

**U.** PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina  
Artigo de Revisão Bibliográfica

# FGF-21 — o Novo Regulador Metabólico

**Autor:** Inês Sofia Pereira Oliveira

**Orientador:** Dr. Rui Manuel Fonseca Morais Carvalho

**Co-Orientador:** Dra. Susana Cristina Gomes Garrido

**Afiliação:** Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto  
Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

**Autor**

Inês Sofia Pereira Oliveira

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Número de aluno: 201005977

Endereço eletrónico: ines\_po@hotmailcom

Ano letivo 2015/2016

**Orientador**

Rui Manuel Fonseca Morais Carvalho

Grau académico: Professor Auxiliar Convidado do ICBAS

Título Profissional: Assistente Hospitalar Graduado de Endocrinologia

**Co-Orientador**

Susana Cristina Gomes Garrido

Grau académico: Mestrado Integrado em Medicina

Título Profissional: Interna de Formação Específica

## **Agradecimentos**

Ao Dr. Rui Carvalho, por toda a disponibilidade, simpatia, empenho e orientação, que foram fundamentais na elaboração da presente tese e contribuíram para o enriquecimento da minha formação académica.

À Dra. Susana Garrido, obrigada pelo apoio e dedicação, desde o primeiro contacto, que foram cruciais para o desenvolvimento desta dissertação.

À minha família, em especial aos meus pais, por acreditarem sempre em mim e me apoiarem incondicionalmente. Agradeço toda a força que sempre me deram, confiança e valores que me transmitiram.

Aos professores, por todo o conhecimento e motivação que transmitiram, pelo entusiasmo e dedicação, determinantes no meu percurso académico.

Aos meus amigos, por tudo o que aprendemos e vivemos juntos e cujas relações se tornaram importantes pilares ao longo da minha vida académica.

**Índice**

Agradecimentos .....	3
Lista de Abreviaturas .....	6
Resumo .....	8
Abstract .....	9
Introdução .....	10
Metodologia .....	12
1. FGF-21 – o novo Fator de Crescimento .....	13
1.1 FGF-21 e o seu papel biológico .....	16
1.1.1 Papel no metabolismo da glicose .....	21
1.1.2 Papel no metabolismo dos lípidos .....	23
2. A Insulinorresistência .....	25
2.1 FGF-21 e a Insulinorresistência .....	26
2.2. FGF-21 como nova possibilidade terapêutica .....	28
Conclusão .....	31
Referências Bibliográficas .....	33

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> – Principais tecidos produtores de FGF-21, respetivos estímulos à sua síntese e vias de sinalização intracelulares induzidas .....	19
<b>Tabela 2</b> – Principais locais de atuação do FGF-21, vias de sinalização intracelular induzidas e respetivos efeitos .....	24

## Índice de Figuras

<b>Figura 1 – a)</b> Complexo FGF–FGFR–Heparina e respetivas vias de sinalização intracelulares tipicamente induzidas pelos FGF .....	15
<b>b)</b> Mecanismo de ligação do FGF-21 ao FGFR e formação do complexo FGF-21–FGFR– $\beta$ -Klotho .....	15
<b>Figura 2</b> – Locais de produção e atuação do FGF-21 e respetivos estímulos à sua síntese .....	17

**Lista de Abreviaturas**

ADN – Ácido Desoxirribonucleico  
ADO – Antidiabéticos Orais  
AGL – Ácidos Gordos Livres  
Akt/ PKB – Proteína Cinase B  
AMPK – Proteína Cinase ativada por Adenosinamonofofato  
ATF4 – Fator de ativação da transcrição 4  
ChoRE – Elemento de Resposta aos Hidratos de Carbono  
ChREBP – Proteína de Ligação ao Elemento de Resposta aos Hidratos de Carbono  
CRH – Hormona Libertadora de Corticotropina  
CT – Colesterol Total  
C-LDL – Colesterol-LDL (lipoproteínas de baixa densidade)  
C-HDL – Colesterol-HDL (lipoproteínas de alta densidade)  
DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2  
eIF2 $\alpha$  – Fator de iniciação eucariótica 2 alfa  
ERK 1/2 – Cinase regulada por sinal  
FGF – Fator de Crescimento dos Fibroblastos  
FGF-21 – Fator de Crescimento dos Fibroblastos-21  
FGFR – Recetor de Fatores de Crescimento de Fibroblastos  
FRS2 $\alpha$  – Substrato 2 $\alpha$  do FGFR  
GCN2 – Controlador Geral Não-desrepressível 2  
GH – Hormona de Crescimento  
GLP-1 – Peptídeo-1 semelhante ao Glucagon  
GLUT-1 – Transportadores de Glicose-1  
GLUT-4 – Transportadores de Glicose-4  
HOMA-IR – Modelo de Avaliação da Homeostase de Insulinorresistência  
IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina 1  
IL-6 – Interleucina 6  
IR – Insulinorresistência  
JNK1 – Cinase c-Jun amino(N)- terminal  
LH – Hormona Luteinizante  
NF-kB – Fator nuclear de cadeia leve kappa potenciador das células B ativadas  
PGC-1 $\alpha$  – Proteína-1 $\alpha$  Co-ativadora do PPAR $\gamma$   
PKA – Proteína Cinase A  
PKC – Proteína Cinase C

PPAR - Recetor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma

PPAR $\alpha$  – Recetor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma alfa

PPAR $\gamma$  – Recetor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma gama

PPRE – Regiões Promotoras de Elementos Responsivos ao PPAR

SM – Síndrome Metabólico

SNC – Sistema Nervoso Central

NSQ – Núcleo Supra-Quiasmático

RE – Retículo Endoplasmático

RXR – Recetor X Retinóide

STAT5 – Transdutor de Sinal e Ativador da Transcrição 5

SIRT-1 – Sirtuina-1

TA – Tecido Adiposo

TAB – Tecido Adiposo Branco

TAC – Tecido Adiposo Castanho

TDG – Tolerância Diminuída à Glicose

TM – Tecido Muscular

TMB – Taxa Metabólica Basal

TNF- $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral alfa

TZD – Tiazoladinedionas

UCP-1 – Proteína desacopladora-1

## Resumo

A insulinoresistência é um distúrbio metabólico de etiologia multifatorial, relacionada com fatores genéticos e ambientais. É reconhecida como componente de diversas patologias, nomeadamente Obesidade, Diabetes Mellitus tipo 2 e Síndrome Metabólico, estando a sua prevalência a aumentar significativamente no mundo atual.

Estes dados, aliados ao facto destas alterações condicionarem diminuição da qualidade de vida e estarem associadas a múltiplas comorbilidades, alertam para a necessidade de encontrar uma terapêutica eficaz ao seu combate. Tendo em vista este objetivo, é pertinente realçar que a insulinoresistência surge frequentemente antes das primeiras manifestações das restantes patologias mencionadas, pelo que a sua identificação e tratamento precoce são fundamentais.

Devido ao crescente interesse científico na área, foi identificado o Fator de Crescimento de Fibroblastos-21, que se distingue dos restantes fatores de crescimento pela sua função endócrina e importante papel no metabolismo. Através do recurso a modelos animais e humanos, com uso de técnicas de produção de linhagens de animais transgênicos e de administração de proteínas recombinantes, comprovou-se que este fator de crescimento está envolvido no metabolismo da glicose e dos lípidos, desempenhando um papel adaptativo entre o jejum e o estado pós-prandial.

Os resultados encontrados sugerem tratar-se de um regulador metabólico, capaz de promover uma maior sensibilidade à insulina, característica fundamental para o tratamento da insulinoresistência. Graças aos resultados promissores, o Fator de Crescimento de Fibroblastos-21 tem despertado o interesse científico e sido alvo de grande número de estudos, surgindo como uma nova hipótese terapêutica para o tratamento da insulinoresistência e condições a ela associadas.

A presente dissertação tem como objetivo a revisão de artigos científicos acerca do papel do Fator de Crescimento de Fibroblastos-21 na homeostasia do organismo, o seu modo de atuação e as alterações metabólicas que influencia, bem como compreender de que modo pode ser utilizado para o tratamento da insulinoresistência.

Palavras-chave: Insulinoresistência, FGF-21, Diabetes Mellitus tipo 2, Obesidade, Síndrome Metabólico

**Abstract**

Insulin resistance is a multifactorial metabolic disorder, related to genetic and environmental factors. It is recognized as a component of many diseases, including obesity, type 2 diabetes and metabolic syndrome, with a significantly increasing prevalence in today's world.

These data combined with the fact that such conditions lead to decreased quality of life and are associated with multiple comorbidities, highlight the need to develop effective therapies. In order to achieve this aim, it is essential to identify and treat insulin resistance, as it develops early, before the first manifestations of the other pathologies.

Due to the increased scientific interest in the area, Fibroblast Growth Factor-21 was identified, which differs from other growth factors because of its endocrine function and important role in metabolism. Animal and human models, using transgenic animal lines and administration of recombinant proteins allowed researchers to find that this growth factor is involved in glucose and lipid metabolism, playing an adaptive role between fasting and the postprandial state.

The results suggest that Fibroblast Growth Factor-21 is a metabolic regulator, able to increase insulin sensitivity, a key point for the treatment of insulin resistance. Thanks to the promising results, the Fibroblast Growth Factor-21 has aroused scientific interest and has been the subject of many studies, emerging as a new therapeutic possibility for the treatment of insulin resistance and associated conditions.

