a pode melhorar a resposta à injeção de noradrenalina hipotalâmica em hiperfágicos, visto que o C3a pode se ligar ao receptor ASP (C5L2) e o C3a ser rapidamente convertido em ASP.

Isto pode ser postulado como que a resposta hiperfágica ao C3a foi, ou pode ser mediada também pela ASP. No entanto, qualquer conclusão a respeito do papel da ASP na regulação da secreção da insulina ou na ingestão de alimentos devam ser apenas tentativas, já que estas supostas funções indicam uma ação endócrina da ASP (Miner, 2004).

ASP e Obesidade

Atualmente, a obesidade está ganhando proporções de epidemia em todo o mundo. Na América do Norte, 50% a 60% dessa população encontra-se em sobrepeso, e desses, 35 % são considerados obesos.

Esta tendência também é encontrada no Brasil, que nos últimos 20 anos teve um aumento em todas as faixas etárias (Meirelles e Gomes, 2004).

Estima-se que cerca de 38 milhões da população acima de 20 anos estão acima do peso e que 10 milhões são considerados obesos no Brasil (Brasil, 2005).

A obesidade é considerada uma doença metabólica e multifatorial, sendo que seu progresso pode culminar no surgimento e desenvolvimento de doenças crônicas degenerativas (Junior, Pedrosa e Tirapegui, 2004).

Alguns estudos vêm mostrando que o controle dietético associado a um estilo de vida mais ativo, seria um dos métodos mais eficazes no combate à obesidade (Junior, Pedrosa e Tirapegui, 2004; Borges, Borges e Santos, 2006; Mediano, Barbosa e Sichieri, 2007; Mota e Zanesco, 2007).

O problema do controle ponderal pode estar relacionado ao controle individual da ingesta alimentar, além de uma determinação biológica para o ganho de peso. Já com relação ao desenvolvimento da massa gorda, pode-se citar a facilidade e acesso a alimentos de alto teor calórico e à baixa frequência da prática de exercícios físicos (Junior, Pedroza, Tirapegui, 2004).

Além disso, outros fatores interagem na regulação da ingesta alimentar: armazenamento de gordura, metabolismo lipídico, fatores intestinais, fatores endócrinos, adipocitários e fatores neurais (Halpern, Rodrigues e Costa, 2004).

O tecido adiposo, além de participar diretamente dos depósitos de gordura, ainda possui a função de secretar diversas adipocinas (substâncias secretadas pelos adipócitos com funções metabólicas) que atam no balanço energético, regulação do apetite, sensibilidade a insulina, angiogênese, imunidade, pressão arterial e metabolismo de lipídios (Mafra e Faraje, 2006).

Dentre as diversas substâncias do tecido adiposo, a ASP está intimamente relacionada com a obesidade. A ASP atua de maneira autócrina para aumentar os níveis de síntese de triglicerídeos, através da estimulação da esterificação de ácidos graxos e transporte da glicose (Cianflone e colaboradores, 2003).

A ASP também atua inibindo a ação do hormônio lipase sensível e elevando os níveis de glicose intracelular nos adipócitos. Estes efeitos da ASP são mediados através de um receptor acoplado à proteína G (Kalant e colaboradores, 2003, 2005).

A ASP encontra-se em níveis aumentados em obesos, bem como em pacientes com resistência à insulina, diabetes, doenças cardiovasculares, hipertireoidismo e síndrome do ovário policístico (Maslowska e

colaboradores, 1999; Cianflone e colaboradores 2003; Yang e colaboradores, 2006; Yu e colaboradores, 2006).

Alguns estudos demonstram uma forte correlação entre os níveis plasmáticos de ASP e o índice de massa corporal (IMC) em humanos (Cianflone e colaboradores, 2003).

CONCLUSÃO

A identificação do tecido adiposo como órgão endócrino conferiu-lhe o status de tecido fundamental produtor de uma complexa rede de substâncias (adipocitocinas) capazes de influenciar inúmeros processos metabólicos e fisiológicos.

Alterações na secreção de adipocitocinas, conseqüentes à hipertrofia e/ou hiperplasia dos adipócitos, estão fortemente relacionadas à gênese do processo fisiopatológico da obesidade e suas complicações.

Dentre as principais adipocitocinas estão a leptina, resistina, ASP, visfatina, TNF- α (fator de necrose tumoral), Interleucinas 1 e 6.

