

Camila Oliveira de Souza

Papel dos PPARs sobre os benefícios imuno-metabólicos promovidos pelo ácido palmitoleico.

Tese apresentada ao Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Biologia Celular e Tecidual

Orientador: Prof. Dr. José Cesar Rosa Neto

Versão original

São Paulo
2017

RESUMO

SOUZA, C. O. de **Papel dos PPARs sobre os benefícios imuno-metabólicos promovidos pelo ácido palmitoleico**. 2017. 205 f. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Tecidual) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

O ácido palmitoleico (POA) é descrito como uma lipocina, capaz de melhorar a resposta à insulina, estimular a oxidação de lipídios e reduzir a inflamação, podendo ser considerado uma estratégia nutricional para o controle da doença do fígado gorduroso não alcoólico (NAFLD). Assim, nós verificamos se o POA pode ser uma estratégia terapêutica para mitigar os efeitos deletérios de uma dieta rica em gordura (HF) sobre o acúmulo ectópico de lipídios, homeostase glicêmica e inflamação hepática, verificando a participação do PPAR α e PPAR γ . Para tanto utilizamos camundongos selvagens alimentados com uma dieta padrão (SD), ou animais PPAR α *knockout* (PPAR α KO) ou com deleção de PPAR γ em células mielóides (PPAR γ KO^{LyzCre+}) alimentados com HF. As dietas foram administradas por 12 semanas, e a partir da 10^a semana os animais foram suplementados com ácido oleico ou POA (300mg/kg). Utilizamos também macrófagos intraperitoneais extraídos de animais WT, PPAR α KO e PPAR γ KO^{LyzCre+}, incubados com LPS ou LPS + POA (600uM). A HF promoveu resistência à insulina, esteatose e inflamação exacerbada no fígado dos animais, independente do genótipo. POA melhorou a resposta à insulina periférica e hepática. No fígado, POA não modulou fatores da cascata de insulina, ou a produção de adiponectina, porém, estimulou a ativação de AMPK e aumentou os níveis FGF-21, de forma dependente de PPAR α . POA reduziu a inflamação hepática, por diminuir TLR4, NF κ B e fatores do inflamassoma, mas principalmente, por inibir a polarização de macrófagos para o fenótipo M1, um efeito que ocorreu mesmo em animais PPAR γ KO^{LyzCre+}, apesar da maior expressão gênica e proteica de PPAR γ estimulada pelo POA, *in vivo* e *in vitro*. Nossos dados indicam que o POA atenua a intolerância à glicose e resistência à insulina hepática e periférica induzida por dieta hiperlipídica, por ativação de AMPK, FGF21 e PPAR α . E, é capaz de mitigar a inflamação no fígado, independente de PPARs.

Palavras-chave: NAFLD. inflamação. resistência à insulina. AMPK. ácido graxo monoinsaturado.

ABSTRACT

SOUZA, C. O. de **The role of PPARs on the immuno-metabolic benefits caused by palmitoleic acid.** 2017. 205 p. Ph. D. thesis (Cell and Tissue Biology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Palmitoleic acid (POA) is described as a lipokine, capable of improving insulin responsiveness, stimulating lipid oxidation and reducing inflammation, which can be an important nutrition strategy for the control of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Thus, we investigated whether POA can protect against the deleterious effects of a high fat diet (HF), verifying the role of PPAR α and PPAR γ . We used wild-type mice fed a standard diet (SD), or PPAR α knockout (PPAR α KO) and mice with myeloid cells selective-deleted PPAR γ (PPAR γ KO^{LyzCre+}) fed a HF. The diets were administered for 12 weeks, and beginning on the 10th week the animals were supplemented with oleic acid or POA (300mg/kg). Intraperitoneal macrophages extracted from WT, PPAR α KO and PPAR γ KO^{LyzCre+} mice and stimulated with LPS or LPS+POA (600 μ M), were also analyzed. HF promoted insulin resistance, steatosis and exacerbated inflammation in the liver of mice, regardless of genotype. Although it did not reduce the lipids ectopic accumulation in the liver, or modulated the lipogenic factors expression, POA improved the peripheral and hepatic insulin response. In the liver, POA did not modulate factors of the insulin cascade, or adiponectin production, however, stimulated AMPK activation and increased FGF-21 levels, in a PPAR α -dependent manner. POA reduced liver inflammation by decreasing TLR4, NF κ B and inflammatory factors, but mainly by inhibiting the macrophage polarization to the M1 phenotype, an effect that occurred even in PPAR γ KO^{LyzCre+} mice, despite the increased gene and protein expression of PPAR γ observed with POA administration, in vivo and in vitro. Thus, our data indicate that the POA reduced the glucose intolerance and hepatic and peripheral insulin resistance induced by a high fat diet through the activation of AMPK, FGF21 and PPAR α . And, it was also able to reduce the liver inflammation, independently of PPARs.

Keywords: NAFLD. inflammation. insulin resistance. AMPK. monounsaturated fatty acid.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Da obesidade aos distúrbios imuno-metabólicos hepáticos

A prevalência de obesidade aumentou muito nas últimas décadas, representando grave problema de saúde pública para países desenvolvidos ou em desenvolvimento (*World Healthy Organization*, 2014). A obesidade está frequentemente associada a diversas doenças crônicas, como *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), dislipidemias, esteatose hepática e alguns tipos de neoplasias (CHEN et al., 2012; HOTAMISLIGIL; ERBAY, 2008; LICHTENSTEIN et al., 2000; MAKKI et al., 2013; SINGER et al., 2014; TIMMERS et al., 2011; WANG et al., 2011). Porém, os mecanismos pelos quais o excesso de peso está relacionado com a maior incidência destas doenças, ainda não foram completamente elucidados.

É descrito que a inflamação crônica de baixa intensidade, um fenótipo frequentemente associado com a obesidade, pode ter um papel importante na indução da resistência à insulina (LEVERVE, 2003; SANZ et al., 2011). Citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β) e interleucina-6 (IL-6), interferem na transdução do sinal insulínico, pois promovem a ativação da enzima IKK (quinase do inibidor κ B) e a dissociação do complexo I κ B (inibidor κ B)/NF κ B (fator nuclear κ B) (SHOELSON *et al.*, 2003). Esta dissociação resulta em ativação da via do NF κ B, a qual pode induzir a fosforilação em serina ao invés de tirosina do receptor de insulina (IR) e seus substratos (IRS-1/IRS-2), prejudicando a sinalização da insulina e promovendo diversas alterações metabólicas (DELARUE; MAGNAN, 2007).

Além desta inflamação crônica de baixo grau, é relatado que paciente obesos apresentam alteração no metabolismo mitocondrial, estresse oxidativo elevado, e acúmulo ectópico de lipídios, ceramidas e diacilglicerol (DAG). Efeitos que ocasionariam alteração no metabolismo da glicose, ácidos graxos e aminoácidos (JOHNSON et al., 2016). De fato, é descrito que o acúmulo ectópico de metabólitos de ácidos graxos (AG) no fígado pode promover resistência à insulina (DELARUE; MAGNAN, 2007; ROGGE, 2009).

O fígado é um dos primeiros órgãos afetados pela obesidade e resistência à insulina. E como desempenha papel de destaque na homeostase da glicose, alterações hepáticas na ação da insulina promovem profundos efeitos nas vias de

metabolismo da glicose, aumentando a concentração plasmática de glicose, por estimular a produção endógena de glicose (KLOVER; MOONEY, 2004), além de alterar diversas funções hepáticas relacionadas ao metabolismo de AG, aumentando a captação e a síntese *de novo* de AG, inibindo a β -oxidação mitocondrial, e reduzindo a liberação de VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade) (SINGER et al., 2014).

Tais efeitos aumentam os AG livres na circulação e favorecem a esteatose hepática não alcoólica (NAFLD, do inglês "Non Alcoholic Fatty Liver Disease") (DI MINNO et al., 2012; TILG; MOSCHEN, 2008). Uma deposição ectópica de triglicérides no parênquima dos hepatócitos (DI MINNO et al., 2012; TILG; MOSCHEN, 2008), considerada a mais comum comorbidade associada à obesidade e ao diabetes, com prevalência entre 10-24% da população mundial (ZELBER-SAGI et al., 2006). A NAFLD pode progredir para casos mais graves de doença hepática, como a esteato-hepatite (NASH, do inglês "non-alcoholic steatohepatitis"), cirrose, ou até para carcinomas hepáticos (PAWELLA et al., 2014; STARLEY et al., 2010).

Associado a resistência à insulina, o excesso de ácidos graxos no fígado, também pode promover diminuição na atividade da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), um sensor energético classicamente ativado por uma baixa relação ATP (adenosina tri-fosfato)/AMP (adenosina monofosfato), e que desempenha um papel central na regulação do metabolismo (HSU et al., 2014b). Em geral, a ativação da AMPK estimula processos que elevam a produção de ATP intracelular, favorecendo a glicólise, fosforilação oxidativa, -oxidação de ácidos graxos e autofagia, ao mesmo tempo em que inibe os processos anabólicos, que consomem de ATP, como síntese de proteínas, e ácidos graxos, bem como a produção hepática glicose (BIJLAND et al., 2013; HARDIE et al., 2012; LANASPA et al., 2012; O'NEILL et al., 2013). Justamente por controlar tais processos metabólicos, foi observado que a ativação de AMPK também modula a inflamação, sendo capaz de estimular a polarização de macrófagos para o fenótipo anti-inflamatório M2 (BOLSONI-LOPES et al., 2014; CHAN et al., 2015; HSU et al., 2014b). Assim, tais efeitos indicam a inibição de AMPK como um importante *link* entre a inflamação, resistência à insulina e alterações metabólicas da obesidade, resultando no desenvolvimento da síndrome metabólica (BULER et al., 2012; BULER et al., 2014).

A sinalização da insulina é responsável pela ativação de diversas vias que regulam funções metabólicas hepáticas, inclusive do metabolismo de ácidos graxos.

