

甲状腺激素与脂肪组织的进展性研究

朱 蓉¹, 范培云²

¹青海大学临床医学院, 青海 西宁

²青海省人民医院内分泌科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年6月21日; 录用日期: 2023年7月16日; 发布日期: 2023年7月24日

摘 要

甲状腺激素(TH)紊乱与全身能量代谢的深刻变化有关。TH的主要靶点是产热棕色脂肪组织(BAT), 它可以通过表达在棕色脂肪细胞中的甲状腺激素受体(TRs)直接刺激, 也可以通过表达在下丘脑神经元中的甲状腺激素受体(TRs)间接刺激。有证据表明, 甲状腺激素也可诱导白色脂肪组织褐变。在这篇综述中, 我们将讨论和总结近年来TH介导棕色脂肪组织活性和白色脂肪组织褐变的潜在机制。

关键词

甲状腺激素, 棕色脂肪(BAT), 白色脂肪(WAT)

Progressive Study on Thyroid Hormones and Adipose Tissue

Rong Zhu¹, Peiyun Fan²

¹School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

²Endocrinology Department of Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Jun. 21st, 2023; accepted: Jul. 16th, 2023; published: Jul. 24th, 2023

Abstract

Thyroid hormone (TH) disorder is related to profound changes in systemic energy metabolism. The main target of TH is thermogenic brown adipose tissue (BAT), which can be directly stimulated by thyroid hormone receptors (TRs) expressed in brown adipose tissue cells, or indirectly stimulated by thyroid hormone receptors (TRs) expressed in hypothalamic neurons. There is evidence that thyroid hormone can also induce browning of white adipose tissue. In this review, we will discuss and summarize the potential mechanism of TH mediated brown adipose tissue activity and white adipose tissue browning in recent years.

Keywords

Thyroid Hormone, Brown Adipose Tissue, White Fat

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 甲状腺激素和脂肪组织的概述

脂肪细胞是一种高度异质性的细胞类型, 具有不同的结构和功能特征。脂肪组织主要有两种类型: 白色脂肪组织(WAT)和棕色脂肪组织(BAT), 白色脂肪细胞是单细胞, 主要以甘油三酯的形式储存能量。棕色脂肪细胞是多房的, 富含线粒体, 表达高水平的解偶联蛋白 1 (UCP1), 在被游离脂肪酸激活后, 通过充当质子载体, 驱动氧化磷酸化与 ATP 产生的解偶联, 使其能够有效地将化学能量转化成热量[1]。WAT 储存在皮下和内脏, 围绕着腹腔内器官, 如肝脏、胰腺和肠道。内脏 WAT 的积累与胰岛素抵抗和糖尿病高度相关[2]。棕色脂肪主要存在于啮齿动物的肩胛间、肩胛下、腋窝、肾周和主动脉周围区域, 以及人类的颈部、锁骨上、椎旁、纵隔和肾周区域。BAT 有着丰富的交感神经支配和血管。这使得 BAT 能够对刺激(例如寒冷)作出反应, 这些刺激会激活交感神经系统, 并使局部产生的热量[3] [4]。

甲状腺激素(TH)是基础代谢的主要调节因子, 在寒战和非寒战冷适应过程中对热量的产生起重要作用。甲状腺状态的变化与关键代谢途径的变化有关——主要在大脑、骨骼肌、肝脏、胰腺和脂肪组织中——这些代谢途径控制着能量消耗(EE)和能量储存[5]。TH 刺激基础代谢率, 特别是通过增强三磷酸腺苷(ATP)的产生和离子梯度的产生和维持。例如, TH 增加肌肉中 ATP 的产生, 同时刺激涉及 Na^+/K^+ ATP 酶和 SERCA (肌浆/内质网 Ca^{2+} ATP 酶)的无效循环, 从而导致 ATP 消耗增加[6]。甲状腺激素对情感流露的影响可能在甲状腺功能减退或亢进的临床状态中得到最好的说明, 在这种状态下, 情感流露可以比基线水平减少或增加 3 倍[7]。TH 通过促甲状腺激素释放激素(TRH)和随后的促甲状腺激素(TSH)分泌调节下丘脑 - 垂体 - 甲状腺(HPT)轴的中枢机制负性调节自身的产生和分泌。TRH/TSH 对促甲状腺激素产生的中枢调控整合了肾上腺素能信号和代谢信号[7]。除了基础 EE 外, TH 还参与了适应性产热。TH 穿过血脑屏障, 作用于下丘脑, 增加交感神经系统(SNS)的激活[7]。此外, TH 轴可以通过解偶联蛋白 1 (UCP1)调节棕色脂肪组织(BAT)的产热能力。UCP1 耗散了线粒体膜上驱动 ATP 合成的电化学梯度, 从而导致热量释放的活性增加[8]。总的来说, 这说明了 TH 对能量代谢、体重和体温调节的重要性。在人类中, 这种模式可能在甲状腺功能低下或甲状腺功能亢进的患者中得到最好的反映。甲状腺功能减退与体重增加有关, 而甲状腺功能亢进由于对肌肉和脂肪组织的分解代谢作用而导致体重减轻。体重和内脏脂肪量的变化与 TSH 相关[9]。