This work aims to review scientific articles about the role of Fibroblast Growth Factor-21 in homeostasis, its mechanism of action, the metabolic changes that it influences and to understand how it can be used for the treatment of insulin resistance.

**Keywords:** Insulin Resistance, FGF-21, Type 2 Diabetes Mellitus, Obesity, Metabolic Syndrome

## Introdução

Os distúrbios metabólicos como a Obesidade, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e Síndrome Metabólico (SM) apresentam uma elevada prevalência no mundo atual, conduzindo a grandes gastos com a saúde e diminuição da qualidade de vida. Comum a estas condições encontra-se o desenvolvimento de insulinoresistência (IR), estado resultante da interação entre fatores genéticos e ambientais. [1][2][3]

A IR deve ser encarada como uma disfunção que engloba as componentes metabólica e inflamatória, merecendo destaque as alterações ocorridas no fígado, tecido adiposo (TA) e tecido muscular (TM). [4][5]

Apesar da evolução no campo da farmacologia, o tratamento da IR revela-se muitas vezes pouco eficaz, havendo progressão desta condição e evolução para DM2, o que justifica a necessidade de encontrar outras alternativas terapêuticas. [3][6]

A capacidade de proceder a uma identificação precisa de quais os indivíduos que apresentam IR é também um objetivo a alcançar, no sentido de prevenir e tratar precocemente os diversos distúrbios metabólicos. Apesar de existirem atualmente testes que permitem a confirmação do estado de IR, estes não são, todavia, passíveis de aplicar por rotina. [4][5]

Neste contexto, foi identificado um novo Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGF), denominado de 21 (FGF-21), que se distingue dos restantes pela sua função endócrina, participando na regulação do metabolismo glico-lipídico. Este FGF está presente em circulação no indivíduo saudável, funcionando como um regulador metabólico e desempenhando um papel adaptativo entre o jejum e o estado pós-prandial. [6][7][8]

No estado de IR, os níveis de FGF-21 encontram-se alterados, estando em estudo a possibilidade de desempenhar o papel de biomarcador, capaz de refletir o grau de sensibilidade à insulina. [4][9]

O crescente interesse científico pelo FGF-21 justifica-se pelos resultados obtidos experimentalmente em modelos vivos, com aumento da sensibilidade à insulina, característica fundamental para o tratamento da IR. A administração de FGF-21 permite ainda a melhoria de parâmetros clínicos e analíticos importantes no tratamento da IR, como a diminuição de peso e a melhoria do perfil lipídico. [3][6]

A acrescentar que os níveis de FGF-21 se encontram alterados nos estados de IR, estando em estudo a possibilidade de desempenhar o papel de biomarcador, capaz de refletir o grau de sensibilidade à insulina. [4][9]

O FGF-21 apresenta-se, assim, não só como uma hipótese terapêutica promissora no tratamento dos distúrbios metabólicos, como também um possível marcador para a identificação dos indivíduos com IR. [9][10]

Esta dissertação surge com o objetivo de elaborar um documento do tipo revisão bibliográfica acerca do papel deste novo regulador metabólico, recorrendo a artigos científicos relevantes na área, publicados em revistas e jornais de referência. Pretende-se esclarecer o modo de atuação do FGF-21 e de que maneira pode constituir uma arma terapêutica.

## **Metodologia**

A bibliografia utilizada na presente dissertação baseia-se em artigos de investigação e de revisão bibliográfica, pesquisados com recurso a bases de dados eletrónicas, nomeadamente PubMed, Web of Science e Scopus, utilizando as palavras-chave desta revisão na língua inglesa. Foi também consultada literatura de âmbito académico e o *UpToDate*.

A pesquisa foi efetuada entre agosto de 2015 e março de 2016, tendo sido os artigos selecionados mediante o corpo do artigo, revista/jornal em que foi publicado, ano de publicação e autor. Foram ainda consultadas algumas referências bibliográficas de artigos inicialmente pesquisados.

## 1. FGF-21 – o novo Fator de Crescimento

Os FGF humanos constituem uma família de 22 proteínas, responsáveis por funções fisiológicas essenciais, nomeadamente a angiogénese e a proliferação e diferenciação celular. A maioria atua como fator autócrino e parácrino, ligando-se aos respetivos recetores (FGFR) através de um complexo estabelecido com a heparina, que exerce o papel de co-recetor. Tendo o FGFR atividade tirosina cinase intrínseca, a formação do complexo FGF–FGFR–Heparina desencadeia diversas vias de sinalização intracelulares, genericamente representadas na figura 1a). [11][12][13]

Das várias sub-famílias, a sub-família 19, à qual pertence o FGF-21, distingue-se pela sua capacidade de entrar na circulação sanguínea e atuar de modo endócrino, já que não apresentam domínio de ligação à heparina. [7][14]

O FGF-21, pela primeira vez identificado em 2000, em células embrionárias de ratos, é um polipeptídeo constituído por 181 aminoácidos, com 20kDa de tamanho molecular, cujo gene se localiza no cromossoma 19 humano. Apresenta 75% de correlação com o FGF-21 de roedores e assemelha-se ao FGF-19 em cerca de 35%. [4][8][11][14][15]

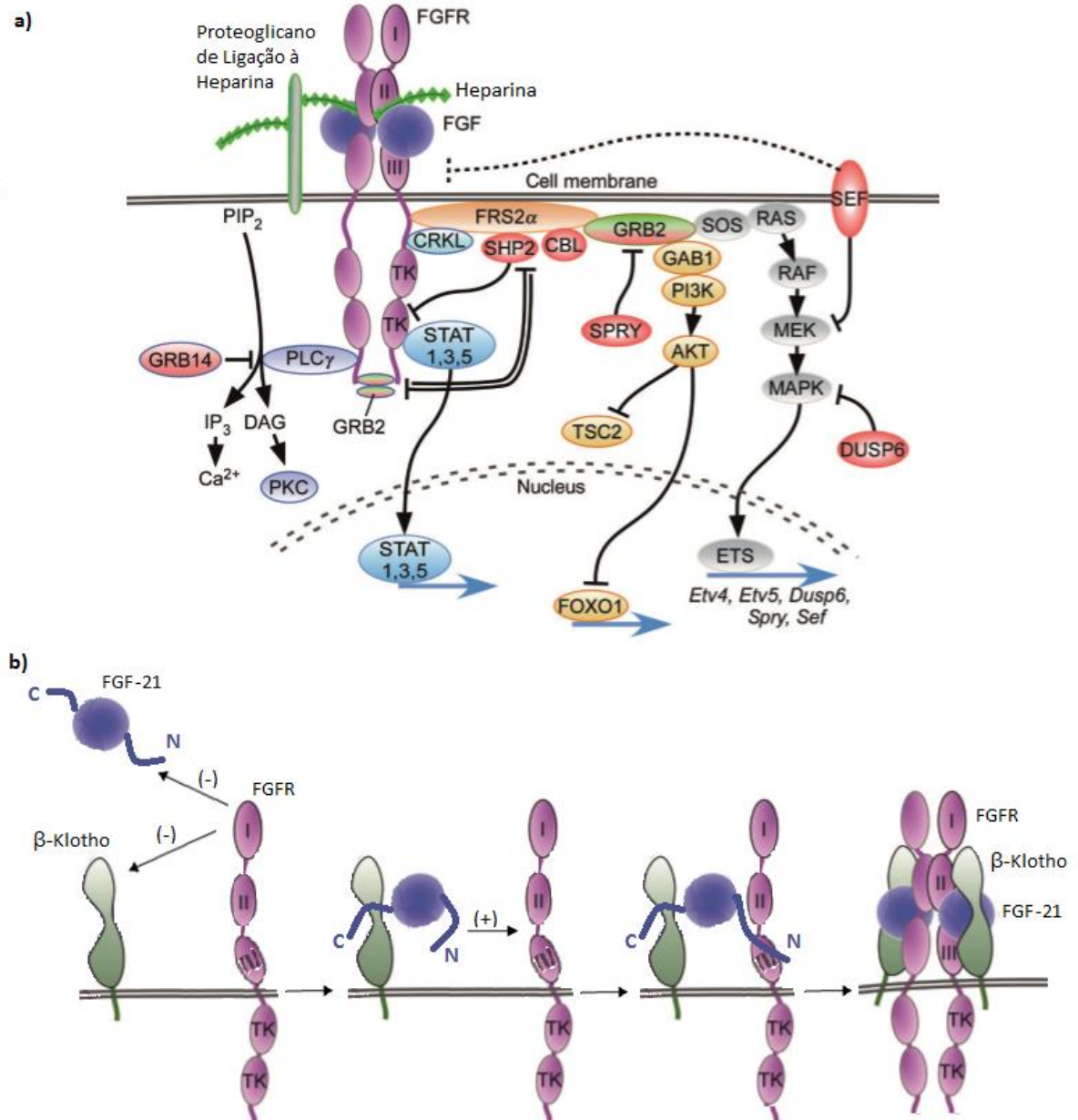
Liga-se preferencialmente à isoforma FGFR1c, sendo para tal imprescindível a presença do seu co-recetor  $\beta$ -Klotho, uma proteína composta por um domínio extracelular e outro transmembranar. O  $\beta$ -Klotho apresenta elevada afinidade para o FGF-21, possibilitando a formação do complexo FGF-21–FGFR– $\beta$ -Klotho (figura 1b)) e, assim, a ativação do Substrato 2 $\alpha$  do FGFR (FRS2 $\alpha$ ) e a fosforilação de cinases reguladas por sinais extracelulares (MAPK, ERK 1/2), que vão ativar fatores de transcrição e induzir a expressão génica. Inicia-se, deste modo, a cascata de sinalização intracelular, à semelhança do que sucede com os restantes FGF. [2][10][13][16]