Alterações na via de sinalização à insulina resultam em aumento da atividade transcricional de FOXO-1 (do inglês “*forkhead box protein O*”) (GALLAGHER et al., 2011), o qual, além de modular o metabolismo de carboidratos, ativando a expressão de enzimas-chaves da via neoglicogênica, como PEPCCK (do inglês “*phosphoenolpyruvate carboxykinase*”) e G6Pase (glicose-6-fosfatase), é responsável pela transcrição gênica de enzimas do metabolismo de lipídios (SUL et al., 2000). FOXO-1 estimula fatores de transcrição SREBP-1 e SREBP-2 (do inglês “*sterol response-elements binding proteins*”) e ChREBP (do inglês “*carbohydrate-responsive element-binding protein*”), que, por sua vez, induzem a expressão da ácido graxo sintase (FAS) e acetil CoA carboxilase (ACC), enzimas envolvidas na síntese *de novo* AG (BECHMANN et al., 2012; WAKIL; ABU-ELHEIGA, 2009). Além disso, devido à ativação de PGC-1 α (do inglês “*peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator 1 α* ”), FOXO-1 também favorece a transcrição de genes induzidos pelos PPARs (do inglês “*peroxisome proliferator activated-receptor*”) (MIHAYLOVA et al., 2011; SPARKS; DONG, 2009).

1.2 Papel dos PPARs nas alterações imuno-metabólicas hepáticas

Os PPARs controlam a transcrição de diversos genes por interação de seus heterodímeros PPAR-RXR (RXR, receptor do 9-cis-ácido retinóico) com sequências específicas da região promotora destes genes, denominadas: elemento de resposta ao PPARs (PPRE, do inglês “*Peroxisome Proliferator Response Element*”). PPAR α , PPAR δ e PPAR γ (isoformas 1 e 2), os principais membros desta família de PPARs, são expressos diferencialmente em diversos tecidos. O PPAR α é majoritariamente expresso no fígado, mais especificamente nos hepatócitos, e tem como principal função regular o metabolismo lipídico durante o jejum, estimulando a captação e oxidação peroxissomal de ácidos graxos, -oxidação mitocondrial, cetogênese e o metabolismo de lipoproteínas (DAYNES; JONES, 2002b; FUENTES et al., 2013; PAWLAK et al., 2015); PPAR δ é expresso ubiquamente em diversos tecidos corporais, regulando principalmente a oxidação de ácidos graxos (SCHMUTH et al., 2004); Enquanto, PPAR γ , é expresso principalmente no tecido adiposo branco, e em menor quantidade nas células dendríticas, macrófagos, células endoteliais e hepatócitos, sendo essencial para a diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos, além de controlar a expressão de proteínas envolvidas no

metabolismo de lipídios (BELCHIOR et al., 2015; BRUN et al., 1996; JANANI; RANJITHA KUMARI, 2015; MORAN-SALVADOR et al., 2011).

Além de sua função metabólica pró-oxidativa, o PPAR α é descrito como capaz de suprimir a expressão de genes pró-inflamatórios (DAYNES; JONES, 2002b; IP et al., 2004; STIENSTRA et al., 2007). Efeito que pode ser resultado de uma inibição funcional cruzada, na qual heterodímeros α PPAR-RXR formam complexos com outros tipos de fatores de transcrição: AP1, NF- κ B, NFAT (fator nuclear de células T ativadas) e STATs (do inglês "*signal transducers and activators of transcription*"), inativando-os; Ou ser resultante de uma inibição direta, onde PPAR α antagoniza NF- κ B p65 por interação física, a través de ligação com seu domínio de homologia-RelA (DAYNES; JONES, 2002b). Em concordância, Stienstra e cols. (2007) verificaram que camundongos PPAR α *knockouts* submetidos à dieta hiperlipídica apresentaram maior infiltrado de macrófagos, expressão de genes pró-inflamatórios e maior acúmulo de lipídios no fígado. Enquanto alguns estudos demonstraram um efeito positivo de PPAR α no metabolismo de ácidos graxos e na inflamação hepática, revertendo a esteatose (IP et al., 2004; STIENSTRA et al., 2007), e a administração de um agonista de PPAR α , preveniu a esteatose hepática de camundongos deficientes em metionina e colina (IP et al., 2004).

Acreditava-se que somente PPAR α tinham ~~ênfase~~ no controle do metabolismo hepático, porém, foi demonstrado que camundongos obesos expressam PPAR γ 1 e 2 no fígado (VIDAL-PUIG et al., 1996), e que a ativação de PPAR γ 2 em hepatócitos pode ser induzida por agonistas como a troglitazona, aumentando a transcrição de genes encontrados tipicamente em adipócitos como: CD36 e AP2, os quais desempenham um papel importante na NAFLD (JANANI; RANJITHA KUMARI, 2015; MORAN-SALVADOR et al., 2011). De fato, o tratamento prolongado com agonistas de PPAR γ em camundongos ~~obesos~~ aumentou o acúmulo ectópico de lipídios no fígado (BEDOUCHA et al., 2001), mostrando assim, que PPAR γ também desempenha um importante papel no metabolismo hepático de lipídeos, principalmente contribuindo para a manutenção do fenótipo esteatótico (MORAN-SALVADOR et al., 2011).

Contudo, de maneira similar ao PPAR α , além de seus efeitos metabólicos, PPAR γ também influencia negativamente a inflamação, principalmente por diminuir a produção de mediadores pró-inflamatórios como IL6, IL12 α , IL1 β , COX2 (ciclooxigenase-2) e iNOS (óxido nítrico-sintase induzida), em macrófagos e células

dendríticas (ROGUE et al., 2010; ZIZZO; COHEN, 2015). Embora o mecanismo de PPAR γ precise ser esclarecido, este fator de transcrição parece inibir a atividade de AP-1, bem como reduzir a transdução do sinal de STAT-1, NF κ B e NFAT por transrepressão (KIM et al., 2015). Em concordância, macrófagos PPAR γ *knockout* mostraram não se diferenciar no fenótipo anti-inflamatório M2 (KOSTADINOVA et al., 2005; MORAN-SALVADOR et al., 2011).

Classicamente existem pelo menos duas grandes populações de macrófagos: aqueles em um estado pró-inflamatório polarizado em M1 e aqueles em estado anti-inflamatório polarizado em M2 (CASTOLDI et al., 2016; JU; MANDREKAR, 2015).

As células M1 são produtores eficientes de moléculas efetoras (ROS e NO), citocinas inflamatórias (IL-1 β , TNF, IL-6), e expressam moléculas fenotípicas como, MHC-II (complexo de histocompatibilidade classe II), CD80, CD86, CCR2 e CCR5 (CASTOLDI et al., 2016). Ademais, macrófagos M1 utilizam predominantemente o metabolismo glicolítico e requerem a ativação de moléculas intracelulares, tais como NLRP3 (do inglês "*Nod Like receptor*"), TLR4 (do inglês "*Toll Like receptor*"), STAT1, HIF-1 α (fator induzido por hipoxia), mTORC1 (do inglês "*mammalian target of rapamycin complex 1*" , PFK2 (fosfofrutoquinase 2) e PKM2 (piruvato quinase M2) e conversão de piruvato em lactato por LDH (lactato desidrogenase) (CASTOLDI et al., 2016).

Em contraste, as várias formas de macrófagos M2 compartilham as características de possuírem baixas concentrações de IL-12 e IL-23 e altos níveis de IL-10 e, geralmente, expressam níveis elevados de certos genes, como arginase (Arg1) e receptor de manose C tipo 1 (CD206) (FENG et al., 2016). Os macrófagos M2 utilizam principalmente o metabolismo oxidativo, e foi observado que a indução do metabolismo oxidativo em macrófagos M1 muda seu fenótipo em direção a um perfil M2 (FENG et al., 2016; SONG et al., 2016). Interessantemente, PPAR γ é descrito como um dos fatores essenciais neste processo de mudança metabólica em direção ao metabolismo oxidativo, e a polarização para o fenótipo anti-inflamatório M2 (KOSTADINOVA et al., 2005; MORAN-SALVADOR et al., 2011). A administração de pioglitazona, um agonista de PPAR γ , reduziu a expressão de IL-1 β , IL-6, MCP-1 e TNF- α em macrófagos do peritônio (DASU et al., 2009), enquanto a rosiglitazona, aumentou a produção da molécula anti-inflamatória adiponectina e, assim, diminuiu a resistência à insulina (YANG et al., 2002).

O entendimento da atuação dos PPARs (α e γ) no metabolismo lipídico e nos processos inflamatórios e na progressão da NAFLD tem sido facilitado pelo uso de vários ligantes sintéticos, como: TZDs, GW9662 (inibidor de PPAR γ) e GW6471 (inibidor de PPAR α). No entanto, tendo em vista os importantes efeitos imuno-metabólicos dos PPARs, compostos não farmacológicos, como os ácidos graxos vêm sendo estudados, como compostos capazes de ativar estes fatores de transcrição, sem a promoção dos efeitos colaterais comuns aos tratamentos farmacológicos vigentes (DOSHI et al., 2010).

PPAR α pode ser ativado por ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) n-3, como EPA (ácido eicosapentaenoico, C20:5n-3) e DHA (ácido docosaenoico, C22:6n-3), aumentando a transcrição de genes pró-oxidativos e reduzindo a inflamação local (HERNANDEZ-RODAS et al., 2017; SHIMOJO et al., 2014; TAPIA et al., 2014; ZUNIGA et al., 2011). De modo semelhante, a ativação de PPAR γ por PUFAs, em particular, EPA e DHA, tem sido amplamente descrita, e é considerado um dos mecanismos para os efeitos anti-inflamatórios destes ácidos graxos (BELCHIOR et al., 2015; NAKANISHI; TSUKAMOTO, 2015; SCHNEIDER et al., 2014; ZIZZO; COHEN, 2015).

Recentemente foi demonstrado que o ácido palmitoleico, nosso foco de estudo, é um modulador positivo do receptor nuclear PPAR γ , sendo capaz de aumentar a lipólise no tecido adiposo branco (BOLSONI-LOPES et al., 2013b). Além disso, subsequentemente à melhora da sensibilidade à insulina promovida pelas TZDs, foi reportado um aumento na concentração de ácido palmitoleico circulante em pacientes obesos e diabéticos (KOLAK et al., 2007; RISERUS et al., 2005; YAO-BORENGASSER et al., 2008), indicando que a síntese de ácido palmitoleico poderia estar envolvida nos efeitos benéficos de agonistas de PPAR γ sobre a sensibilidade à insulina (RISERUS et al., 2005).