Diversos estudos comprovam a relação entre a ASP e o metabolismo lipídico, sugerindo um papel importantíssimo desta adipocina no desenvolvimento da obesidade humana. Anormalidades da ASP podem contribuir com processos lipogênicos, através da esterificação dos ácidos graxos, contribuindo com a deposição de triglicerídeos intracelular.

Desta forma, os diversos tratamentos para obesidade devem focar, não apenas a uma melhora da ingesta alimentar e na prática de exercícios físicos, mas também, observar o funcionamento das adipocinas.

Acreditamos assim, numa melhoria dos resultados dos tratamentos para a obesidade e suas complicações.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- 1-Ahrén, B.; Havel, P.J.; Pacini, G.; Cianflone, K. Acylation stimulating protein stimulates insulin secretion. *International Journal of Obesity*. Vol. 27. Num. 9. 2003. p. 1037-1043.
- 2-Baldo, A.; Sniderman, A.D.; St-Luce, S.; Avramoglu, R.K.; Maslowska, M.; Hoang, B.;

Monge, J.C.; Bell, A.; Mulay, S.; Cianflone, K. The adipsin-acylation stimulating protein system and regulation of intracellular triglyceride synthesis. *Journal of Clinical Investigation*. Vol. 92. 1993. p.1543-1547. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8376604/>

3-Baldo, A.; Sniderman, A.D.; St-Luce, S.; Zhang, X.J.; Cianflone, K. Signal transduction pathway of acylation stimulating protein: involvement of protein kinase C. *Journal of Lipid Research*. Vol. 36. 1995. p.1415-1426. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7595065/>

4-Borges, N.B.C.; Borges, M.R.; Santos, E.J. Tratamento clínico da obesidade. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*. Vol. 21. Num. 4. 2006. p. 246-252. <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/381>

5-Brasil. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/ms> e http://portal.saude.gov.br/portal/aplicações/noticias/noticias_det_alhe.cfm?co_seq_noticia=22366. Acesso em 14/04/2012.

6-Cianflone, K.M.; Maslowska, M.H.; Sniderman, A.D. Impaired response of fibroblasts from patients with hyperapobetalipoproteinemia to acylation-stimulating protein. *Journal of Clinical Investigation*. Vol. 85. 1990. p.722-730. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2312723/>

7-Cianflone, K.M.; Kalant, D.; Marliiss, E.B.; Gougeon, R.; Sniderman, A.D. Response of plasma ASP to a prolonged fast. *International Journal of Obesity*. vol. 19. 1995. p. 604-609. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8574269/>

8-Cianflone, K.; Xia, Z.; Chen, L.Y. Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents. *Biochimica et Biophysica Acta*. Vol. 1609. 2003. p.127-143. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2875207/>

9-Choy, L.N.; Rosen, B.S.; Spiegelman, B.M. Adipsin and an endogenous pathway of complement from adipose cells. *Journal of Biological Chemistry*. Vol. 267. 1992. p.12736-12741. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1618777/>

10-Fruhbeck, G.; Gomez-Ambrosi, J.; Muruzabal, F.J.; Burrell, M.A. The adipocyte: a

model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. Vol.280. 2001. p.827-47.

11-Halpern, C.S.Z.; Rodrigues, D.B.M.; Costa, F.R. Determinantes fisiológicos no controle de peso e apetite. *Revista Psiquiatria Clínica*. Vol. 4. 2004. p. 57-65. <https://www.scielo.br/j/rpc/a/zx9Y9Xn8jxCgpkWDdPqxYhz/>

12-Hauner, H. The new concept of adipose tissue function. *Physiology & Behavior*. vol. 83. num. 4. 2004. p. 653-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15621071/>

13-Havel, P.J. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes*. Vol. 53 (Suppl 1). 2004. p.143-51.

14-Junior, D.G.; Pedrosa, G.R.; Tirapegui, J. Aspectos atuais da regulação do peso corporal: ação da leptina no desequilíbrio energético. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. Vol. 40. Num.3. 2004. <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/k8Y6L3RMrkF6NH7tB6CfypB>

15-Kalant, D.; Cain, S.A.; Maslowska, M.; Sniderman, A.D.; Cianflone, K.; Monk, P.N. The chemoattractant receptor-like protein C5L2 binds the C3a des-Arg77/acylation-stimulating protein. *Journal of Biological Chemistry*. Vol. 278. 2003. p. 11123-11129. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12540846/>

16-Kalant, D.; Maclaren, R.; Cui, W., Samanta, R.; Monk, P.N.; Laporte, S.A.; CIANFLONE, K. C5L2 is a functional receptor for acylation stimulating protein. *Journal of Biological Chemistry*. Vol. 280. 2005. p. 23936-23944. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15833747/>

17-Kersten, S.; Desvergne, B.; Wahil, W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature*. Vol. 405. 2000. p. 421-424. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10839530/>

18-Mafra, D.; Faraje, E.N. O papel do tecido adiposo na doença renal crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. Vol. 28. Num. 2. 2006.