O fígado é o principal produtor de FGF-21 e o responsável pelo seu aparecimento em circulação. Também o TA (branco e castanho), pâncreas (células  $\alpha$  e  $\beta$ ) e TM (esquelético e cardíaco) sintetizam FGF-21, embora em quantidade proporcionalmente menos significativa, pelo que se assume que as alterações nas concentrações séricas de FGF-21 refletem a sua produção hepática. O fígado desempenha, deste modo, a função de órgão endócrino. [11][14][17]

Relativamente aos locais de atuação do FGF, estes são determinados pela presença do co-recetor nos tecidos, sendo este específico do fígado, TA, pâncreas, TM (esquelético e cardíaco) e sistema nervoso central (SNC). O FGF-21 também atravessa a barreira hematoencefálica e atua especificamente ao nível do núcleo supra-quiasmático (NSQ) do hipotálamo, sendo a sua ação no SNC fundamental para que se verifiquem os efeitos do FGF-21 nos restantes tecidos. A expressão do  $\beta$ -Klotho é menor no TM e pâncreas do que no fígado e TA,

admitindo-se, por isso, que estes dois últimos sejam os principais locais de ação do FGF-21. Admite-se, ainda, que outros tecidos podem constituir locais de atuação do FGF-21, estando a ser realizados estudos no sentido de clarificar outros locais de ação e os seus mecanismos precisos de atuação. [2][18][19]

O tempo de semi-vida do FGF-21 em circulação é de cerca de 1h, sofrendo eliminação renal. Distingue-se dos restantes FGF pelo facto de não induzir a proliferação celular, não exercendo portanto um papel cancerígeno. [12][14][20]



**Figura 1 – a)** Complexo FGF–FGFR–Heparina e respectivas vias de sinalização intracelulares tipicamente induzidas pelos FGF. **b)** Mecanismo de ligação do FGF-21 ao FGFR e formação do complexo FGF-21–FGFR–β-Klotho. O domínio DI do FGFR exerce um efeito inibitório sobre o FGF-21 e o β-Klotho, individualmente. Quando a região C-terminal do FGF-21 interage com o β-Klotho, o efeito inibitório de DI é ultrapassado, ligando-se a região N-terminal do FGF-21 aos domínios DII e DIII do FGFR, permitindo a formação do complexo e ativação das vias de sinalização intracelulares. **Figura a)** gentilmente cedida por Ornitz, David M. e **Figura b)** adaptada de [13][16]

## 1.1 FGF21 e o seu papel biológico

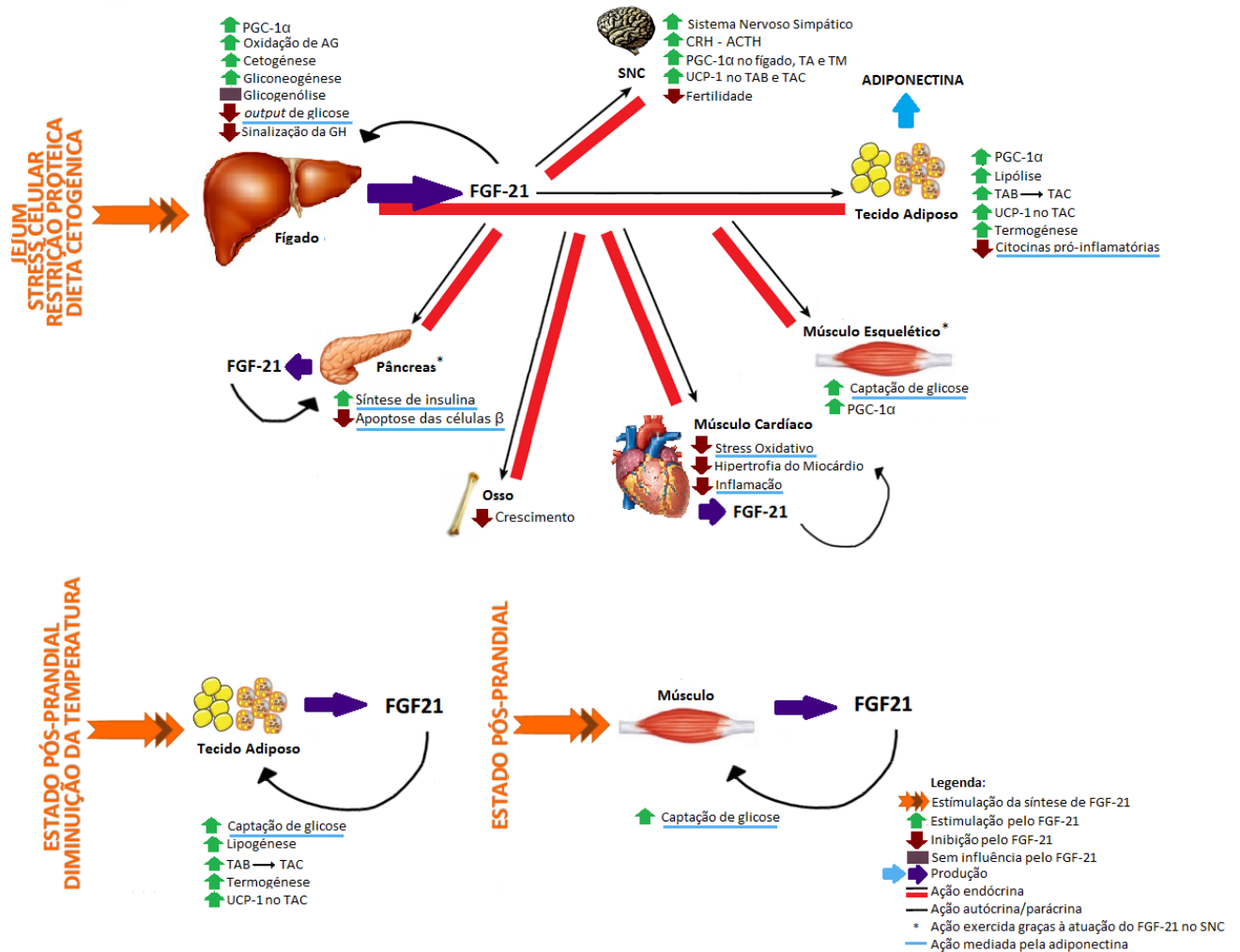
A presença do FGF-21 em circulação no humano foi relatada pela primeira vez em 2008, existindo grande variabilidade inter-individual em relação aos seus níveis séricos, em indivíduos saudáveis. Estes são independentes da raça e género, mas influenciados pela genética e idade, aumentando com o envelhecimento. [21][22][23]

O FGF-21 apresenta ritmo circadiano, com concentrações noturnas superiores às diurnas, ocorrendo o seu pico por volta das 2h30 da manhã. Esta variação sérica deve-se sobretudo à produção hepática, aumentada durante o jejum, como sucede durante a noite. Aquando da ingestão alimentar, a síntese hepática e consequentemente os níveis sanguíneos de FGF-21 diminuem, passando a ser o TA o principal produtor. Nesse estado, o FGF-21 atua apenas de modo autócrino e parácrino. O FGF-21 exerce, assim, um papel adaptativo entre o jejum e o estado pós-prandial, em condições fisiológicas, sendo que polimorfismos do seu gene traduzem diferentes padrões de ingestão alimentar, segundo meta-análises realizadas. [1][7][24][25][26][27][28]

A variação dos níveis de FGF-21 relaciona-se com a concentração de outras hormonas, nomeadamente do cortisol, insulina e glucagon. O FGF-21 é capaz de ativar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ao estimular a produção da Hormona Libertadora de Corticotropina (CRH) e, consequentemente, de corticoesteróides. [21][24][29]

No estado de jejum, a diminuição da insulina leva ao aumento de FGF-21, existindo portanto uma relação inversa entre os níveis de insulina e os de FGF-21. Por outro lado, a administração de glucagon induz a elevação da concentração de FGF-21, pela via da Proteína Cinase ativada por Adenosinamonofosfato (AMPK), tendo sido sugerido que os efeitos do glucagon a longo prazo são, pelo menos em parte, mediados pelo FGF-21, reforçando a interação entre ambos. [29][30]

Conforme referido anteriormente, diversos são os tecidos produtores de FGF-21, em diferentes contextos. A sua função encontra-se relacionada com a regulação do metabolismo da glicose e lípidos, bem como com o desenvolvimento de respostas adaptativas a situações de *stress* e privação nutricional. De facto, os vários estímulos à produção de FGF-21 podem ser considerados situações indutoras de *stress* metabólico e celular, como o jejum prolongado, ingestão de dietas cetogénicas, doença hepática e disfunção mitocondrial e do retículo endoplasmático (RE), representando a elevação do FGF-21 um papel protetor em relação a esse mesmo *stress*. Deste modo, a síntese do FGF-21 é induzida em diversos contextos, influenciando o seu ritmo circadiano e o metabolismo, conforme representado na figura 2. [1][6]