1.3 Ácido Palmitoleico e seus efeitos imuno-metabólicos

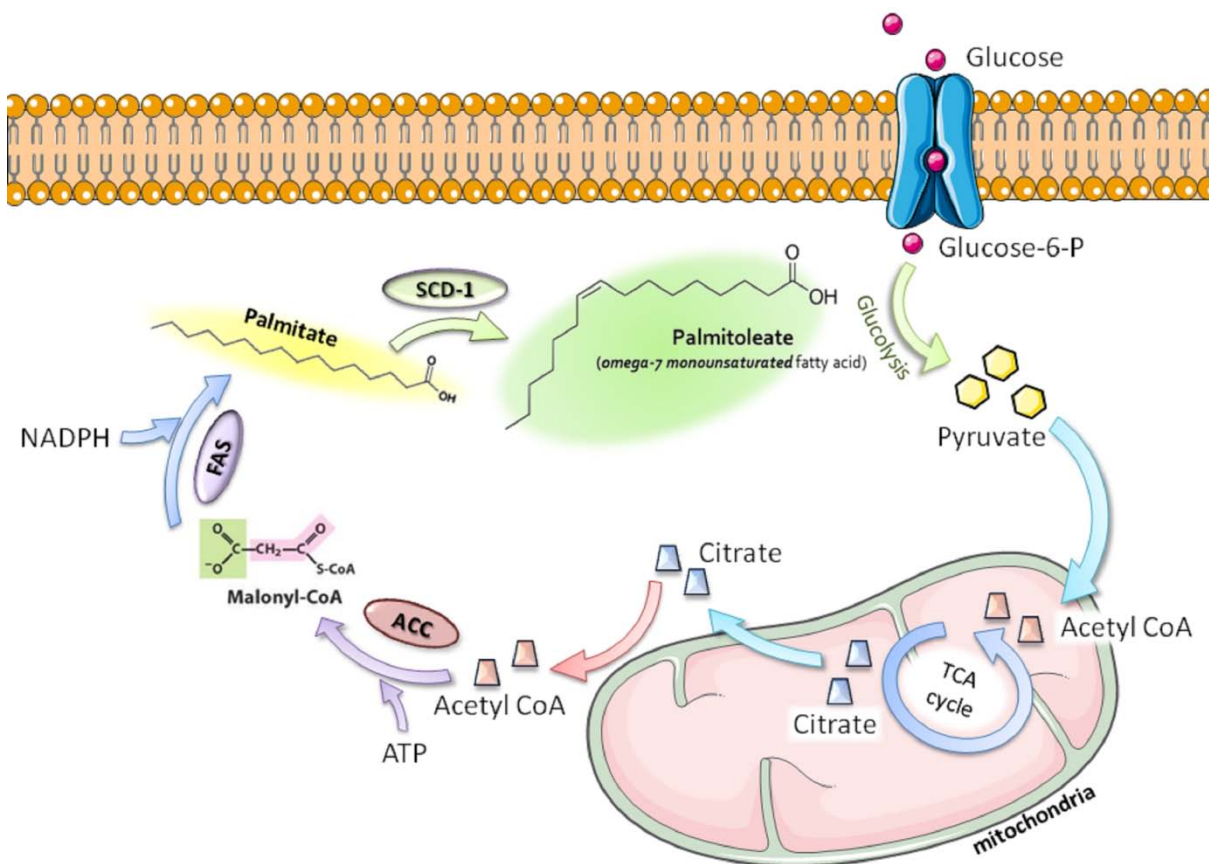
O ácido palmitoleico é um ácido graxo monoinsaturado ômega-7 de 16 carbonos (C16:1n-7), pouco obtido pela dieta. Já que não são muitos alimentos que apresentam uma concentração de ácido palmitoleico maior que 5% do total de AG. São consideradas boas fontes de ácido palmitoleico: macadâmias (*Macadamia integrifolia*) (17% do total de AG), óleo de espinheiro do mar (*Hippophae*

rhamnoides) (30% do total de AG) e alguns peixes, como salmão (6%, do total de AG) e bacalhau (7%, do total de AG) (FRIGOLET; GUTIERREZ-AGUILAR, 2017; HODSON; KARPE, 2013).

O ácido palmitoleico pode ser sintetizado pela dessaturação de ácido palmítico (C16:0) em uma reação catalisada pela delta-9-dessaturase, também denominada de esteroil-CoA dessaturase-1 (SCD1) (Figura 1). Os principais locais de atividade de SCD1 são o tecido adiposo e o fígado. Em comum com outros ácidos graxos, o ácido palmitoleico circula na corrente sanguínea como componente de lipídios complexos (triglicerídeos, fosfolípidos, ésteres de colesterol, respectivamente 3,5, 0,7 e 2,8% do total de AG) dentro de lipoproteínas e também na forma não esterificada ("livre") (3,2% do total de AG) (SOUZA et al. 2017). Ademais, existem importantes reservas de ácido palmitoleico no tecido adiposo humano, onde normalmente contribui com mais de 5% dos ácidos graxos (WALKER; BROWNING, 2015; WALKER, WEST, 2015).

O ácido palmitoléico (C16:1 n-7) recebeu a denominação de lipocina por apresentar função hormonal, sendo produzido e liberado pelo tecido adiposo, auxiliando na manutenção da de diversos processos metabólicos em outros órgãos (CAO et al., 2008b). Por exemplo, vários estudos observaram que o ácido palmitoleico aumentou a sensibilidade à insulina e a eliminação de glicose em roedores (BOLSONI-LOPES et al., 2014; CAO et al., 2008a; SOUZA et al., 2014), atenuou a esteatose hepática em animais diabéticos ou obesos submetidos a uma dieta hiperlipídica (CAO et al., 2008a; YANG et al., 2011), protegeu as células- β pancreáticas dos efeitos deletério do palmitato (GRAVENA et al., 2002; MAEDLER et al., 2001; MAEDLER et al., 2003), e melhorou o perfil lipídico, reduzindo os níveis circulantes de colesterol total e triglicérides e aumentando colesterol HDL em camundongos (CAO et al., 2008a), e humanos (BERNSTEIN et al., 2014; MOZAFFARIAN et al., 2010) (Figura 2).

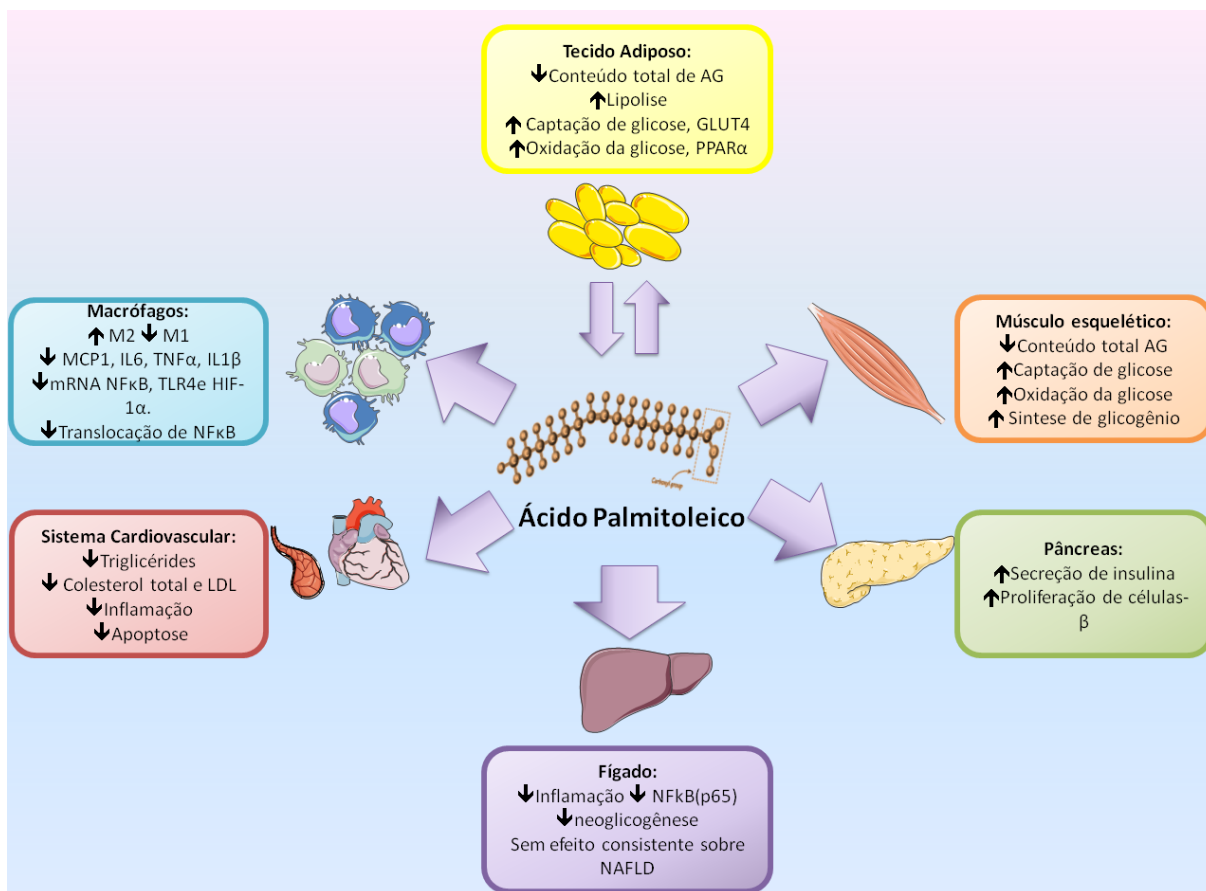
Figura 1 - Via endógena de síntese do ácido palmitoleico.



A lipogênese de novo, um processo metabólico que demanda um grande gasto energético, tem início com a ativação da Acetil-CoA-carboxilase (ACC) e da ácido graxo síntase (FAS). Enzimas que promovem a síntese de ácidos graxos, principalmente de palmitato (C16:0), a partir do Acetil-CoA liberado na glicólise aeróbica. O palmitato pode então ser convertido em ácido palmitoleico (C16:1n-7) numa reação catalisada pela delta-9-dessaturase, frequentemente chamada de estearoil-CoA dessaturase-1 (SCD-1). Fonte: Souza et al.2017.