2. TH 对 BAT 产热的影响

BAT 产热主要由解偶联蛋白 1 (UCP1)介导, 这是一种具有六个 α 螺旋结构域的跨膜蛋白, 具有一个底物结合位点、质子结合位点和几个疏水残基。这种蛋白质的最高含量位于棕色脂肪细胞的线粒体内膜, 在那里, 在被游离脂肪酸激活后, 它通过作为质子载体驱动氧化磷酸化与 ATP 产生的解偶联。因此, 底物氧化产生的能量以热量的形式释放, 赋予 BAT 产热特性。在正常情况下, BAT 由交感神经系统(SNS)的神经末梢释放去甲肾上腺素(NE)激活。响应 NE 结合, β -肾上腺素能受体促进第二信使信号传导, 包括

细胞内 cAMP 浓度的增加和随后蛋白激酶 A 活性的刺激。虽然在啮齿动物生热作用的激活中, β_3 肾上腺素能受体起着主导作用, 并可能增强 α_1 肾上腺素能受体的作用, 但最近的研究结果表明, 在人类中, β_2 同种型可能更相关。然而, 这两个物种中肾上腺素能受体的下游目标包括, 例如, 激素敏感性脂肪酶, 它在分解甘油三酯后提供游离脂肪酸, 以及激活基因表达的 CREB。

2.1. TH 诱导 BAT 产热

TH 的两种形式, 即甲状腺素(T4)及其活性代谢物 3,5,3'-三碘甲腺原氨酸(T3), 通过直接增加特定组织中的代谢率来调节强制性和适应性产热[10] [11]。正常的甲状腺状态对于响应寒冷的适应性产热至关重要, 因为甲状腺功能减退患者在长时间寒冷暴露期间容易出现体温过低。BAT 表达 2 型 5-脱碘酶(Dio2), 它催化细胞内 T4 向 T3 的转化。冷暴露期间, 去甲肾上腺素能诱导 Dio2, 导致细胞内 T3 增加刺激 Ucp1 表达, 增加线粒体呼吸而 ATP 生成效率较低, 以及热量产生。通过冷暴露激活 BAT 可以提高全身 T3 水平[12], 这表明 BAT 中 Dio2 的诱导可以产生一些 T3 介导的全身效应。冷暴露也强烈诱导 WAT 中的 Dio2 表达和活性, 尽管它对全身 T3 水平的贡献尚不清楚。BAT 和 WAT 中寒冷对 Dio2 的诱导突出了适应性产热过程中 T4 到 T3 转化对脂肪细胞内 TH 作用的重要性。特别地, T3 动员储存在 WAT 中的甘油三酯 (TAG) 产生游离脂肪酸, 作为产热的燃料。此外, TH 能够在 BAT 和 WAT 中选择性地诱导 Ucp1 表达, 从而能够通过线粒体解偶联持续诱导产热[13]。缺乏 Dio2 的小鼠在冷应激期间无法维持体温[14], 进一步证明 BAT 中细胞内 T3 水平的维持对于适应性产热是必要的。