**Figura 2 - Locais de produção e atuação do FGF-21 e respectivos estímulos à sua síntese.**  
 Figura adaptada de [1][6][48][33][67]

O FGF-21 ativa vias intracelulares que culminam nos recetores nucleares ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR). Estes, quando ativados, formam um heterodímero com o recetor X retinóide (RXR), ligando-se a Regiões Promotoras de Elementos Responsivos ao PPAR (PPRE) do Ácido Desoxirribonucleico (ADN), estimulando a transcrição de genes envolvidos no metabolismo, bem como do próprio FGF-21 e respetivo co-recetor. As diversas isoformas são expressas em múltiplos tecidos, destacando-se isoforma  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) no fígado, que regula a oxidação de ácidos gordos (AG), e a  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) no TA, que influencia a adipogénese. [31][32]

Também a Proteína-1 $\alpha$  Co-ativadora do PPAR $\gamma$  (PGC-1 $\alpha$ ) participa na regulação destas vias metabólicas, estimulando o FGF-21 a sua expressão multiorgânica, tanto ao atuar diretamente nos tecidos, como por ação indireta através da sua ação no SNC. [33][34]

Os PPARs e o PGC-1 $\alpha$  medeiam, portanto, a função do FGF-21 como regulador do metabolismo glico-lipídico, sendo a via do PPAR $\alpha$  determinante para a própria síntese hepática do FGF. Este recetor é ativado por ácidos gordos livres (AGL), constatando-se que o aumento da concentração destes no sangue, bem como a administração de fibratos, ligandos do PPAR $\alpha$ , estimula a síntese hepática de FGF-21 por esta via. [33][35]

Tendo em conta que durante o jejum prolongado aumentam os níveis de AGL em circulação, o facto de os níveis de FGF-21 subirem neste estado suporta o facto de os AGL estimularem a sua produção. Contudo, os estudos sugerem que existem outros mecanismos envolvidos na regulação da produção hepática de FGF-21, já que a concentração de FGF-21 aumentou em roedores sem o gene do PPAR $\alpha$ , sujeitos a jejum, embora de modo menos significativo do que nos controlos. [35][36]

Laeger et. al. defendem que o fator determinante para a síntese desta hepatocina é a restrição proteica, nomeadamente de aminoácidos gliconeogénicos, como a alanina e a metionina, e não exclusivamente o aumento de AGL. A diminuição da quantidade de aminoácidos é detetada por cinases proteicas (GCN2–eIF2 $\alpha$ ), que ativam fatores de transcrição (ATF4) que, no fígado, se ligam à região promotora do gene do FGF-21, induzindo a sua síntese, à semelhança do PPAR $\alpha$ . [37][38][39]

Acerca da síntese pelo TA no estado pós-prandial, a região promotora do gene do FGF-21 no homem contém pelo menos um Elemento de Resposta aos Hidratos de Carbono (ChoRE), o qual é ativado por Proteínas de Ligação à mesma (ChREBP), com o aumento da glicemia. [40]

A produção de FGF-21 no TA é ainda estimulada pela diminuição da temperatura, uma situação de *stress* ambiental, tendo portanto o FGF-21 um papel na manutenção da temperatura corporal. [41]

No TM, o FGF-21 é produzido em resposta à insulina, no estado pós-prandial, atuando apenas de forma autócrina e parácrina. [42][43]

Os principais estímulos à síntese de FGF-21 e respetivas vias estão sumariados na tabela 1, não estando ainda completamente esclarecidos os mecanismos subjacentes à produção do FGF pelo TM cardíaco e pancreas.

**Tabela 1** - Principais tecidos produtores de FGF-21, respetivos estímulos à sua síntese e vias de sinalização intracelulares induzidas. ↑ - Aumento de --; ↓ - Diminuição de --. Tabela adaptada de [35][36][40][42]

Tecido produtor de FGF-21	Estímulos à síntese de FGF-21	Via de Sinalização Intracelular
Fígado	↑ AGL em circulação	PPAR $\alpha$
	↓ Aminoácidos em circulação	GNC2-eIF2 $\alpha$ -ATF4
	↑ Glucagon / ↓ Insulina em circulação	AMPK PPAR $\alpha$
	↑ Stress mitocondrial, Disfunção do RE	eIF2 $\alpha$ -ATF4
	↑ FGF-21 em circulação	PPAR $\gamma$
Tecido Adiposo	↑ Glicemia	ChREBP
	↓ Temperatura	PGC-1 $\alpha$
Tecido Muscular Esquelético	↑ Insulina em circulação	Akt
Tecido Muscular Cardíaco	Desconhecido	Desconhecido
Pâncreas	Desconhecido	Desconhecido

Em relação às respostas induzidas pelo FGF-21, este, além de influenciar o metabolismo glico-lipídico, é capaz de aumentar a taxa metabólica basal (TMB), estimulando a termogénese, bem como induzir o estado de torpor em roedores. Estes efeitos paradoxais são induzidos pela diminuição da temperatura e situações de privação nutricional marcadas, reforçando o papel do FGF-21 no desenvolvimento de uma resposta adaptativa ao *stress*. [18][44]

A termogénese é induzida pelo FGF-21 por diversas vias, nomeadamente pela ativação do Sistema Nervoso Simpático, indução da expressão da proteína desacopladora-1 (UCP-1) e da PGC-1 $\alpha$  no TA, estimulação da conversão de tecido adiposo branco (TAB) em tecido adiposo castanho (TAC) e estimulação da adipogénese, de modo a armazenar triglicérides que lhe servem de substrato. De facto, ocorre termogénese mesmo em ratos sem UCP-1, sugerindo que os restantes mecanismos são suficientes para aumentar a TMB. [18]

O FGF-21 exerce também um papel anti-inflamatório ao induzir as vias dos PPAR, inibindo a ativação de cinases pró-inflamatórias, como o Fator Nuclear de cadeia leve kappa potenciador das células B ativadas (NF-kB), a Cinase c-Jun amino(N)-terminal (JNK1) e a Proteína Cinase C (PKC), interferindo, assim, negativamente com a transcrição de genes pró-inflamatórios, como o Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a Interleucina-6 (IL-6), no TA e TM (tabela 2). [45][46]

O FGF-21 interfere ainda com o crescimento linear, ao diminuir a sinalização da Hormona de Crescimento (GH) no fígado, pela via do Transdutor de Sinal e Ativador da Transcrição 5 (STAT5), com conseqüente redução da transcrição do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), e ao inibir diretamente a osteoblastogénese, através da via do PPAR $\gamma$  no

osso. Diminui ainda a fertilidade feminina, ao atuar no NSQ, resultando na inibição da secreção da Hormona Luteinizante (LH), podendo estes dois efeitos ser também encarados como parte da resposta adaptativa ao *stress* e privação nutricional. [44][47]

Admite-se que existam outros mecanismos de regulação da produção de FGF-21, ainda não investigados, bem como dos seus múltiplos efeitos no organismo. [6][8]

### 1.1.1 Papel no metabolismo da glicose

Kharitononkov A. *et al* foram os primeiros a sugerir a influência do FGF-21 no metabolismo da glicose, ao constatarem que este FGF estimula a entrada da glicose em adipócitos de roedores e de humanos *in vitro*. Este efeito não foi influenciado pela adição de heparina, reforçando o fato de este FGF desempenhar um papel endócrino no organismo. [12]

O FGF-21, atuando de modo autócrino/parácrino, estimula a via do PPAR $\gamma$ , induzindo assim no TA e TM a transcrição de genes relacionados com o metabolismo da glicose. Induz o aumento da expressão de Transportadores de Glicose-1 (GLUT-1) no TA e TM, permitindo o aumento da captação de glicose para as células. No TA, este mecanismo de ação ocorre independentemente da insulina e, apesar de se verificar a diminuição da quantidade de recetores Transportadores de Glicose-4 (GLUT-4), aumenta a entrada total de glicose nas células, ocorrendo um efeito aditivo com a insulina neste tecido. [12][48]

De facto, o FGF-21 parece desempenhar um papel essencial à adipogénese, já que ratos sem o respetivo gene apresentam menor massa adiposa, sugerindo haver comprometimento dos mecanismos de captação de glicose pelo TA, na ausência do FGF. [31]

O papel do FGF-21 no TA não se relaciona apenas com a captação de glicose, sendo este FGF capaz de influenciar, também pela via do PPAR $\gamma$ , a secreção de adipocinas como a adiponectina para a corrente sanguínea. Perante esta observação, Lin *et al* sugeriram o papel da adiponectina como mediador dos efeitos do FGF-21 no metabolismo e no seu papel anti-inflamatório. [4][31]

De notar que o aumento da expressão de GLUT-1 é independente da adiponectina, considerando-se que a ação desta medeia os efeitos do FGF-21 ao nível do aumento da sensibilidade à insulina nos tecidos. [49][50]

O FGF-21, através da via do PPAR $\gamma$ , provoca a elevação da concentração sérica da adipocina, atuando quer pela indução da transcrição génica, quer pela indução da sua secreção pelos adipócitos, quando cronicamente administrado. Quando administrado agudamente, o aumento da adiponectina é menos pronunciado, devendo-se apenas ao segundo mecanismo referido. [50]