Além disso, verificou-se que a suplementação de ácido palmitoleico reduziu a inflamação do fígado em camundongos com NAFLD (GUO et al., 2012; SOUZA et al., 2014), e retardou a progressão da aterosclerose em animais obesos (CIMEN et al., 2016). Em concordância com a redução da inflamação observada em modelos animais, adipócitos incubados com ácido palmitoleico apresentaram menor expressão de genes relacionados à via do TLR-4 (SHAW et al., 2013), enquanto os macrófagos expostos ao ácido palmitoleico apresentaram menor expressão de genes inflamatórios, redução na produção de citocinas pró-inflamatórias (CIMEN et al., 2016; SOUZA et al., 2017), bem como maior diferenciação de macrófagos para o fenótipo anti-inflamatório M2 (CHAN et al., 2015; SOUZA et al., 2017) (Figura 2).

Figura 2 - Efeitos imuno-metabólicos do ácido palmitoleico em diferentes tecidos.



O ácido palmitoleico da dieta ou produzido no tecido adiposo (ver Figura 1) aumentou a secreção de insulina pelo pâncreas, melhorou a sensibilidade à insulina no fígado e no músculo esquelético, reduziu a inflamação e promoveu numerosos efeitos metabólicos benéficos no fígado e no sistema cardiovascular. Estes efeitos benéficos do ácido palmitoleico são descritos principalmente em estudos de intervenção *in vitro* e animal, e estudos humanos não são consistentes em suas descobertas. Abreviatura GLUT, transportador de glicose; HIF, fator induzido por hipóxia; IL, interleucina; LDL, lipoproteína de baixa densidade; MCP, proteína quimioatraente de monócitos; NAFLD, doença hepática gordurosa não alcoólica; Nf κ B, fator nuclear kappa b; TNF, fator de necrose tumoral. Fonte: Adaptado de Souza et al., 2017.

Embora muitas evidências em modelos animais suportem os efeitos imuno-metabólicos benéficos do ácido palmitoleico (Figura 2), os dados em estudos com humanos são inconsistentes e frequentemente demonstram efeitos opostos dos observados nos modelos animais. Vários estudos apontaram níveis elevados de ácido palmitoleico no plasma (como AG livre), ou nas membranas dos glóbulos vermelhos, como um fator de risco para o desenvolvimento da síndrome metabólica e diabetes tipo-2 (KUROTANI et al., 2012; PAILLARD et al., 2008; ZONG et al., 2012; ZONG et al., 2013), e associaram altas concentrações de ácido palmitoleico no tecido adiposo com obesidade (GONG et al., 2011).

De modo similar, os níveis plasmáticos de ácido palmitoleico foram positivamente correlacionados com a progressão da síndrome metabólica em adultos (HARRIS et al., 2016; MAYNERIS-PERXACHS et al., 2014; NI et al., 2015), e em crianças obesas (CHOI et al., 2014; HARRIS et al., 2016; MAYNERIS-PERXACHS et al., 2014; NI et al., 2015; OKADA et al., 2005). Além da obesidade e resistência à insulina, níveis plasmáticos elevados de ácido palmitoleico têm sido associados à progressão de outras doenças metabólicas, como NAFLD (LEE et al., 2015; MERINO et al., 2016) e doença cardiovasculares (DJOUSSE et al., 2012a; DJOUSSE et al., 2012b).

No entanto, em oposição, foi observada uma correlação positiva dos níveis de ácido palmitoleico plasmático com a sensibilidade à insulina (STEFAN et al., 2010), e alguns pesquisadores não correlacionam o ácido palmitoleico com obesidade (FABBRINI et al., 2011), ou doenças cardiovasculares (LI et al., 2014; WU et al., 2011). É importante mencionar que esses estudos controversos fazem apenas a correlação, e como não são ensaios de intervenção, o fenômeno de causa e o efeito não pode ser firmemente estabelecido (HODSON; KARPE, 2013).

Vários ensaios de intervenção que utilizaram o óleo de macadâmia como fonte de ácido palmitoleico mostraram que, mesmo em um curto período de tempo (3-4 semanas), houve uma importante redução do colesterol total, colesterol LDL e peso corporal em mulheres (HIRAOKA-YAMAMOTO et al., 2004), e homens hipercolesterolêmicos (GARG et al., 2003). Assim, o óleo de macadâmia ou uma dieta rica em macadâmia tem sido descrito como um tratamento não farmacológico eficiente para a hipercolesterolemia (CURB et al., 2000; GARG et al., 2003; GRIEL et al., 2008; HIRAOKA-YAMAMOTO et al., 2004), sendo que estes efeitos são frequentemente atribuídos ao ácido palmitoleico. De fato, um estudo controlado, duplo cego, randomizado, que comparou o teor de ácidos graxos e os efeitos de uma dieta rica em macadâmia com uma dieta americana normal, observou que ao mesmo tempo em que a dieta rica em macadâmia diminuiu o colesterol total e o colesterol LDL, as quantidades de ácido palmitoleico aumentaram 6 vezes com esta dieta, embora os níveis de outros MUFAs mostraram-se similares (GRIEL et al., 2008).

Em concordância, o único ensaio clínico publicado, até o momento, em que pacientes com dislipidemia e evidência de inflamação sistêmica leve foram suplementados com ácido palmitoleico (220,5 mg, diariamente, por 30 dias, n=60)

descreveu efeitos semelhantes aos observados com óleo de macadâmia: uma diminuição nos triglicérides e colesterol LDL, aumento do colesterol HDL e uma redução da proteína C reativa (BERNSTEIN et al., 2014). Tais achados sugerem que o ácido palmitoleico pode ser uma alternativa não farmacológica para controlar algumas características da obesidade, como a resistência à insulina, NAFLD e aterosclerose.

Mecanicamente, o ácido palmitoleico parece reduzir a esteatose via inibição da expressão de SCD-1. Os níveis de ácido palmitoleico refletem em grande parte sua síntese endógena a partir do ácido palmítico pela SCD-1 (Figura 1). Assim, a atividade de SCD-1, considerada um marcador de lipogênese, pode ser estimada pela razão de ácido palmitoleico por ácido palmítico (BJERMO; RISÉRUS, 2010). A SCD-1 é expressa principalmente em tecidos lipogênicos, como fígado e tecido adiposo (BJERMO; RISÉRUS, 2010), onde desempenha um importante papel na prevenção de efeitos nocivos do acúmulo de ácidos graxos saturados. Contudo, observou-se que a deficiência ou inibição de SCD-1 foi capaz de prevenir a obesidade induzida por dieta hiperlipídica e algumas características da síndrome metabólica, como NAFLD e resistência à insulina (BROWN et al., 2008; MACDONALD et al., 2008; NTAMBI et al., 2002). O ácido palmitoleico foi descrito como um potente bloqueador (de atividade e expressão) de SCD-1, reduzindo a resistência à insulina e NAFLD em camundongos (CAO et al., 2008a; YANG et al., 2011). O efeito inibitório do ácido palmitoleico na expressão de SCD-1 depende do tecido, sendo menos pronunciado no tecido adiposo e maior no fígado (CAO et al., 2008a).

Ademais, o ácido palmitoleico parece modular o metabolismo favorecendo o gasto energético ao invés do armazenamento, um efeito que pode ocorrer por ativação da AMPK (BOLSONI-LOPES et al., 2014; CHAN et al., 2015; DUCKETT et al., 2014; SOUZA et al., 2016). Culturas de adipócitos e macrófagos mostraram maior fosforilação de AMPK quando expostas ao ácido palmitoleico, o qual promoveu um aumento na lipólise e no metabolismo oxidativo, respectivamente (BOLSONI-LOPES et al., 2014; CHAN et al., 2015). Este efeito pró-oxidativo do ácido palmitoleico além de mediado pela AMPK, também parece ocorrer por meio da ativação do fator de transcrição PPAR α (BOLSONI-LOPES et al., 2013b). De fato, semelhante a estudos *in vitro*, a infusão intravenosa de ácido palmitoleico (10 mg/kg de peso corporal, diariamente), aumentou a expressão de AMPK no tecido adiposo e

músculo de ovinos obesos, favorecendo a lipólise e oxidação de ácidos graxos (DUCKETT et al., 2014), enquanto a suplementação oral de ácido palmitoleico (300 mg/kg de peso corporal, diariamente) aumentou a fosforilação de AMPK no fígado de camundongos obesos, melhorando a sensibilidade à insulina, pela ativação PPAR α (SOUZA et al., 2016). Em adição a participação de PPAR α foi verificado maior diferenciação de macrófagos para o fenótipo anti-inflamatório M2 quando tratados com ácido palmitoleico, efeito que também indica a participação de PPAR α (CHAN et al., 2015).

Com isso posto, testamos a hipótese de que a suplementação de ácido palmitoleico pode ser eficiente para restaurar as funções imuno-metabólicas hepáticas induzidas por dieta hiperlipídica via PPAR α e ou PPAR γ , podendo assim se tornar uma estratégia não farmacológica que mitigue os efeitos deletérios da obesidade.

6 CONCLUSÃO

Embora não tenha modulado a obesidade e esteatose hepática induzida por dieta rica em gordura, o ácido palmitoleico promoveu um importante efeito no controle da resistência à insulina periférica e hepática, bem como modulou negativamente a inflamação no fígado.

Assim, as conclusões desse trabalho foram:

- I. O ácido palmitoleico em camundongos alimentados com HF estimulou a absorção de glicose no fígado por ativação de AMPK e FGF-21, dependente de PPAR α ;
- II. Já a absorção de glicose e sensibilidade à insulina aumentada pelo ácido palmitoleico em tecidos periféricos, parece ser mediada por PPAR α e PPAR γ ;
- III. A incubação com ácido palmitoleico em macrófagos *in vitro* reduziu a produção de citocinas e modulou a polarização para M1 de maneira independente de PPAR α e PPAR γ ;
- IV. De maneira similar, o ácido palmitoleico reduziu a inflamação no fígado de animais submetidos à dieta rica em gordura, principalmente por reduzir a polarização para M1 de macrófagos residentes no fígado, efeito independente de PPAR α e PPAR γ .
- V. A suplementação com este ácido graxo 16:1n-7 foi efetiva para aumentar sua concentração no fígado, porém, também modulou a produção de PUFA anti-inflamatórios ω 3, um possível mecanismo de modulação da inflamação por este ácido graxo, o qual também estimulou a produção de IL1Ra e inibiu IL1 β , apenas em hepatócitos, independentemente de PPAR α e PPAR γ .