19-Maslowska, M.; Scantelebury, T.; Germinario, R.; Cianflone, K. Acute in vitro

production of acylation stimulating protein in differentiated human adipocytes. *Journal of Lipid Research*. Vol. 38. 1997. p.1-11.

20-Maslowska, M.; Vu, H.; Phelis, S.; Sniderman, A.D.; Rhde, B.M.; Blank, D.; Cianflone, K. Plasma acylation stimulating protein, adipsin and lipids in non-obese and obese populations. *European Journal of Clinical Investigation*. Vol.29. 1999. p. 679-686.

21-Mediano, F.F.M.; Barbosa, J.S.O.; Sichieri, R. Efeito do exercício físico na sensibilidade insulina em mulheres obesas submetidas ao um programa de perda de peso: um ensaio clínico. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo*. Vol. 51. Num. 6. 2007. p. 993-999.

22-Meirelles, M.C.; Gomes, C.S.P. Acute effects of resistance exercise on energy expenditure: revisiting the impact of the training variables. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. Vol.10. Num. 2. 2004.

23-Miner, J.L. The adipocyte as an endocrine cell. *Journal of Animal Science*. Vol. 82. 2004. p. 935-941. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15032452/>

24-Mota, R.G.; Zanesco, A. Leptina, grelina e exercício físico. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo*. Vol. 51. Num.1. 2007. p.25-33.

25-Ohya, M.; Matsuda, K.; Toril, S.; Matsui, T.; Yano, H.; Kawada, T.; Ishiara, T. The interaction between vitamin A and thiazolidinedione on bovine adipocyte differentiation in primary culture. *Journal of Animal Science*. Vol.76. 1998. p. 61-65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9464885/>

26-Schupf, N.; Williams, C.A.; Hugli, T.E.; Cox, J. Psychopharmacological activity of anaphylatoxin C3a in rat hypothalamus. *Journal of Neuroimmunology*. Vol. 5. Num. 3. 1983. p. 305-316.

27-Scantlebury, T.; Sniderman, A.D.; Cianflone, K. Regulation by retinoic acid of acylation-stimulating protein and complement C3 in human adipocytes. *Biochemical Journal*. Vol. 356. 2001. p. 445-452. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1221855/>

28-Villaroya, F.; Giral, M.; Iglesias, R. Retinoids and adipose tissues: Metabolism, cell differentiation and gene expression. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. Vol. 23. 1999. p. 1-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10094571/>

29-Xia, Z.; Sniderman, A.D.; Cianflone, K. Acylation-stimulating protein (ASP) deficiency induces obesity resistance and increased energy expenditure in ob/ob Mice. *Journal of Biological Chemistry*. Vol. 277. 2002 p. 45874-45879. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12244109/>

30-Yang, Y.; Lu, H.L.; Zhang, J.; Yu, H.Y.; Wang, H.W.; Zhang, M.X.; Cianflone, K. Relationships among acylation stimulating protein, adiponectin and complement C3 in lean vs obese type 2 diabetes. *International Journal of Obesity*. Vol. 30. 2006. p. 439-446. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16302015/>

31-Yasruel, Z.K.; Cianflone, K.; Sniderman, A.D.; Rosenbloom, M.; Walsh, M.; Rodriguez, M.A. Effect of acylation stimulating protein on the triacylglycerol synthetic pathway of human adipose tissue. *Lipids*. Vol. 26. 1991. p.495-499. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1943492/>

32-Yu, H.; Yang, Y.; Zhang, M.; Lu, H.; Zhang, J.; Wang, H.; Cianflone, K. Thyroid status influence on adiponectin, acylation stimulating protein (ASP) and complement C3 in hyperthyroid and hypothyroid subjects. *Nutrition & Metabolism*. Vol. 3. 2006. p.13. 2006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16472384/>

Recebido para publicação em 19/03/2025
Aceito em 25/06/2025