Em relação ao TM, existe alguma controvérsia acerca do papel da insulina no aumento da captação de glicose induzido pelo FGF-21, havendo estudos com resultados contraditórios. Lee *et al.* sugerem que a captação de glicose pelo TM ocorre quer de modo insulino-dependente, quer independentemente da ação da insulina, sendo no entanto necessário realizar outros estudos no sentido de esclarecer o mecanismo de ação do FGF-21 no TM. [43][46]

Modelos animais submetidos a infusão de FGF-21 revelaram o aumento da sensibilidade à insulina, com maior supressão da produção hepática de glicose. Estes resultados foram suportados por outros estudos, nomeadamente baseados na injeção intracerebroventricular de FGF-21 em ratos obesos, que permitiram reforçar também o papel fundamental do SNC como local de ação do FGF-21. [19][24]

O FGF-21 induz também o aumento da gliconeogénese hepática, através da via do PPAR $\alpha$ /PGC-1 $\alpha$ , estimulando a expressão de genes envolvidos neste processo metabólico, não estimulando, contudo, a glicogenólise. [7][33][24][30]

O FGF-21 atua sobre as células  $\beta$  pancreáticas, quer por via autócrina, quer endócrina, induzindo a produção de insulina ao nível da transcrição génica, ao estimular o ERK1/2 e a sinalização pela via Akt/PKB, e a sua secreção induzida pela glicemia. Protege ainda estas células da glicolipototoxicidade, com inibição da apoptose, sem induzir a sua proliferação. Estes efeitos são também mediados pela ação da adiponectina, e importantes para a manutenção da euglicemia. [6][51]

Os processos subjacentes ao metabolismo da glicose induzidos pelo FGF-21 refletindo o conhecimento atual estão apresentados na tabela 2.

### 1.1.2 Papel no metabolismo dos lípidos

O FGF-21 participa igualmente no metabolismo lipídico, estimulando endocrinamente a lipólise no TAB durante o jejum e a cetogénese e oxidação hepáticas de AGL, ao atuar de modo autócrino e parácrino no fígado. [8][35]

Os AGL resultantes da lipólise, além de constituírem substrato a estes processos metabólicos, ativam a via do PPAR $\alpha$  no fígado, induzindo, assim, o aumento da transcrição génica do próprio FGF-21 e de proteínas envolvidas nesses mesmos processos metabólicos. [35][36]

A tabela 2 apresenta também algumas das enzimas induzidas pelo FGF-21, refletindo os resultados dos estudos realizados até ao momento.

A presença do FGF-21 é necessária para que se processe a oxidação máxima possível de AGL no fígado, o que foi comprovado experimentalmente, pois animais sem o respetivo gene apresentam menor capacidade de oxidação de AGL, com esteatose hepática e concentrações de triglicérides e colesterol mais elevados do que os controlos. [15][35][36]

De facto, a concentração de FGF-21 está aumentada em pacientes com esteatose hepática não alcoólica, relacionando-se com o teor de triglicérides no fígado, reforçando que este FGF está envolvido no metabolismo lipídico hepático. [4]

A nível do TA, o FGF-21 é também capaz de estimular a oxidação de AGL, ao ativar a via do AMPK e Sirtuina-1 (SIRT-1), que atuam em conjunto com o PGC-1 $\alpha$  para induzir a expressão de genes envolvidos neste processo. [52]

No estado pós-prandial, o FGF-21 atua por via autócrina e parácrina no TA, diminuindo a lipólise. Este efeito não é regulado através da alteração da expressão de genes envolvidos na lipólise, mas sim pela diminuição da expressão e da fosforilação de perilipinas. Estas proteínas rodeiam as gotículas lipídicas intracelulares e a sua menor fosforilação pela Proteína Cinase A (PKA) resulta num menor recrutamento das lipases para essas mesmas reservas de lípidos, nomeadamente da Lipase Hormono-Sensível, diminuindo a lipólise. [53]

São escassos os estudos referentes ao papel do FGF-21 no metabolismo lipídico do TM.

**Tabela 2** - Principais locais de atuação do FGF-21, vias de sinalização intracelular induzidas e respectivos efeitos.

↑ - Aumento da síntese/ expressão de --; ↓ - Diminuição da expressão de --; →→ - Provoca; → Conversão; (+) - o FGF-21 estimula; (-) - o FGF-21 inibe.

Tabela adaptada de [48][8][36][45][46][52][53] .

Local de Ação	Via de Sinalização Intracelular	Efeito	
<b>Fígado</b>	PPAR $\alpha$	↑ FGF-21	Ação autócrina, parácrina e endócrina
	PPAR $\alpha$ / PGC-1 $\alpha$	↑ Glicose-6-Fosfatase ↑ Fosfoenolpiruvato Carboxicinase ↑ Glicerol-3-Fosfato Desidrogenase ↑ Glicerolcinase	(+) Gliconeogénese
	PPAR $\alpha$ / PGC-1 $\alpha$	↑ Translocase de AG / CD36	(+) Uptake de AG para os hepatócitos
	PPAR $\alpha$ / PGC-1 $\alpha$ AMPK - STIR1	↑ Carnitina Palmitoil Transferases (1 e 2)	(+) Captação de AG para a mitocôndria
	PPAR $\alpha$ / PGC-1 $\alpha$ AMPK - STIR1	↑ Acil-Coa Desidrogenase ↑ Tiolase	(+) $\beta$ -Oxidação de AG
	PPAR $\alpha$ / PGC-1 $\alpha$	↑ Hidroxi-Metil-Glutaril-CoA sintetase ↑ 3-Hidroxibutirato Desidrogenase	(+) Cetogénese
<b>Tecido Adiposo</b>	PPAR $\gamma$	↑ FGF-21	Ação autócrina e parácrina
	PPAR $\gamma$	↑ Adiponectina	Ação autócrina, parácrina e endócrina
	PPAR $\gamma$ ChREBP	↑ GLUT-1	(+) Uptake de glicose para o TA Adipogénese
	PPAR $\gamma$	↑ Glicocinase	
	PPAR $\alpha$ / PGC-1 $\alpha$ AMPK - STIR1	↑ Carnitina Palmitoil Transferases (1 e 2)	(+) Captação de AG para a mitocôndria
	PGC-1 $\alpha$ Outras vias desconhecidas	↑ UCP1	(+) TAB → TAC (+) Termogénese
	PGC-1 $\alpha$ AMPK - STIR1	↑ Isocitrato Desidrogenase	(+) Oxidação AG
	PPAR $\alpha$ / PGC-1 $\alpha$	↑ Lipase Hormono-Sensível	(+) Lipólise
	Desconhecida	↓ Lipase Hormono-Sensível	(-) Lipólise
	PPAR $\alpha$ →→ ↓ NFB ↓ JNK1 ↓ PKC	↓ TNF- $\alpha$ ↓ IL-6	(-) Inflamação local e sistémica
<b>Tecido Mucular</b>	PPAR $\gamma$	↑ GLUT-1	(+) Uptake de glicose para o TM
	PPAR $\alpha$ →→ ↓ NF-kB ↓ JNK1 ↓ PKC	↓ TNF- $\alpha$ ↓ IL-6	(-) Inflamação local e sistémica
<b>Pâncreas</b>	ERK1/2 - Akt	↑ Insulina	Ação endócrina

## 2. A Insulinorresistência

A IR constitui um distúrbio metabólico em que, a determinada concentração de insulina, endógena ou exógena, corresponde uma resposta anormal da glicose. Ocorre uma diminuição da resposta tecidual à ação da insulina, caracterizada por uma menor capacidade de transporte de glicose para o interior das células (sobretudo para o TA e TM) e menor supressão da gliconeogénese hepática. [2][5]

Na tentativa de manter a euglicemia, desenvolve-se hiperinsulinemia, sendo que, quando esta se torna insuficiente para manter a concentração de glicose dentro dos valores normais, surge diminuição da tolerância a glicose, hiperglicemia, e posteriormente DM2. De notar que esta sucessão de eventos, apesar de ser a apresentação clássica da IR, não se verifica em todos os doentes, nomeadamente em indivíduos obesos, em muitos dos quais se mantem a euglicemia apesar dos elevados níveis de insulina em circulação. [2][54]

Aquando da IR, ocorre menor captação de glicose pelo TM e aumento da produção hepática da mesma, bem como aumento da lipólise. Estes fenómenos estão subjacentes ao desenvolvimento de hiperglicemia e aumento de AG em circulação. [2][5]

É pertinente ainda referir que, no contexto de IR, ocorre um desequilíbrio na produção de adipocinas pelo TA, com diminuição da adiponectina, a qual tem papel insulino-sensibilizador, e aumento da síntese de outras citocinas, como TNF- $\alpha$ , de carácter pró-inflamatório que contribuem para a componente inflamatória da IR. [55]

A IR é considerada, portanto, a primeira etapa no desenvolvimento da DM2, devendo ambos os componentes metabólico e inflamatório ser tidos em conta aquando da planificação terapêutica. [4]

## 2.1 FGF-21 e a Insulinorresistência

Tendo em conta os efeitos benéficos no metabolismo causados pelo FGF-21, era de esperar que os seus níveis estivessem diminuídos em indivíduos com IR. Contudo, diversos estudos vieram revelar que a concentração de FGF-21 está aumentada em indivíduos com Tolerância Diminuída à Glicose (TDG), DM2, Obesidade e Modelo de Avaliação da Homeostase de Insulinorresistência (HOMA-IR) elevado. [14][22][56][57][58]