Como esses efeitos do ácido palmitoleico são essenciais para controlar a resistência à insulina e inflamação no fígado, indicam um importante papel deste ácido monoinsaturado 16:1n-7 como um tratamento não-farmacológico para diabetes e disfunções hepáticas que elevem a inflamação local.

REFERÊNCIAS*

ALLAM-NDOUL, B.; GUENARD, F.; BARBIER, O.; VOHL, M. C. Effect of n-3 fatty acids on the expression of inflammatory genes in THP-1 macrophages. **Lipids Health Dis.**, v. 15:69., n. doi, p. 10.1186/s12944-016-0241-4., 2016.

ALTSCHUL, S. F.; GISH, W.; MILLER, W.; MYERS, E. W.; LIPMAN, D. J. Basic local alignment search tool. **J Mol Biol.**, v. 215, n. 3, p. 403-410., 1990.

BALDINI, S. F.; STEENACKERS, A.; OLIVIER-VAN STICHELEN, S.; MIR, A. M.; MORTUAIRE, M.; LEFEBVRE, T.; GUINEZ, C. Glucokinase expression is regulated by glucose through O-GlcNAc glycosylation. **Biochem Biophys Res Commun.**, v. 478, n. 2, p. 942-948. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.08.056. Epub 2016 Aug 9., 2016.

BAUMGARDNER, J. N.; SHANKAR, K.; HENNINGS, L.; BADGER, T. M.; RONIS, M. J. A new model for nonalcoholic steatohepatitis in the rat utilizing total enteral nutrition to overfeed a high-polyunsaturated fat diet. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.**, v. 294, n. 1, p. G27-G38. Epub 2007 Oct 18., 2008.

BECHMANN, L. P.; HANNIVOORT, R. A.; GERKEN, G.; HOTAMISLIGIL, G. S.; TRAUNER, M.; CANBAY, A. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. **J Hepatol.**, v. 56, n. 4, p. 952-964. doi: 10.1016/j.jhep.2011.08.025. Epub 2011 Dec 13., 2012.

BEDOUCHA, M.; ATZPODIEN, E.; BOELSTERLI, U. A. Diabetic KKAY mice exhibit increased hepatic PPAR γ 1 gene expression and develop hepatic steatosis upon chronic treatment with antidiabetic thiazolidinediones. **J Hepatol.**, v. 35, n. 1, p. 17-23., 2001.

BEGRICHE, K.; MASSART, J.; ROBIN, M. A.; BONNET, F.; FROMENTY, B. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology.**, v. 58, n. 4, p. 1497-1507. doi: 10.1002/hep.26226. Epub 2013 Aug 7., 2013.

BELCHIOR, T.; PASCHOAL, V. A.; MAGDALON, J.; CHIMIN, P.; FARIAS, T. M.; CHAVES-FILHO, A. B.; GORJÃO, R.; ST-PIERRE, P.; MIYAMOTO, S.; KANG, J. X.; DESHAIES, Y.; MARETTE, A.; FESTUCCIA, W. Omega-3 fatty acids protect from diet-induced obesity, glucose intolerance, and adipose tissue inflammation through PPAR γ -dependent and PPAR γ -independent actions. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 59, n. 5, p. 957-967, 2015. ISSN 1613-4133. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201400914> >.

BERNSTEIN, A. M.; ROIZEN, M. F.; MARTINEZ, L. Purified palmitoleic acid for the reduction of high-sensitivity C-reactive protein and serum lipids: a double-blinded, randomized, placebo controlled study. **J Clin Lipidol.**, v. 8, n. 6, p. 612-617. doi: 10.1016/j.jacl.2014.08.001. Epub 2014 Aug 19., 2014.

BIJLAND, S.; MANCINI, S. J.; SALT, I. P. Role of AMP-activated protein kinase in adipose tissue metabolism and inflammation. **Clin Sci (Lond)**. v. 124, n. 8, p. 491-507. doi: 10.1042/CS20120536., 2013.

BJERMO, H.; RISÉRUS, U. Role of hepatic desaturases in obesity-related metabolic disorders. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 13, n. 6, p. 703-708, 2010. ISSN 1363-1950.

BOLSONI-LOPES, A.; FESTUCCIA, W. T.; CHIMIN, P.; FARIAS, T. S.; TORRES-LEAL, F. L.; CRUZ, M. M.; ANDRADE, P. B.; HIRABARA, S. M.; LIMA, F. B.; ALONSO-VALE, M. I. Palmitoleic acid (n-7) increases white adipocytes GLUT4 content and glucose uptake in association with AMPK activation. **Lipids Health Dis.**, v. 13:199., n. doi, p. 10.1186/1476-511X-13-199., 2014.

*De acordo com: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 14724:** informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2011.

BOLSONI-LOPES, A.; FESTUCCIA, W. T.; FARIAS, T. S.; CHIMIN, P.; TORRES-LEAL, F. L.; DEROGIS, P. B.; DE ANDRADE, P. B.; MIYAMOTO, S.; LIMA, F. B.; CURI, R.; ALONSO-VALE, M. I. Palmitoleic acid (n-7) increases white adipocyte lipolysis and lipase content in a PPAR α -dependent manner. **Am J Physiol Endocrinol Metab.**, v. 305, n. 9, p. E1093-E1102. doi: 10.1152/ajpendo.00082.2013. Epub 2013 Sep 10., 2013.

BONORA, E.; MOGHETTI, P.; ZANCANARO, C.; CIGOLINI, M.; QUERENA, M.; CACCIATORI, V.; CORGNATI, A.; MUGGEO, M. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 68, n. 2, p. 374-378, Feb 1989. ISSN 0021-972X.

BROWN, J. M.; CHUNG, S.; SAWYER, J. K.; DEGIROLAMO, C.; ALGER, H. M.; NGUYEN, T.; ZHU, X.; DUONG, M. N.; WIBLEY, A. L.; SHAH, R.; DAVIS, M. A.; KELLEY, K.; WILSON, M. D.; KENT, C.; PARKS, J. S.;

RUDEL, L. L. Inhibition of stearoyl-coenzyme A desaturase 1 dissociates insulin resistance and obesity from atherosclerosis. **Circulation.**, v. 118, n. 14, p. 1467-1475. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.793182. Epub 2008 Sep 15., 2008.

BRUN, R. P.; TONONNOZ, P.; FORMAN, B. M.; ELLIS, R.; CHEN, J.; EVANS, R. M.; SPIEGELMAN, B. M. Differential activation of adipogenesis by multiple PPAR isoforms. **Genes Dev.**, v. 10, n. 8, p. 974-984., 1996.

BULER, M.; AATSINKI, S. M.; IZZI, V.; UUSIMAA, J.; HAKKOLA, J. SIRT5 is under the control of PGC-1alpha and AMPK and is involved in regulation of mitochondrial energy metabolism. **Faseb J.**, v. 28, n. 7, p. 3225-3237. doi: 10.1096/fj.13-245241. Epub 2014 Mar 31., 2014.

BULER, M.; AATSINKI, S. M.; SKOUMAL, R.; KOMKA, Z.; TOTH, M.; KERKELA, R.; GEORGIADI, A.; KERSTEN, S.; HAKKOLA, J. Energy-sensing factors coactivator peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1alpha) and AMP-activated protein kinase control expression of inflammatory mediators in liver: induction of interleukin 1 receptor antagonist. **J Biol Chem.**, v. 287, n. 3, p. 1847-1860. doi: 10.1074/jbc.M111.302356. Epub 2011 Nov 23., 2012.

BURGER, D.; DAYER, J. M.; PALMER, G.; GABAY, C. Is IL-1 a good therapeutic target in the treatment of arthritis? **Best Pract Res Clin Rheumatol.**, v. 20, n. 5, p. 879-896., 2006.

BUZZETTI, E.; PINZANI, M.; TSOCHATZIS, E. A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Metabolism.**, v. 65, n. 8, p. 1038-1048. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012. Epub 2016 Jan 4., 2016.

CALDER, P. C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. **Nutrients.**, v. 2, n. 3, p. 355-374. doi: 10.3390/nu2030355. Epub 2010 Mar 18., 2010.

_____. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. **Biochem Soc Trans**, v. 12, n. 10, 2017.

CAO, H.; GERHOLD, K.; MAYERS, J. R.; WIEST, M. M.; WATKINS, S. M.; HOTAMISLIGIL, G. S. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. **Cell.**, v. 134, n. 6, p. 933-944. doi: 10.1016/j.cell.2008.07.048., 2008a.

CASSINA, A.; RADI, R. Differential inhibitory action of nitric oxide and peroxynitrite on mitochondrial electron transport. **Arch Biochem Biophys**, v. 328, n. 2, p. 309-316, Apr 15 1996. ISSN 0003-9861.

CASTOLDI, A.; NAFFAH DE SOUZA, C.; CAMARA, N. O.; MORAES-VIEIRA, P. M. The Macrophage Switch in Obesity Development. **Front Immunol.**, v. 6:637., n. doi, p. 10.3389/fimmu.2015.00637. eCollection 2015., 2016.

CHALLISS, R. A.; ESPINAL, J.; NEWSHOLME, E. A. Insulin sensitivity of rates of glycolysis and glycogen synthesis in soleus, stripped soleus, epitrochlearis, and hemi-diaphragm muscles isolated from sedentary rats. **Biosci Rep**, v. 3, n. 7, p. 675-9, Jul 1983. ISSN 0144-8463 (Print) 0144-8463.

CHALLISS, R. A.; LOZEMAN, F. J.; LEIGHTON, B.; NEWSHOLME, E. A. Effects of the beta-adrenoceptor agonist isoprenaline on insulin-sensitivity in soleus muscle of the rat. **Biochem J**, v. 233, n. 2, p. 377-381, Jan 15 1986. ISSN 0264-6021.

CHAN, K. L.; PILLON, N. J.; SIVALOGANATHAN, D. M.; COSTFORD, S. R.; LIU, Z.; THERET, M.; CHAZAUD, B.; KLIP, A. Palmitoleate Reverses High Fat-induced Proinflammatory Macrophage Polarization via AMP-activated Protein Kinase (AMPK). **J Biol Chem.**, v. 290, n. 27, p. 16979-16988. doi: 10.1074/jbc.M115.646992. Epub 2015 May 18., 2015.

CHANG, H. Y.; LEE, H. N.; KIM, W.; SURH, Y. J. Docosahexaenoic acid induces M2 macrophage polarization through peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation. **Life Sci.**, v. 120:39-47., n. doi, p. 10.1016/j.lfs.2014.10.014. Epub 2014 Oct 31., 2015.