甲状腺激素受体(TRs)属于核受体超家族, 是配体诱导的转录因子。有两种主要的 TR 亚型, 甲状腺激素受体 a 和 b ($TR\alpha$ 和 $TR\beta$)。配体结合的 TR 与位于靶基因启动子区域的 TH 反应元件(TRE)结合以诱导其表达。 $TR\alpha$ 和 $TR\beta$ 的作用对于许多基因来说是多余的, $TR\alpha$ 和 $TR\beta$ 都在 WAT 和 BAT 中表达。TH 通过其同源受体调节许多产热基因的转录。然而, 似乎 $TR\alpha$ 可能在强制性产热和交感神经反应中发挥更主要的作用, 而 $TR\beta$ 可能在刺激 BAT 中的 Ucp1 表达方面发挥更重要的作用[15] [16]。 $TR\alpha$ 敲除(KO), 而非 $TR\beta$ KO 小鼠体温过低。尽管 Ucp1 正常诱导, 但施用 $TR\beta$ 选择性激动剂 sobetirome (GC-1) 未能增加去甲肾上腺素(NE)刺激的甲状腺功能减退小鼠棕色脂肪细胞中的 cAMP 水平, 表明 BAT 中的肾上腺素能反应主要是 $TR\alpha$ -依赖性。

2.2. 生热作用的中枢和外周调节

在冷应激期间, 有强有力的证据表明 SNS 会刺激 BAT 中的产热作用。然而, 由于 BAT 中的 Dio2 表达是产热所必需的, 因此局部细胞内 T3 浓度也是产热的重要调节因子[14]。在热中性状态下, TH 还直接作用于大脑以增加 SNS 活动以刺激产热。T3 的侧脑室(ICV)给药降低 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)的活性并激活下丘脑腹内侧核中的脂肪生成途径。这增加了对 BAT 的交感神经输出, 正如 BAT 中细胞内 cAMP 水平和产热基因表达增加所证明的[17]。这些影响伴随着体重减轻, 也可能取决于 TH 介导的对下丘脑自噬的影响。ICV 施用 T3 会以 Ucp1 依赖性方式增加体温和代谢活动[18]。与皮下给药相比, ICV 给药 TH 也会导致 WAT 褐变[19]。总之, 这些发现表明 TH 的中心作用在激活的产热中起着关键作用。然而, 最近研究表明, T3 直接诱导 BAT 细胞系和原代棕色脂肪细胞中的 Ucp1 表达和线粒体活性, 这表明 TH 也可以对 BAT 产生直接影响[20]。此外, 自噬(特别是线粒体自噬)似乎对 BAT 中 TH 诱导的产热至关重要, 因为小鼠中 BAT 特异性自噬相关蛋白 5 (Atg5) 的敲低消除了激活的产热[20]。有趣的是, Mohácsik 等人使用检测 TH 转录活性的报告小鼠, 发现 BAT 的 TH 激活依赖于冷暴露期间的去甲肾上腺素能刺激, 但在室温下独立于去甲肾上腺素能信号[21]。因此, TH 的中枢和外周效应都负责协调激活 BAT 中的产热作用。Aarón M Cypess 等人的研究表明[22], BAT 激活可能在改善肥胖和糖尿病患者的血糖控

制方面具有潜在的有益作用。

3. TH 诱发 WAT 的褐变

米色或浅色(白色)脂肪细胞存在于白色脂肪组织(WAT)中,具有白色脂肪样表型,当受到刺激时会获得棕色脂肪样表型,从而导致产热增加。这种现象被称为褐变,更可能发生在皮下脂肪库中。越来越多的证据表明,甲状腺激素诱导白色脂肪组织“褐变”。褐变是指主要出现在腹股沟白色脂肪库的“米色”脂肪细胞。米色脂肪细胞显示多室脂质,表达 UCP-1、Cidea (细胞死亡激活剂 CIDE-A)和其他棕色脂肪细胞标记物,如 PGC1 α (PPAR γ 辅激活剂 1 α)。

甲状腺激素如何诱导脂肪组织褐变?