Esta elevação ocorre quer na faixa etária pediátrica, quer adulta, sendo o aumento da concentração de FGF-21 reversível, com a redução do excesso de peso, indicando que a sua elevação é consequência e não causa da obesidade. [58]

Lin Q. *et al* demonstraram que o ritmo circadiano e a relação inversa entre os níveis de FGF-21 e insulina não são tão evidentes em pacientes com TDG e DM2, sugerindo que a produção de FGF-21 está alterada em situações de IR. [59]

Verificou-se ainda que os níveis de FGF-21 são superiores em indivíduos obesos com DM2 do que em pacientes obesos sem DM2, o que sugere que o FGF-21 está envolvido na patogénese da DM2, não se devendo a sua elevação apenas à obesidade e ao aumento de AGL em circulação. [14][22][56][57][58]

É de realçar que em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 os valores séricos de FGF-21 estão diminuídos, contrariando a hipótese de que a hiperglicemia está na base da resistência ao FGF-21. [14][22][56][57][58]

Apesar de existir uma relação entre o agravamento da disglícemia e os níveis de FGF-21, o aumento da concentração desta hepatocina na IR parece ser multifatorial, significando, pelo menos em parte, o desenvolvimento de um estado de resistência ao próprio FGF-21. Esta relaciona-se com a diminuição da expressão de PPAR $\gamma$  e consequentemente do co-recetor  $\beta$ -Klotho nos tecidos, nomeadamente nas células  $\beta$  pancreáticas, aquando da hiperglicemia sustentada. [60]

Também no TA a expressão do  $\beta$ -Klotho está diminuída, em consequência do aumento da expressão de vias pró-inflamatórias nos estados de IR, nomeadamente a via do JNK1, induzindo o aumento do TNF- $\alpha$  e, consecutivamente, o desenvolvimento da resistência ao FGF-21. [55]

Embora seja o fígado o principal responsável pela elevação da concentração do FGF-21, admite-se que o TA tenha também algum papel no seu aumento, ainda não completamente esclarecido. O TM, por sua vez, apesar de aumentar a produção de FGF-21 em consequência da hiperinsulinemia que ocorre na IR, não participa no aumento dos níveis séricos do FGF. [42][43]

O aumento da produção de FGF-21 ocorre, assim, na tentativa de manter os seus efeitos, à semelhança do que sucede na IR, sendo no entanto necessário prosseguir estudos, no sentido de esclarecer quais os mecanismos subjacentes a este fenómeno. [10]

A resistência ao FGF-21 verifica-se também na regulação da produção de adiponectina. A elevação das citocinas pró-inflamatórias em circulação e o *stress* metabólico existente na IR sobrepõe-se ao aumento da elevação dos níveis de FGF-21, estando os níveis da adipocina diminuídos, o que influencia negativamente a sensibilidade à insulina. [50]

A administração de FGF-21 em ratos levou a um decréscimo da produção hepática de glicose para a corrente sanguínea e aumento da sensibilidade à insulina nos controlos, não se verificando estes efeitos em ratos obesos, o que também reforça a hipótese de ocorrer um estado de resistência ao FGF-21. [20]

Tal como mencionado, situações de *stress* metabólico conduzem a um aumento dos níveis de FGF-21, com um papel protetor na resposta adaptativa a esse mesmo *stress*, pelo que a elevação desta hepatocina na IR pode, por outro lado, traduzir uma resposta compensatória ao *stress* induzido pela IR. [41][61]

Existe uma relação entre os níveis de FGF-21 e a gravidade da alteração metabólica, aumentando a concentração de FGF-21 previamente à ocorrência de hiperglicemia, pelo que o FGF-21 pode ser encarado como um potencial biomarcador da IR e da gravidade do distúrbio metabólico, predizendo o risco de desenvolvimento de DM2. [9]

O FGF-21 pode ainda ser encarado como um biomarcador de microangiopatia em pacientes com DM2, uma vez que se eleva com o desenvolvimento de microalbuminúria, quando a função renal ainda se encontra preservada. [10]

## 2.2. FGF-21 como nova possibilidade terapêutica

A administração de FGF-21 recombinante em modelos animais de IR revelou efeitos benéficos, com redução da hiperglicemia e da hipertrigliceridemia, melhoria do perfil lipídico e diminuição do excesso de peso, sendo estes efeitos mais significativos em modelos animais com excesso de peso e DM2 do que nos controlos, formados por animais sem ambas as condições. [50][62]

A concentração de adiponectina aumentou, tendo diminuído os níveis séricos de insulina, traduzindo uma maior sensibilidade à insulina. Apesar das elevadas concentrações de FGF-21 utilizadas, não ocorreram hipoglicemias, independentemente de os animais estarem em jejum ou no estado pós-prandial. [63]

Além do aumento de adiponectina em circulação, a administração de FGF-21 conduziu à diminuição do teor de ceramidas no sangue, esfingolípido que se acumula nos tecidos nas situações de IR, pelo que a sua redução pode participar na melhoria da sensibilidade dos tecidos à insulina. [49]

A administração de FGF-21 permite aumentar a fosforilação de cinases proteicas como o ERK 1/2 no TA, TM e pâncreas, as quais estão habitualmente diminuídas na IR. Uma vez que estas cinases medeiam a resposta à insulina nos tecidos, a sua maior fosforilação traduz um aumento da sensibilidade à insulina, essencial para o tratamento da IR. [46]

Assim, a diminuição da hiperglicemia deve-se, pelo menos em parte, ao aumento da sensibilidade hepática à insulina, com maior supressão da secreção de glicose pelo fígado, bem como ao papel do TA, com o aumento da captação de glicose, da conversão de TAB em TAC e da termogénese. Os resultados relativos ao papel do TM na melhoria da glicemia aquando da administração de FGF-21 são controversos. [20]

Também o aumento da TMB e da diferenciação de TAB em TAC resultaram noutros efeitos benéficos, como a diminuição da massa adiposa e, conseqüentemente, do excesso de peso, o qual ocorreu sem reduzir a ingestão nutricional ou alterar a atividade física. [62]

Apesar de alguns dos efeitos do FGF-21 na regulação da glicemia serem independentes da insulina, o FGF-21 depende desta para melhorar o perfil lipídico, pois o aumento da sensibilidade à insulina no TA ocorre em primeiro lugar ao nível da Lipase Hormono-Sensível, que inibe a lipólise aquando do aumento dos níveis de insulina. [20]

A melhoria do perfil lipídico constatada nas atividades experimentais resultou da diminuição da concentração de colesterol total (CT) e de colesterol-LDL (C-LDL) e do aumento do colesterol-HDL (C-HDL). De realçar que, apesar da diminuição do CT e C-LDL serem equiparáveis às verificadas recorrendo a fármacos hipolipemiantes, o aumento dos níveis de C-HDL foi significativamente superior. Merece ainda destaque o facto de se ter verificado uma

redução no teor de C-LDL de alta densidade, bem como de citocinas pró-inflamatórias, reforçando o papel anti-inflamatório do FGF-21, e sugerindo que este é capaz de atuar também na melhoria do componente inflamatório da IR. [6][8][63]

Além dos estudos baseados na administração de FGF-21, foram criados modelos animais transgênicos com sobre-expressão do gene codificador da proteína, com resultados que suportaram os anteriores. Estes animais revelaram-se resistentes ao aumento de peso induzido por uma dieta hipercalórica, apresentando um maior teor de TAC, e menores níveis de glicemia, insulina, e triglicérides, em comparação com os controlos. [12]

No homem, em pacientes obesos com DM2, obtiveram-se resultados semelhantes, com diminuição significativa do peso, dos níveis de insulina, do C-LDL e elevação do C-HDL e dos níveis de adiponectina. Contudo, a diminuição da glicemia não foi tão significativa como nos modelos animais, tendo sido observada apenas uma tendência à ocorrência da mesma, proporcional à dose de FGF-21 utilizada. [6][64]

Foram verificados outros efeitos benéficos aquando da administração de FGF-21, como a diminuição da microalbuminúria no humano e a reversão da esteatose hepática em modelos animais, revelando o possível papel do FGF-21 no tratamento de diversas condições patológicas. [10]

Foi sugerido recentemente o papel do FGF-21 como mediador dos efeitos metabólicos de outros compostos usados farmacologicamente, nomeadamente de antidiabéticos orais (ADO) como a metformina, bem como do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1). De facto, a toma destes ADO induz a expressão de FGF-21 pelos hepatócitos, segundo as vias do AMPK-ATF4, e o aumento da sua concentração sanguínea, reforçando que os efeitos destes fármacos são, pelo menos em parte, mediados por esta hepatocina. [41]

Os estudos relativos à relação entre o FGF-21 e as Tiazoladinedionas (TZD) são controversos. Foi relatado que as TZD, por se tratarem de análogos do PPAR $\gamma$ , induzem a produção de FGF-21 apenas pelo TA, exercendo este ação autócrina/parácrina segundo essa mesma via, e mediando, assim, os efeitos das TZD no TA. Contudo, Adams *et. al* defendem que os efeitos destes ADO ocorrem independentemente da presença de FGF-21, não sendo este fundamental à ação das TZD. É, portanto, necessário realizar outros estudos, no sentido de clarificar a relação entre esta hepatocina e os ADO atualmente utilizados na prática clínica. [65][66]

É importante realçar que as concentrações de FGF-21 utilizadas nas atividades experimentais foram significativamente superiores às concentrações séricas máximas doseadas em humanos saudáveis *in vivo*. Tais concentrações poderão ser necessárias para mimetizar os efeitos do FGF-21, devendo este fato ser tido em consideração aquando do

planeamento de estudos futuros, no sentido de aproximar os resultados a condições fisiológicas reais. [14]

Os resultados obtidos experimentalmente sugerem, portanto, que o FGF-21 pode ser utilizado como uma possível terapêutica, com efeitos benéficos em diferentes parâmetros do metabolismo, bem como na redução da inflamação. De realçar que, conforme já mencionado, o FGF-21 não apresenta efeitos de proliferação celular, o que é fundamental na planificação de terapêuticas. [12]

Tem sido tentada a criação de compostos estáveis que possam ser utilizados farmacologicamente, sendo necessário aprofundar conhecimentos acerca dos mecanismos precisos de atuação do FGF-21 e os seus efeitos, bem como evitar possíveis efeitos secundários, como alterações no crescimento e reprodução. [6]

## Conclusão

Na base do desenvolvimento dos distúrbios do metabolismo encontra-se a insulinoresistência. Estando esta intimamente relacionada com a obesidade, a epidemia do século XXI, é inegável a necessidade de encontrar terapêuticas eficazes no seu tratamento e evitar a evolução para Diabetes Mellitus tipo 2 e Síndrome Metabólico.