CHAU, M. D.; GAO, J.; YANG, Q.; WU, Z.; GROMADA, J. Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK-SIRT1-PGC-1alpha pathway. **Proc Natl Acad Sci U S A.**, v. 107, n. 28, p. 12553-12558. doi: 10.1073/pnas.1006962107. Epub 2010 Jun 28., 2010.

CHEN, L.; MAGLIANO, D. J.; ZIMMET, P. Z. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. **Nat Rev Endocrinol**, v. 8, n. 4, p. 228-236, Apr 2012. ISSN 1759-5029.

CHEN, Y.-L.; XIAO, C.-H.; HU, Z.-X.; LIU, X.-S.; LIU, Z.; ZHANG, W.-N.; ZHAO, X.-J. Dynamic lipid profile of hyperlipidemia mice. **Journal of Chromatography B**, v. 1055, n. Supplement C, p. 165-171, 2017/06/15/ 2017. ISSN 1570-0232.

CHIANG, D. J.; PRITCHARD, M. T.; NAGY, L. E. Obesity, diabetes mellitus, and liver fibrosis. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.**, v. 300, n. 5, p. G697-G702. doi: 10.1152/ajpgi.00426.2010. Epub 2011 Feb 24., 2011.

CHOI, Y. S.; JANG, H. B.; PARK, J. Y.; LEE, H. J.; KANG, J. H.; PARK, K. H.; LEE, J. H.; PARK, S. I.; SONG, J. Associations between estimated desaturase activity and insulin resistance in Korean boys. **Osong Public Health Res Perspect.**, v. 5, n. 5, p. 251-257. doi: 10.1016/j.phrp.2014.08.008. Epub 2014 Sep 4., 2014.

CIMEN, I.; KOCATURK, B.; KOYUNCU, S.; TUFANLI, O.; ONAT, U. I.; YILDIRIM, A. D.; APAYDIN, O.; DEMIRSOY, S.; AYKUT, Z. G.; NGUYEN, U. T.; WATKINS, S. M.; HOTAMISLIGIL, G. S.; ERBAY, E. Prevention of atherosclerosis by bioactive palmitoleate through suppression of organelle stress and inflammasome activation. **Sci Transl Med.**, v. 8, n. 358, p. 358ra126. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf9087., 2016.

COMBS, T. P.; MARLISS, E. B. ADIPONECTIN SIGNALING IN THE LIVER. **Reviews in endocrine & metabolic disorders**, v. 15, n. 2, p. 137-147, 2014. ISSN 1389-9155

COSKUN, T.; BINA, H. A.; SCHNEIDER, M. A.; DUNBAR, J. D.; HU, C. C.; CHEN, Y.; MOLLER, D. E.; KHARITONENKOV, A. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. **Endocrinology.**, v. 149, n. 12, p. 6018-6027. doi: 10.1210/en.2008-0816. Epub 2008 Aug 7., 2008.

CURB, J. D.; WERGOWSKA, G.; DOBBS, J. C.; ABBOTT, R. D.; HUANG, B. Serum lipid effects of a high-monounsaturated fat diet based on macadamia nuts. **Arch Intern Med.**, v. 160, n. 8, p. 1154-1158., 2000.

DASU, M. R.; PARK, S.; DEVARAJ, S.; JIALAL, I. Pioglitazone inhibits Toll-like receptor expression and activity in human monocytes and db/db mice. **Endocrinology.**, v. 150, n. 8, p. 3457-3464. doi: 10.1210/en.2008-1757. Epub 2009 Apr 23., 2009.

DAYNES, R. A.; JONES, D. C. Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity. **Nat Rev Immunol**, v. 2, n. 10, p. 748-759, Oct 2002. ISSN 1474-1733.

DE MORAIS, H.; CASSOLA, P.; MOREIRA, C. C.; BÔAS, S. K.; BORBA-MURAD, G. R.; BAZOTTE, R. B.; DE SOUZA, H. M. Decreased response to cAMP in the glucose and glycogen catabolism in perfused livers of Walker-256 tumor-bearing rats. **Mol Cell Biochem**, v. 368, n. 1-2, p. 9-16, Sep 2012. ISSN 1573-4919.

DE OLIVEIRA, C.; DE MATTOS, A. B.; BIZ, C.; OYAMA, L. M.; RIBEIRO, E. B.; DO NASCIMENTO, C. M. High-fat diet and glucocorticoid treatment cause hyperglycemia associated with adiponectin receptor alterations. **Lipids Health Dis.**, v. 10:11., n. doi: 10.1186/1476-511X-10-11., 2011.

DE SA, R. D.; CRISMA, A. R.; CRUZ, M. M.; MARTINS, A. R.; MASI, L. N.; DO AMARAL, C. L.; CURI, R.; ALONSO-VALE, M. I. Fish oil prevents changes induced by a high-fat diet on metabolism and adipokine secretion in mice subcutaneous and visceral adipocytes. **J Physiol.**, v. 594, n. 21, p. 6301-6317. doi: 10.1113/JP272541. Epub 2016 Aug 25., 2016.

DELARUE, J.; MAGNAN, C. Free fatty acids and insulin resistance. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 10, n. 2, p. 142-148, Mar 2007. ISSN 1363-1950.

DELUCA, J. G.; DOEBBER, T. W.; KELLY, L. J.; KEMP, R. K.; MOLON-NOBLOT, S.; SAHOO, S. P.; VENTRE, J.; WU, M. S.; PETERS, J. M.; GONZALEZ, F. J.; MOLLER, D. E. Evidence for peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)alpha-independent peroxisome proliferation: effects of PPARgamma/delta-specific agonists in PPARalpha-null mice. **Mol Pharmacol.**, v. 58, n. 3, p. 470-476., 2000.

DENG, X.; DONG, Q.; BRIDGES, D.; RAGHOW, R.; PARK, E. A.; ELAM, M. B. Docosahexaenoic acid inhibits proteolytic processing of sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) via activation of AMP-activated kinase. **Biochim Biophys Acta.**, v. 1851, n. 12, p. 1521-1529. doi: 10.1016/j.bbali.2015.08.007. Epub 2015 Aug 29., 2015.

DI MINNO, M. N.; RUSSOLILLO, A.; LUPOLI, R.; AMBROSINO, P.; DI MINNO, A.; TARANTINO, G. Omega-3 fatty acids for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. **World J Gastroenterol.**, v. 18, n. 41, p. 5839-5847. doi: 10.3748/wjg.v18.i41.5839., 2012.

DIMOPOULOS, N.; WATSON, M.; SAKAMOTO, K.; HUNDAL, H. S. Differential effects of palmitate and palmitoleate on insulin action and glucose utilization in rat L6 skeletal muscle cells. **Biochem J.**, v. 399, n. 3, p. 473-481., 2006.

DJOUSSE, L.; MATTHAN, N. R.; LICHTENSTEIN, A. H.; GAZIANO, J. M. Red blood cell membrane concentration of cis-palmitoleic and cis-vaccenic acids and risk of coronary heart disease. **Am J Cardiol.**, v. 110, n. 4, p. 539-544. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.04.027. Epub 2012 May 12., 2012.

DJOUSSE, L.; WEIR, N. L.; HANSON, N. Q.; TSAI, M. Y.; GAZIANO, J. M. Plasma phospholipid concentration of cis-palmitoleic acid and risk of heart failure. **Circ Heart Fail.**, v. 5, n. 6, p. 703-709. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967802. Epub 2012 Oct 11., 2012.

DOBRYN, A.; NTAMBI, J. M. Stearoyl-CoA desaturase as a new drug target for obesity treatment. **Obes Rev.**, v. 6, n. 2, p. 169-174., 2005.

DOSHI, L. S.; BRAHMA, M. K.; BAHIRAT, U. A.; DIXIT, A. V.; NEMMANI, K. V. Discovery and development of selective PPAR gamma modulators as safe and effective antidiabetic agents. **Expert Opin Investig Drugs.**, v. 19, n. 4, p. 489-512. doi: 10.1517/13543781003640169., 2010.

DUCKETT, S. K.; VOLPI-LAGRECA, G.; ALENDE, M.; LONG, N. M. Palmitoleic acid reduces intramuscular lipid and restores insulin sensitivity in obese sheep. **Diabetes Metab Syndr Obes.**, v. 7:553-563., n. doi, p. 10.2147/DMSO.S72695. eCollection 2014., 2014.

FABBRINI, E.; MAGKOS, F.; SU, X.; ABUMRAD, N. A.; NEJEDLY, N.; COUGHLIN, C. C.; OKUNADE, A. L.; PATTERSON, B. W.; KLEIN, S. Insulin sensitivity is not associated with palmitoleate availability in obese humans. **J Lipid Res.**, v. 52, n. 4, p. 808-812. doi: 10.1194/jlr.M013599. Epub 2011 Jan 25., 2011.

FEBBRAIO, M.; ABUMRAD, N. A.; HAJJAR, D. P.; SHARMA, K.; CHENG, W.; PEARCE, S. F.; SILVERSTEIN, R. L. A null mutation in murine CD36 reveals an important role in fatty acid and lipoprotein metabolism. **J Biol Chem.**, v. 274, n. 27, p. 19055-19062., 1999.

FENG, X.; WENG, D.; ZHOU, F.; OWEN, Y. D.; QIN, H.; ZHAO, J.; WENYU; HUANG, Y.; CHEN, J.; FU, H.; YANG, N.; CHEN, D.; LI, J.; TAN, R.; SHEN, P. Activation of PPARgamma by a Natural Flavonoid Modulator, Apigenin Ameliorates Obesity-Related Inflammation Via Regulation of Macrophage Polarization. **EBioMedicine.**, v. 9:61-76., n. doi, p. 10.1016/j.ebiom.2016.06.017. Epub 2016 Jun 15., 2016.

FISCHER, J. C.; RUITENBEEK, W.; BERDEN, J. A.; TRIJBELS, J. M.; VEERKAMP, J. H.; STADHOUDERS, A. M.; SENGERS, R. C.; JANSSEN, A. J. Differential investigation of the capacity of succinate oxidation in human skeletal muscle. **Clin Chim Acta**, v. 153, n. 1, p. 23-36, Nov 29 1985. ISSN 0009-8981.