人们已经认识到,甲状腺激素也会诱导白色脂肪组织褐变。Weiner J 等人的研究结果支持了这一点,即小鼠甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退都与 WAT 褐变增加矛盾地相关。他们通过基因表达谱和多室 ucp1 阳性表型检测了甲状腺功能减退小鼠腹股沟 WAT (iWAT)和性腺 WAT 的 WAT 褐变特征。他们通过小动物 18F-FDG-PET 实验测定了甲状腺功能减退小鼠的 BAT 活性降低[23],这些数据表明代偿性 WAT 褐变是对 BAT 不活跃导致的产热减少的反应[24]。T3 代谢物三碘乙酸(TRIAC)在大鼠腹部 WAT 中的应用诱导 UCP1 异位表达[25]。在包括棕色脂肪细胞在内的各种细胞类型中, TRIAC 对 TR β 1 的亲合力高于 T3。因此,长期给 ob/ob 小鼠 TR β 特异性激动剂 GC-1 可诱导皮下 WAT 显著褐变,其基础是核心体温和全身能量消耗增加[26]。有趣的是, GC-1 的代谢作用似乎完全是由 WAT 褐变介导的,而不是由 BAT 功能的增加介导的,这可以通过 Ucp1 基因和 Ucp1 蛋白表达的减少以及血管内 BAT 中 18F-FDG 摄取的减少来证明。GC-1 对 WAT 褐变的影响是直接的,因为 GC-1 处理原代白色脂肪细胞诱导 UCP1 蛋白和基因表达。同样,用 GC-1 处理 UCP1 敲除小鼠也不能诱导产热[27]。此外,应用胰高血糖素/T3 缀合物后,小鼠腹股沟 WAT 呈褐变[28]。胰高血糖素受体(Gcgr)的表达仅在胰高血糖素受体阳性组织(如腹股沟 WAT)中允许直接 T3 作用。将胰高血糖素/T3 偶联物应用于野生型小鼠,能量消耗增加,体重下降,同时伴有多室脂肪细胞的形成,诱导产热程序,并触发 iWAT 中 UCP1 蛋白的表达[28]。有趣的是,在 UCP1 敲除小鼠中,胰高血糖素/T3 偶联物的产热作用只是减弱,而不是完全消除,这表明除了 UCP1 之外,还有其他机制促进 WAT 褐变,例如通过诱导成纤维细胞生长因子。胰高血糖素对糖尿病 21 (FGF21)的影响[29]。由肝脏分泌的 FGF21 主要通过诱导 PPAR γ 共激活因子 1 (PGC1 α)促进其褐变作用,PPAR γ 共激活因子 1 是 WAT 褐变的核心参与者之一。与 UCP1 $^{-/-}$ 小鼠类似, FGF21 $^{-/-}$ 小鼠中胰高血糖素/T3 偶联物对体重和能量消耗的影响减弱,这表明胰高血糖素/T3 偶联物的 iWAT 褐化和降体重作用依赖于 T3 UCP1 和 FGF21 介导的产热作用[30]。也有证据表明, T3 以 TR β 和 PPAR α 依赖的方式直接诱导 FGF21 在肝脏的表达[31]。这是否有助于外周甲状腺功能亢进症小鼠观察到的 WAT 褐变,仍有待澄清。

最近的数据为甲状腺激素对 WAT 褐变的中枢作用提供了证据。因此,集中应用 T3 增加了氧气消耗和体温,这与 BAT 中 UCP1 表达增加和腹股沟 WAT 褐变有关[18]。重要的是,在 UCP1 缺陷小鼠[18]中, T3 对能量代谢的中心作用被消除。然而,这一范式最近受到了一项里程碑式的出版物的挑战,该出版物优雅地剖析了 T3 对白色脂肪褐变的中枢和外周效应的影响。研究证实, T3 诱导的褐变效应依赖于 TR β , 因为雌性甲状腺功能亢进的 TR β ko 小鼠不存在褐变。有趣的是, T3 处理的野生型小鼠 iWAT 的褐变与 SNS 无关,因为在 iWAT 中 NE-和 camp 水平均未升高,并且在热中性(脂肪组织功能失神经)下仍观察到褐变效应[32]。由于 T3 处理小鼠在热中性状态下,除了静息代谢率增加外,骨骼肌的脂质摄取和糖原处置也增加,因此作者得出结论,肌肉是 T3 处理小鼠外周热疗的主要来源,而不是 BAT 和米色脂肪组织[32]。因此,本研究为其他观察结果提供了新的认识,这些观察结果显示 T4 处理小鼠不依赖于

UCP1 出现发热[33], 以及在 T4 诱导的大鼠甲状腺毒症中 UCP1 对急性冷应激的抑制反应。因此, 在其他 T3 靶组织(特别是骨骼肌)的产热反应增加的状态下, BAT 产热反应似乎降低了[34] [35]。