A compreensão das alterações que ocorrem nestes distúrbios, quer na componente metabólica, quer inflamatória, é essencial para a planificação de terapêuticas eficazes, dirigidas a aspetos determinantes da sua fisiopatologia.

Graças ao avanço científico, o conhecimento detalhado sobre os processos fisiológicos do organismo está em constante evolução, permitindo a clarificação e aprofundamento de conceitos, bem como o reconhecimento de novos componentes, como o FGF-21. Perante a evidência do seu papel de regulador metabólico, capaz de influenciar o metabolismo da glicose e lípidos, frequentemente alterado nos casos de insulinoresistência, aliada ao facto de a sua administração *in vivo* produzir efeitos benéficos em diversos parâmetros metabólicos e inflamatórios, a comunidade científica tem encarado o FGF-21 como um promissor alvo terapêutico.

Ainda, pelo facto de os seus efeitos serem insulino-independentes, por não induzir hipoglicemias nem provocar o aumento de peso – limitações de alguns fármacos comumente utilizados no tratamento dos distúrbios do metabolismo – este novo fator de crescimento reúne características favoráveis ao seu uso terapêutico, quer usado isoladamente, quer em conjunto com a insulina/outros. Também a descoberta de que o FGF-21 e a adiponectina estão intimamente relacionadas pode ser aproveitada farmacologicamente, para um efeito sinérgico.

Deste modo, o uso terapêutico do FGF-21 pode possibilitar uma melhor qualidade de vida aos doentes, ao permitir alcançar um melhor controlo das suas patologias e, possivelmente, retardar o desenvolvimento de complicações decorrentes da insulinoresistência.

O FGF-21 destaca-se também pelo seu possível papel como biomarcador de insulinoresistência, relacionando-se com a gravidade da alteração metabólica, permitindo a identificação e tratamento precoce dos indivíduos em risco.

A compreensão do seu mecanismo de ação, papel biológico e fisiologia em indivíduos saudáveis e com insulinoresistência é essencial, no sentido de maximizar as potencialidades deste novo fator de crescimento. O seu duplo papel de possível fármaco e marcador preditivo do desenvolvimento de distúrbios metabólicos torna-o uma promessa para o tratamento futuro deste tipo de alterações, sendo fundamental que a investigação progrida, a fim de reforçar os resultados já obtidos, permitir a descoberta de novos dados e produzir compostos com recurso ao FGF-21.

## Referências Bibliográficas

1. Emanuelli B, Vienberg SG, Smyth G, et al. (2014) Interplay between FGF21 and insulin action in the liver regulates metabolism. *J Clin Invest* 124:515–527. doi: 10.1172/JCI67353
2. Ding X, Boney-Montoya J, Owen BM, et al. (2012)  $\beta$ Klotho Is Required for Fibroblast Growth Factor 21 Effects on Growth and Metabolism. *Cell Metab* 16:387–393. doi: 10.1016/j.cmet.2012.08.002
3. Zhang J, Li Y (2014) Fibroblast growth factor 21, the endocrine FGF pathway and novel treatments for metabolic syndrome. *Drug Discov Today* 19:579–589. doi: 10.1016/j.drudis.2013.10.021
4. Park SE, Park C-Y, Sweeney G (2015) Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: Past, present and future. *Crit Rev Clin Lab Sci* 00:1–11. doi: 10.3109/10408363.2015.1023429
5. Mantzoros C (2015) Insulin resistance: Definition and clinical spectrum. *UpToDate*
6. Gimeno RE, Moller DE (2014) FGF21-based pharmacotherapy - potential utility for metabolic disorders. *Trends Endocrinol Metab* 25:303–311. doi: 10.1016/j.tem.2014.03.001
7. Potthoff MJ, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ (2012) Endocrine fibroblast growth factors 15 / 19 and 21 : from feast to famine. *Genes Dev* 26:312–324. doi: 10.1101/gad.184788.111
8. Iglesias P, Selgas R, Romero S, Díez JJ (2012) Biological role, clinical significance, and therapeutic possibilities of the recently discovered metabolic hormone fibroblastic growth factor 21. *Eur J Endocrinol* 167:301–309. doi: 10.1530/EJE-12-0357
9. Chen C, Cheung BMY, Tso AWK, et al. (2011) High plasma level of fibroblast growth factor 21 is an independent predictor of type 2 diabetes: A 5.4-year population-based prospective study in Chinese subjects. *Diabetes Care* 34:2113–2115. doi: 10.2337/dc11-0294
10. Liu J-J, Foo JP, Liu S, Lim SC (2015) The role of fibroblast growth factor 21 in diabetes and its complications: A review from clinical perspective. *Diabetes Res Clin Pract* 108:382–389. doi: 10.1016/j.diabres.2015.02.032
11. Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N (2000) Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta - Gene Struct Expr* 1492:203–206. doi: 10.1016/S0167-4781(00)00067-1
12. Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, et al. (2005) FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest* 115:1627–1635. doi: 10.1172/JCI23606
13. Ornitz DM, Itoh N (2015) The fibroblast growth factor signaling pathway. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 4:215–266. doi: 10.1002/wdev.176
14. Angelin B, Larsson TE, Rudling M (2012) Circulating fibroblast growth factors as metabolic regulators--a critical appraisal. *Cell Metab* 16:693–705. doi: 10.1016/j.cmet.2012.11.001
15. Lundåsen T, Hunt MC, Nilsson LM, et al. (2007) PPAR $\alpha$  is a key regulator of hepatic FGF21. *Biochem Biophys Res Commun* 360:437–440. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.06.068
16. Yie J, Wang W, Deng L, et al. (2012) Understanding the Physical Interactions in the FGF21/FGFR/ $\beta$ -Klotho Complex: Structural Requirements and Implications in FGF21 Signaling. *Chem Biol Drug Des* 79:398–410. doi: 10.1111/j.1747-0285.2012.01325.x
17. Omar BA, Andersen B, Hald J, et al. (2014) Fibroblast growth factor 21 (FGF21) and glucagon-like peptide 1 contribute to diabetes resistance in glucagon receptor-deficient mice. *Diabetes* 63:101–110. doi: 10.2337/db13-0710
18. Owen BM, Ding X, Morgan DA, et al. (2014) FGF21 acts centrally to induce sympathetic nerve activity, energy expenditure, and weight loss. *Cell Metab* 20:670–677. doi: 10.1016/j.cmet.2014.07.012
19. Sarruf D a, Thaler JP, Morton GJ, et al. (2010) Fibroblast Growth Factor 21 Action in the