FOLCH, J.; LEES, M.; SLOANE STANLEY, G. H. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. **J Biol Chem**, v. 226, n. 1, p. 497-509, May 1957. ISSN 0021-9258.

FRIGOLET, M. E.; GUTIERREZ-AGUILAR, R. The Role of the Novel Lipokine Palmitoleic Acid in Health and Disease. **Adv Nutr.**, v. 8, n. 1, p. 173S-181S. 2017. doi: 10.3945/an.115.011130.

FUENTES, E.; GUZMAN-JOFRE, L.; MOORE-CARRASCO, R.; PALOMO, I. Role of PPARs in inflammatory processes associated with metabolic syndrome (Review). **Mol Med Rep.**, v. 8, n. 6, p. 1611-1616. doi: 10.3892/mmr.2013.1714. Epub 2013 Oct 7., 2013.

GABAY, C.; GIGLEY, J.; SIPE, J.; AREND, W. P.; FANTUZZI, G. Production of IL-1 receptor antagonist by hepatocytes is regulated as an acute-phase protein in vivo. **Eur J Immunol.**, v. 31, n. 2, p. 490-499., 2001.

GALLAGHER, E. J.; LEROITH, D.; KARNIELI, E. The metabolic syndrome--from insulin resistance to obesity and diabetes. **Med Clin North Am.**, v. 95, n. 5, p. 855-873. doi: 10.1016/j.mcna.2011.06.001., 2011.

GALVAN-PENA, S.; O'NEILL, L. A. Metabolic reprogramming in macrophage polarization. **Front Immunol.**, v. 5:420., n. doi, p. 10.3389/fimmu.2014.00420. eCollection 2014., 2014.

GARG, M. L.; BLAKE, R. J.; WILLS, R. B. Macadamia nut consumption lowers plasma total and LDL cholesterol levels in hypercholesterolemic men. **J Nutr.**, v. 133, n. 4, p. 1060-1063., 2003.

GAVRILOVA, O.; HALUZIK, M.; MATSUSUE, K.; CUTSON, J. J.; JOHNSON, L.; DIETZ, K. R.; NICOL, C. J.; VINSON, C.; GONZALEZ, F. J.; REITMAN, M. L. Liver peroxisome proliferator-activated receptor gamma contributes to hepatic steatosis, triglyceride clearance, and regulation of body fat mass. **J Biol Chem.**, v. 278, n. 36, p. 34268-34276. Epub 2003 Jun 11., 2003.

GIBY, V. G.; AJITH, T. A. Role of adipokines and peroxisome proliferator-activated receptors in nonalcoholic fatty liver disease. **World J Hepatol.**, v. 6, n. 8, p. 570-579. doi: 10.4254/wjh.v6.i8.570., 2014.

GLOYN, A. L.; ODILI, S.; ZELENT, D.; BUETTGER, C.; CASTLEDEN, H. A.; STEELE, A. M.; STRIDE, A.; SHIOTA, C.; MAGNUSON, M. A.; LORINI, R.; D'ANNUNZIO, G.; STANLEY, C. A.; KWAGH, J.; VAN SCHAFTINGEN, E.; VEIGA-DA-CUNHA, M.; BARBETTI, F.; DUNTEN, P.; HAN, Y.; GRIMSBY, J.; TAUB, R.; ELLARD, S.; HATTERSLEY, A. T.; MATSCHINSKY, F. M. Insights into the structure and regulation of glucokinase from a novel mutation (V62M), which causes maturity-onset diabetes of the young. **J Biol Chem.**, v. 280, n. 14, p. 14105-14113. Epub 2005 Jan 25., 2005.

GONG, J.; CAMPOS, H.; MCGARVEY, S.; WU, Z.; GOLDBERG, R.; BAYLIN, A. Adipose tissue palmitoleic acid and obesity in humans: does it behave as a lipokine? **Am J Clin Nutr.**, v. 93, n. 1, p. 186-191. doi: 10.3945/ajcn.110.006502. Epub 2010 Nov 17., 2011.

GRAMANTIERI, L.; CASALI, A.; TRERÈ, D.; GAIANI, S.; PISCAGLIA, F.; CHIECO, P.; COLA, B.; BOLONDI, L. Imbalance of IL-1 β and IL-1 receptor antagonist mRNA in liver tissue from hepatitis C virus (HCV)-related chronic hepatitis. **Clin Exp Immunol.**, v. 115, n. 3, p. 515-520. doi:10.1046/j.1365-2249.1999.00837.x., 1999.

GRAVENA, C.; MATHIAS, P. C.; ASHCROFT, S. J. Acute effects of fatty acids on insulin secretion from rat and human islets of Langerhans. **J Endocrinol.**, v. 173, n. 1, p. 73-80., 2002.

GRIEL, A. E.; CAO, Y.; BAGSHAW, D. D.; CIFELLI, A. M.; HOLUB, B.; KRIS-ETHERTON, P. M. A macadamia nut-rich diet reduces total and LDL-cholesterol in mildly hypercholesterolemic men and women. **J Nutr.**, v. 138, n. 4, p. 761-767., 2008.

GUO, R.; ZHANG, Y.; TURDI, S.; REN, J. Adiponectin knockout accentuates high fat diet-induced obesity and cardiac dysfunction: role of autophagy. **Biochim Biophys Acta.**, v. 1832, n. 8, p. 1136-1148. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.03.013. Epub 2013 Mar 21., 2013.

GUO, X.; LI, H.; XU, H.; HALIM, V.; ZHANG, W.; WANG, H.; ONG, K. T.; WOO, S. L.; WALZEM, R. L.; MASHEK, D. G.; DONG, H.; LU, F.; WEI, L.; HUO, Y.; WU, C. Palmitoleate induces hepatic steatosis but suppresses liver inflammatory response in mice. **PLoS One.**, v. 7, n. 6, p. e39286. doi: 10.1371/journal.pone.0039286. Epub 2012 Jun 29., 2012.

HARDIE, D. G.; ROSS, F. A.; HAWLEY, S. A. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. **Nat Rev Mol Cell Biol.**, v. 13, n. 4, p. 251-262, Apr 2012. ISSN 1471-0080.

HARRIS, W. S.; LUO, J.; POTTALA, J. V.; MARGOLIS, K. L.; ESPELAND, M. A.; ROBINSON, J. G. Red Blood Cell Fatty Acids and Incident Diabetes Mellitus in the Women's Health Initiative Memory Study. **PLoS One.**, v. 11, n. 2, p. e0147894. doi: 10.1371/journal.pone.0147894. eCollection 2016., 2016.

HASAN, S. T.; ZINGG, J. M.; KWAN, P.; NOBLE, T.; SMITH, D.; MEYDANI, M. Curcumin modulation of high fat diet-induced atherosclerosis and steatohepatosis in LDL receptor deficient mice. **Atherosclerosis.**, v. 232, n. 1, p. 40-51. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.016. Epub 2013 Oct 31., 2014.

HASHIMOTO, T.; FUJITA, T.; USUDA, N.; COOK, W.; QI, C.; PETERS, J. M.; GONZALEZ, F. J.; YELDANDI, A. V.; RAO, M. S.; REDDY, J. K. Peroxisomal and mitochondrial fatty acid beta-oxidation in mice nullizygous for both peroxisome proliferator-activated receptor alpha and peroxisomal fatty acyl-CoA oxidase. Genotype correlation with fatty liver phenotype. **J Biol Chem.**, v. 274, n. 27, p. 19228-19236, Jul 2 1999. ISSN 0021-9258.

HERNANDEZ-RODAS, M. C.; VALENZUELA, R.; ECHEVERRIA, F.; RINCON-CERVERA, M. A.; ESPINOSA, A.; ILLESCA, P.; MUNOZ, P.; CORBARI, A.; ROMERO, N.; GONZALEZ-MANAN, D.; VIDELA, L. A. Supplementation with Docosahexaenoic Acid and Extra Virgin Olive Oil Prevents Liver Steatosis Induced by a High-Fat Diet in Mice through PPAR-alpha and Nrf2 Upregulation with Concomitant SREBP-1c and NF-kB Downregulation. **Mol Nutr Food Res.**, v. 21, n. 10, p. 201700479, 2017.

HIGUCHI, R.; DOLLINGER, G.; WALSH, P. S.; GRIFFITH, R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. **Biotechnology (N Y)**, v. 10, n. 4, p. 413-417, Apr 1992. ISSN 0733-222X.

HIRAOKA-YAMAMOTO, J.; IKEDA, K.; NEGISHI, H.; MORI, M.; HIROSE, A.; SAWADA, S.; ONOBAYASHI, Y.; KITAMORI, K.; KITANO, S.; TASHIRO, M.; MIKI, T.; YAMORI, Y. Serum lipid effects of a monounsaturated (palmitoleic) fatty acid-rich diet based on macadamia nuts in healthy, young Japanese women. **Clin Exp Pharmacol Physiol.**, v. 31, n. Suppl 2, p. S37-S38., 2004.

HODSON, L.; KARPE, F. Is there something special about palmitoleate? **Curr Opin Clin Nutr Metab Care.**, v. 16, n. 2, p. 225-231. doi: 10.1097/MCO.0b013e32835d2edf., 2013.

HOESEL, B.; SCHMID, J. A. The complexity of NF-kB signaling in inflammation and cancer. **Molecular Cancer**, v. 12, n. 1, p. 86, August 02 2013. ISSN 1476-4598.

HOTAMISLIGIL, G. S.; ERBAY, E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. **Nat Rev Immunol.**, v. 8, n. 12, p. 923-934, Dec 2008. ISSN 1474-1733.

HSU, W. H.; CHEN, T. H.; LEE, B. H.; HSU, Y. W.; PAN, T. M. Monascin and ankaflavin act as natural AMPK activators with PPARalpha agonist activity to down-regulate nonalcoholic steatohepatitis in high-fat diet-fed C57BL/6 mice. **Food Chem Toxicol.**, v. 64, p. 94-103, Feb 2014. ISSN 0278-6915.

HUANG, S.; RUTKOWSKY, J. M.; SNODGRASS, R. G.; ONO-MOORE, K. D.; SCHNEIDER, D. A.; NEWMAN, J. W.; ADAMS, S. H.; HWANG, D. H. Saturated fatty acids activate TLR-mediated proinflammatory signaling pathways. **J Lipid Res**, v. 53, n. 9, p. 2002-2013, Sep 2012. ISSN 0022-2275.