参考文献

- [1] Yau, W.W. and Yen, P.M. (2020) Thermogenesis in Adipose Tissue Activated by Thyroid Hormone. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 3020. <https://doi.org/10.3390/ijms21083020>
- [2] Longo, M., Zatterale, F. and Naderi, J. (2019) Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 2358. <https://doi.org/10.3390/ijms20092358>
- [3] Kim, B. (2008) Thyroid Hormone as a Determinant of Energy Expenditure and the Basal Metabolic Rate. *Thyroid (New York, N.Y.)*, **18**, 141-144. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0266>
- [4] Silvestri, E., Schiavo, L. and Lombardi, A. (2005) Thyroid Hormones as Molecular Determinants of Thermogenesis. *Acta Physiologica (Oxford)*, **184**, 265-283. <https://doi.org/10.1111/j.1365-201X.2005.01463.x>
- [5] Mullur, R., Liu, Y.Y. and Brent, G.A. (2014) Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiological Reviews*, **94**, 355-382. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2013>
- [6] Yu, F., Gothe, S. and Wikstrom, L. (2000) Effects of Thyroid Hormone Receptor Gene Disruption on Myosin Isoform Expression in Mouse Skeletal Muscles. *The American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **278**, R1545-R1554. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.278.6.R1545>
- [7] Bianco, A.C.P. and McAninch, E.A.M. (2013) The Role of Thyroid Hormone and Brown Adipose Tissue in Energy Homeostasis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **1**, 250-258. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70069-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70069-X)
- [8] Lopez, M. and Alvarez, C.V. (2013) Energy Balance Regulation by Thyroid Hormones at Central Level. *Trends in Molecular Medicine*, **19**, 418-427. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2013.04.004>
- [9] Cannon, B. and Nedergaard, J. (2004) Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiological Reviews*, **84**, 277-359. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2003>
- [10] Obregon, M. (2014) Adipose Tissues and Thyroid Hormones. *Frontiers in Physiology*, **5**, Article No. 479. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00479>
- [11] Bianco, A.C. and Maia, A.L. (2005) Adaptive Activation of Thyroid Hormone and Energy Expenditure. *Bioscience Reports*, **25**, 191-208. <https://doi.org/10.1007/s10540-005-2885-6>
- [12] Fernandez, J.A. and Mampel, T. (1987) Direct Assessment of Brown Adipose Tissue as a Site of Systemic Tri-Iodothyronine Production in the Rat. *Biochemical Journal*, **243**, 281-284. <https://doi.org/10.1042/bj2430281>
- [13] Sentis, S.C., Oelkrug, R. and Mittag, J. (2021) Thyroid Hormones in the Regulation of Brown Adipose Tissue Thermogenesis. *Endocrine Connections*, **10**, R106-R115. <https://doi.org/10.1530/EC-20-0562>
- [14] Christoffolete, M.A. and Linardi, C.C. (2004) Mice with Targeted Disruption of the Dio2 Gene Have Cold-Induced Overexpression of the Uncoupling Protein 1 Gene but Fail to Increase Brown Adipose Tissue Lipogenesis and Adaptive Thermogenesis. *Diabetes*, **53**, 577-584. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.3.577>
- [15] Ribeiro, M.O. and Bianco, S.D.C. (2010) Expression of Uncoupling Protein 1 in Mouse Brown Adipose Tissue Is Thyroid Hormone Receptor- β Isoform Specific and Required for Adaptive Thermogenesis. *Endocrinology*, **151**, 432-440. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0667>
- [16] Liu, Y., Schultz, J.J. and Brent, G.A. (2003) A Thyroid Hormone Receptor α Gene Mutation (P398H) Is Associated with Visceral Adiposity and Impaired Catecholamine-Stimulated Lipolysis in Mice. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 38913-38920. <https://doi.org/10.1074/jbc.M306120200>
- [17] Lopez, M. and Varela, L. (2010) Hypothalamic AMPK and Fatty Acid Metabolism Mediate Thyroid Regulation of Energy Balance. *Nature Medicine*, **16**, 1001-1008. <https://doi.org/10.1038/nm.2207>
- [18] Alvarez-Crespo, M. and Csikasz, R.I. (2016) Essential Role of UCP1 Modulating the Central Effects of Thyroid Hormones on Energy Balance. *Molecular Metabolism*, **5**, 271-282. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.01.008>
- [19] Martinez-Sanchez, N. and Moreno-Navarrete, J.M. (2017) Thyroid Hormones Induce Browning of White Fat. *Journal of Endocrinology*, **232**, 351-362. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0425>
- [20] Yau, W.W. and Singh, B.K. (2019) Thyroid Hormone (T₃) Stimulates Brown Adipose Tissue Activation via Mitochondrial Biogenesis and MTOR-Mediated Mitophagy. *Autophagy*, **15**, 131-150. <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1511263>
- [21] Mohacsik, P. and Erdelyi, F. (2018) A Transgenic Mouse Model for Detection of Tissue-Specific Thyroid Hormone Action. *Endocrinology*, **159**, 1159-1171. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00582>