- Brain Obese Rats. *Diabetes* 59:1817–1824. doi: 10.2337/db09-1878.
20. Berglund ED, Li CY, Bina HA, et al. (2009) Fibroblast growth factor 21 controls glycemia via regulation of hepatic glucose flux and insulin sensitivity. *Endocrinology* 150:4084–4093. doi: 10.1210/en.2009-0221
  21. Gälman C, Lundåsen T, Kharitonov A, et al. (2008) The Circulating Metabolic Regulator FGF21 Is Induced by Prolonged Fasting and PPAR $\alpha$  Activation in Man. *Cell Metab* 8:169–174. doi: 10.1016/j.cmet.2008.06.014
  22. Reinehr T, Karges B, Meissner T, et al. (2015) Fibroblast Growth Factor 21 and Fetuin-A in Obese Adolescents With and Without Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 100:3004–10. doi: 10.1210/jc.2015-2192
  23. Hanks LJ, Gutiérrez OM, Bamman MM, Ashraf A, McCormick KL CK (2015) Circulating levels of fibroblast growth factor-21 increase with age independently of body composition indices among healthy individuals. *J Clin Transl Endocrinol* 2015 Jun 1;2(2):77–82.
  24. Bookout AL, de Groot MHM, Owen BM, et al. (2013) FGF21 regulates metabolism and circadian behavior by acting on the nervous system. *Nat Med* 19:1147–52. doi: 10.1038/nm.3249
  25. Nygaard EB, Vienberg SG, Orskov C, et al. (2012) Metformin stimulates FGF21 expression in primary hepatocytes. *Exp Diabetes Res*. doi: 10.1155/2012/465282
  26. Andersen B, Beck-Nielsen H, Højlund K (2011) Plasma FGF21 displays a circadian rhythm during a 72-h fast in healthy female volunteers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 75:514–519. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04084.x
  27. Tanaka T, Ngwa JS, Van Rooij FJA, et al. (2013) Genome-wide meta-analysis of observational studies shows common genetic variants associated with macronutrient intake. *Am J Clin Nutr* 97:1395–1402. doi: 10.3945/ajcn.112.052183
  28. Chu AY, Workalemahu T, Paynter NP, et al. (2013) Novel locus including FGF21 is associated with dietary macronutrient intake. *Hum Mol Genet* 22:1895–1902. doi: 10.1093/hmg/ddt032
  29. Hansen JS, Clemmesen JO, Secher NH, et al. (2015) Glucagon-to-insulin ratio is pivotal for splanchnic regulation of FGF-21 in humans. *Mol Metab* 4:551–60. doi: 10.1016/j.molmet.2015.06.001
  30. Habegger KM, Stemmer K, Cheng C, et al. (2013) Fibroblast growth factor 21 mediates specific glucagon actions. *Diabetes* 62:1453–1463. doi: 10.2337/db12-1116
  31. Ahmadian M, Suh JM, Hah N, et al. (2013) PPAR $\gamma$  signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nat Med* 19:557–566. doi: 10.1038/nm.3159
  32. Mai K, Andres J, Biedasek K, et al. (2009) Free Fatty Acids Link Metabolism and Regulation of the. *Diabetes*. doi: 10.2337/db08-1775.
  33. Potthoff MJ, Inagaki T, Satapati S, et al. (2009) FGF21 induces PGC-1 $\alpha$  and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:10853–10858. doi: 10.1073/pnas.0904187106
  34. Liang Q, Zhong L, Zhang J, et al. (2014) FGF21 maintains glucose homeostasis by mediating the cross talk between liver and brain during prolonged fasting. *Diabetes* 63:4064–4075. doi: 10.2337/db14-0541
  35. Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, et al. (2007) Hepatic Fibroblast Growth Factor 21 Is Regulated by PPAR $\alpha$  and Is a Key Mediator of Hepatic Lipid Metabolism in Ketotic States. *Cell Metab* 5:426–437. doi: 10.1016/j.cmet.2007.05.002
  36. Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, et al. (2007) Endocrine Regulation of the Fasting Response by PPAR $\alpha$ -Mediated Induction of Fibroblast Growth Factor 21. *Cell Metab* 5:415–425. doi: 10.1016/j.cmet.2007.05.003
  37. Laeger T, Henagan TM, Albarado DC, et al. (2014) FGF21 is an endocrine signal of protein restriction. *J Clin Invest* 124:3913–3922. doi: 10.1172/JCI74915
  38. Kim KH, Kim SH, Min YK, et al. (2013) Acute Exercise Induces FGF21 Expression in Mice and in Healthy Humans. *PLoS One* 8:2–8. doi: 10.1371/journal.pone.0063517
  39. Shimizu N, Maruyama T, Yoshikawa N, et al. (2015) A muscle-liver-fat signalling axis is essential for central control of adaptive adipose remodelling. *Nat Commun* 6:6693. doi:

- 10.1038/ncomms7693
40. Uebanso T, Taketani Y, Yamamoto H, et al. (2011) Paradoxical regulation of human FGF21 by both fasting and feeding signals: Is FGF21 a nutritional adaptation factor? *PLoS One* 6:4–11. doi: 10.1371/journal.pone.0022976
  41. Kim KH, Lee M (2014) FGF21 as a Stress Hormone : The Roles of FGF21 in Stress Adaptation and the Treatment of Metabolic Diseases. 245–251.
  42. Hojman P, Pedersen M (2009) Fibroblast growth factor-21 is induced in human skeletal muscles by hyperinsulinemia. *Diabetes* 58:2797–2801. doi: 10.2337/db09-0713.
  43. Mashili, FL; Austin R et al (2011) Direct effects of FGF21 on glucose uptake in human skeletal muscle: implications for type 2 diabetes and obesity. *Diabetes Metab Res Rev* 286–297. doi: 10.1002/dmrr
  44. Owen BM, Bookout AL, Ding X, et al. (2013) FGF21 contributes to neuroendocrine control of female reproduction. 19:1153–1156. doi: 10.1038/nm.3250.FGF21
  45. Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC, Staels B (2006) Sorting out the roles of PPAR $\alpha$  in energy metabolism and vascular homeostasis. *J Clin Invest* 116:571–580. doi: 10.1172/JCI27989
  46. Lee MS, Choi SE, Ha ES, et al. (2012) Fibroblast growth factor-21 protects human skeletal muscle myotubes from palmitate-induced insulin resistance by inhibiting stress kinase and NF- $\kappa$ B. *Metabolism* 61:1142–1151. doi: 10.1016/j.metabol.2012.01.012
  47. Inagaki T, Lin VY, Goetz R, et al. (2008) Inhibition of Growth Hormone Signaling by the Fasting-Induced Hormone FGF21. *Cell Metab* 8:77–83. doi: 10.1016/j.cmet.2008.05.006
  48. Fisher FM, Estall JL, Adams AC, et al. (2011) Integrated regulation of hepatic metabolism by fibroblast growth factor 21 (FGF21) in vivo. *Endocrinology* 152:2996–3004. doi: 10.1210/en.2011-0281
  49. Holland WL, Adams AC, Brozinick JT, et al. (2013) An FGF21-adiponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice. *Cell Metab* 17:790–797. doi: 10.1016/j.cmet.2013.03.019
  50. Lin Z, Tian H, Lam KSL, et al. (2013) Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice. *Cell Metab* 17:779–789. doi: 10.1016/j.cmet.2013.04.005
  51. Wente W, Efanov AM, Brenner M, et al. (2006) Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic beta-cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways. *Diabetes* 55:2470–2478. doi: 10.2337/db05-1435
  52. Chau MDL, Gao J, Yang Q, et al. (2010) Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK-SIRT1-PGC-1 $\alpha$  pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:12553–8. doi: 10.1073/pnas.1006962107
  53. Arner P, Pettersson A, Mitchell PJ, et al. (2008) FGF21 attenuates lipolysis in human adipocytes - A possible link to improved insulin sensitivity. *FEBS Lett* 582:1725–1730. doi: 10.1016/j.febslet.2008.04.038
  54. McCulloch DK; Robertson RP. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *UpToDate*. 2015
  55. Díaz-delfín J, Hondares E, Iglesias R, Giral M (2016) TNF- $\alpha$  represses  $\beta$ -Klotho expression and impairs FGF21 action in adipose cells: involvement of JNK1 in the FGF21 pathway. 153:4238–4245. doi: 10.1210/en.2012-1193
  56. Chavez AO, Molina-Carrion M, Abdul-Ghani MA, et al. (2009) Circulating fibroblast growth factor-21 is elevated in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes and correlates with muscle and hepatic insulin resistance. *Diabetes Care* 32:1542–1546. doi: 10.2337/dc09-0684
  57. Zhang X, Yeung DCY, Karpisek M, et al. (2008) Serum FGF21 Levels Are Increased in Obesity and Are in Humans. doi: 10.2337/db07-1476.Additional
  58. Reinehr T, Woelfle J, Wunsch R, Roth CL (2012) Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and its relation to obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver in children: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2143–50. doi: 10.1210/jc.2012-1221
  59. Lin Z, Gong Q, Wu C, et al. (2016) Dynamic Change of Serum FGF21 Levels in Response to Glucose Challenge in Human. 97:1224–1228. doi: 10.1210/jc.2012-1132

60. So WY, Cheng Q, Chen L, et al. (2013) High glucose represses  $\beta$ -klotho expression and impairs fibroblast growth factor 21 action in mouse pancreatic islets: Involvement of peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta$ -signaling. *Diabetes* 62:3751–3759. doi: 10.2337/db13-0645
61. Thiessen SE, Vanhorebeek I, Derese I, et al. (2015) FGF21 response to critical illness: Effect of blood glucose control and relation with cellular stress and survival. *J Clin Endocrinol Metab* 100:E1319–E1327. doi: 10.1210/jc.2015-2700
62. Coskun T, Bina HA, Schneider MA, et al. (2008) Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology* 149:6018–6027. doi: 10.1210/en.2008-0816
63. Kharitonov A, Wroblewski VJ, Koester A, et al. (2007) The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21. *Endocrinology* 148:774–781. doi: 10.1210/en.2006-1168
64. Gaich G, Chien JY, Fu H, et al. (2013) The effects of LY2405319, an FGF21 Analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell Metab* 18:333–340. doi: 10.1016/j.cmet.2013.08.005
65. Kim KH, Lee MS (2015) FGF21 as a mediator of adaptive responses to stress and metabolic benefits of anti-diabetic drugs. *J Endocrinol* 226:R1–R16. doi: 10.1530/JOE-15-0160
66. Adams AC, Coskun T, Cheng CC, et al. (2013) Fibroblast growth factor 21 is not required for the antidiabetic actions of the thiazoladinediones. *Mol Metab* 2:205–214. doi: 10.1016/j.molmet.2013.05.005
67. Fisher FF, Kleiner S, Douris N, et al. (2012) FGF21 regulates PGC-1 $\alpha$  and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Dev* 26:271–281. doi: 10.1101/gad.177857.111