- [22] Cypess, A.M. and Kahn, C.R. (2010) Brown Fat as a Therapy for Obesity and Diabetes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, **17**, 143-149. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e328337a81f>
- [23] Weiner, J. and Kranz, M. (2016) Thyroid Hormone Status Defines Brown Adipose Tissue Activity and Browning of White Adipose Tissues in Mice. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 38124. <https://doi.org/10.1038/srep38124>
- [24] Schulz, T.J. and Huang, P. (2013) Brown-Fat Paucity Due to Impaired BMP Signalling Induces Compensatory Browning of White Fat. *Nature*, **495**, 379-383. <https://doi.org/10.1038/nature11943>
- [25] Medina-Gomez, G., Calvo, R.M. and Obregon, M.J. (2008) Thermogenic Effect of Triiodothyroacetic Acid at Low Doses in Rat Adipose Tissue without Adverse Side Effects in the Thyroid Axis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **294**, E688-E697. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00417.2007>
- [26] Villicev, C.M. and Freitas, F.R.S. (2007) Thyroid Hormone Receptor β -Specific Agonist GC-1 Increases Energy Expenditure and Prevents Fat-Mass Accumulation in Rats. *Journal of Endocrinology*, **193**, 21-29. <https://doi.org/10.1677/joe.1.07066>
- [27] Lin, J.Z. and Martagon, A.J. (2015) Pharmacological Activation of Thyroid Hormone Receptors Elicits a Functional Conversion of White to Brown Fat. *Cell Reports*, **13**, 1528-1537. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.10.022>
- [28] Finan, B. and Clemmensen, C. (2016) Chemical Hybridization of Glucagon and Thyroid Hormone Optimizes Therapeutic Impact for Metabolic Disease. *Cell*, **167**, 843-857.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.014>
- [29] Beaudry, J.L. and Kaur, K.D. (2019) The Brown Adipose Tissue Glucagon Receptor Is Functional but Not Essential for Control of Energy Homeostasis in Mice. *Molecular Metabolism (Germany)*, **22**, 37-48. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.01.011>
- [30] Fisher, F.M. and Kleiner, S. (2012) FGF21 Regulates PGC-1 α and Browning of White Adipose Tissues in Adaptive Thermogenesis. *Genes & Development*, **26**, 271-281. <https://doi.org/10.1101/gad.177857.111>
- [31] Adams, A.C. and Astapova, I. (2010) Thyroid Hormone Regulates Hepatic Expression of Fibroblast Growth Factor 21 in a PPAR α -Dependent Manner. *The Journal of Biological Chemistry*, **285**, 14078-14082. <https://doi.org/10.1074/jbc.C110.107375>
- [32] Johann, K. and Cremer, A.L. (2019) Thyroid-Hormone-Induced Browning of White Adipose Tissue Does Not Contribute to Thermogenesis and Glucose Consumption. *Cell Reports*, **27**, 3385-3400.e3. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.05.054>
- [33] Dittner, C. and Lindsund, E. (2019) At Thermoneutrality, Acute Thyroxine-Induced Thermogenesis and Pyrexia Are Independent of UCP1. *Molecular Metabolism*, **25**, 20-34. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.05.005>
- [34] Triandafillou, J. and Gwilliam, C. (1982) Role of Thyroid Hormone in Cold-Induced Changes in Rat Brown Adipose Tissue Mitochondria. *Canadian Journal of Biochemistry*, **60**, 530-537. <https://doi.org/10.1139/o82-065>
- [35] Ramadan, W., Marsili, A. and Larsen, P.R. (2011) Type-2 Iodothyronine 5'Deiodinase (D2) in Skeletal Muscle of C57Bl/6 Mice. II. Evidence for a Role of D2 in the Hypermetabolism of Thyroid Hormone Receptor Alpha-Deficient Mice. *Endocrinology*, **152**, 3093-3102. <https://doi.org/10.1210/en.2011-0139>