HUANG, Y. Y.; GUSDON, A. M.; QU, S. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular pathways and therapeutic strategies. **Lipids Health Dis.**, v. 12:171., n. doi, p. 10.1186/1476-511X-12-171., 2013.

ICHIMURA, A.; HIRASAWA, A.; POULAIN-GODEFROY, O.; BONNEFOND, A.; HARA, T.; YENGO, L.; KIMURA, I.; LELOIRE, A.; LIU, N.; IIDA, K.; CHOQUET, H.; BESNARD, P.; LECOEUR, C.; VIVEQUIN, S.; AYUKAWA, K.; TAKEUCHI, M.; OZAWA, K.; TAUBER, M.; MAFFEIS, C.; MORANDI, A.; BUZZETTI, R.; ELLIOTT, P.; POUTA, A.; JARVELIN, M. R.; KORNER, A.; KIESS, W.; PIGEYRE, M.; CAIAZZO, R.; VAN HUL, W.; VAN GAAL, L.; HORBER, F.; BALKAU, B.; LEVY-MARCHAL, C.; ROUSKAS, K.; KOUVATSI, A.; HEBEBRAND, J.; HINNEY, A.; SCHERAG, A.; PATTOU, F.; MEYRE, D.; KOSHIMIZU, T. A.; WOLOWCZUK, I.; TSUJIMOTO, G.; FROGUEL, P. Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human. **Nature.**, v. 483, n. 7389, p. 350-354. doi: 10.1038/nature10798., 2012.

INAGAKI, T.; DUTCHAK, P.; ZHAO, G.; DING, X.; GAUTRON, L.; PARAMESWARA, V.; LI, Y.; GOETZ, R.; MOHAMMADI, M.; ESSER, V.; ELMQUIST, J. K.; GERARD, R. D.; BURGESS, S. C.; HAMMER, R. E.; MANGELSDORF, D. J.; KLIEWER, S. A. Endocrine regulation of the fasting response by PPARalpha-mediated induction of fibroblast growth factor 21. **Cell Metab.**, v. 5, n. 6, p. 415-425., 2007.

IP, E.; FARRELL, G.; HALL, P.; ROBERTSON, G.; LECLERCQ, I. Administration of the potent PPARalpha agonist, Wy-14,643, reverses nutritional fibrosis and steatohepatitis in mice. **Hepatology**, v. 39, n. 5, p. 1286-1296, May 2004. ISSN 0270-9139.

JANANI, C.; RANJITHA KUMARI, B. D. PPAR gamma gene--a review. **Diabetes Metab Syndr.**, v. 9, n. 1, p. 46-50. doi: 10.1016/j.dsx.2014.09.015. Epub 2014 Oct 13., 2015.

JIANG, C.; TING, A. T.; SEED, B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. **Nature.**, v. 391, n. 6662, p. 82-86., 1998.

JITRAPAKDEE, S.; WUTTHISATHAPORNCHAI, A.; WALLACE, J. C.; MACDONALD, M. J. Regulation of insulin secretion: role of mitochondrial signalling. **Diabetologia**, v. 53, n. 6, p. 1019-1032, Jun 2010. ISSN 0012-186x.

JOHNSON, M. L.; DISTELMAIER, K.; LANZA, I. R.; IRVING, B. A.; ROBINSON, M. M.; KONOPKA, A. R.; SHULMAN, G. I.; NAIR, K. S. Mechanism by Which Caloric Restriction Improves Insulin Sensitivity in Sedentary Obese Adults. **Diabetes.**, v. 65, n. 1, p. 74-84. doi: 10.2337/db15-0675. Epub 2015 Aug 31., 2016.

JU, C.; MANDREKAR, P. Macrophages and Alcohol-Related Liver Inflammation. **Alcohol Research : Current Reviews**, v. 37, n. 2, p. 251-262, 2015. ISSN 2168-3492 2169-4796.

KARIN, M. NF-kappaB as a critical link between inflammation and cancer. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, v. 1, n. 5, p. a000141, Nov 2009. ISSN 1943-0264 (Electronic).

KENNEDY, D. J.; KASHYAP, S. R. Pathogenic role of scavenger receptor CD36 in the metabolic syndrome and diabetes. **Metab Syndr Relat Disord.**, v. 9, n. 4, p. 239-245. doi: 10.1089/met.2011.0003. Epub 2011 Mar 23., 2011.

KIM, J.-H.; SONG, J.; PARK, K. W. The multifaceted factor peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in metabolism, immunity, and cancer. **Archives of Pharmacal Research**, v. 38, n. 3, p. 302-312, 2015/03/01 2015. ISSN 1976-3786. doi: 10.1007/s12272-015-0559-x.

KIM, K. H.; JEONG, Y. T.; KIM, S. H.; JUNG, H. S.; PARK, K. S.; LEE, H. Y.; LEE, M. S. Metformin-induced inhibition of the mitochondrial respiratory chain increases FGF21 expression via ATF4 activation. **Biochem Biophys Res Commun.**, v. 440, n. 1, p. 76-81. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.09.026. Epub 2013 Sep 13., 2013.

KITTO, G. B.; WASSARMAN, P. M.; KAPLAN, N. O. Enzymatically active conformers of mitochondrial malate dehydrogenase. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 56, n. 2, p. 578-585, Aug 1966. ISSN 0027-8424.

KLOVER, P. J.; MOONEY, R. A. Hepatocytes: critical for glucose homeostasis. **Int J Biochem Cell Biol.**, v. 36, n. 5, p. 753-758., 2004.

KOLAK, M.; YKI-JARVINEN, H.; KANNISTO, K.; TIIKKAINEN, M.; HAMSTEN, A.; ERIKSSON, P.; FISHER, R. M. Effects of chronic rosiglitazone therapy on gene expression in human adipose tissue in vivo in patients with type 2 diabetes. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 92, n. 2, p. 720-724. Epub 2006 Dec 5., 2007.

KOO, S. H. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis. **Clin Mol Hepatol**, v. 19, n. 3, p. 210-215, Sep 2013. ISSN 2287-2728.

KOSTADINOVA, R.; WAHLI, W.; MICHALIK, L. PPARs in diseases: control mechanisms of inflammation. **Curr Med Chem.**, v. 12, n. 25, p. 2995-3009., 2005.

KUDA, O.; STANKOVA, B.; TVRZICKA, E.; HENSLER, M.; JELENIK, T.; ROSSMEISL, M.; FLACHS, P.; KOPECKY, J. Prominent role of liver in elevated plasma palmitoleate levels in response to rosiglitazone in mice fed high-fat diet. **J Physiol Pharmacol.**, v. 60, n. 4, p. 135-140., 2009.

KUROTANI, K.; SATO, M.; EJIMA, Y.; NANRI, A.; YI, S.; PHAM, N. M.; AKTER, S.; POUDEL-TANDUKAR, K.; KIMURA, Y.; IMAIZUMI, K.; MIZOUE, T. High levels of stearic acid, palmitoleic acid, and dihomo-gamma-linolenic acid and low levels of linoleic acid in serum cholesterol ester are associated with high insulin resistance. **Nutr Res.**, v. 32, n. 9, p. 669-675.e3. doi: 10.1016/j.nutres.2012.07.004. Epub 2012 Aug 20., 2012.

LANASPA, M. A.; CICERCHI, C.; GARCIA, G.; LI, N.; RONCAL-JIMENEZ, C. A.; RIVARD, C. J.; HUNTER, B.; ANDRES-HERNANDO, A.; ISHIMOTO, T.; SANCHEZ-LOZADA, L. G.; THOMAS, J.; HODGES, R. S.; MANT, C. T.; JOHNSON, R. J. Counteracting roles of AMP deaminase and AMP kinase in the development of fatty liver. **PLoS One.**, v. 7, n. 11, p. e48801. doi: 10.1371/journal.pone.0048801. Epub 2012 Nov 9., 2012.

LE ROY, T.; LLOPIS, M.; LEPAGE, P.; BRUNEAU, A.; RABOT, S.; BEVILACQUA, C.; MARTIN, P.; PHILIPPE, C.; WALKER, F.; BADO, A.; PERLEMUTER, G.; CASSARD-DOULCIER, A. M.; GERARD, P. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. **Gut**, v. 62, n. 12, p. 1787-1794, Dec 2013. ISSN 0017-5749.

LEE, J. J.; LAMBERT, J. E.; HOVHANNISYAN, Y.; RAMOS-ROMAN, M. A.; TROMBOLD, J. R.; WAGNER, D. A.; PARKS, E. J. Palmitoleic acid is elevated in fatty liver disease and reflects hepatic lipogenesis. **Am J Clin Nutr.**, v. 101, n. 1, p. 34-43. doi: 10.3945/ajcn.114.092262. Epub 2014 Nov 19., 2015.

LEVERVE, X. Hyperglycemia and oxidative stress: complex relationships with attractive prospects. **Intensive Care Med**, v. 29, n. 4, p. 511-514, Apr 2003. ISSN 0342-4642.

LI, M.; PASCUAL, G.; GLASS, C. K. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent repression of the inducible nitric oxide synthase gene. **Mol Cell Biol.**, v. 20, n. 13, p. 4699-4707., 2000.

LI, Q.; VERMA, I. M. NF-[kappa]B regulation in the immune system. **Nat Rev Immunol**, v. 2, n. 10, p. 725-734, 2002. ISSN 1474-1733.

LI, Z.; ZHANG, Y.; SU, D.; LV, X.; WANG, M.; DING, D.; MA, J.; XIA, M.; WANG, D.; YANG, Y.; QIU, J.; HU, G.; LING, W. The opposite associations of long-chain versus very long-chain monounsaturated fatty acids with mortality among patients with coronary artery disease. **Heart.**, v. 100, n. 20, p. 1597-1605., 2014.

LICHTENSTEIN, A. H.; SCHWAB, U. S.; TIMMERS, S.; KONINGS, E.; BILET, L.; HOUTKOOPE, R. H.; VAN DE WEIJER, T.; GOOSSENS, G. H.; HOEKS, J.; VAN DER KRIEKEN, S.; RYU, D.; KERSTEN, S.; MOONEN-KORNIPS, E.; HESSELINK, M. K.; KUNZ, I.; SCHRAUWEN-HINDERLING, V. B.; BLAAK, E. E.; AUWERX, J.; SCHRAUWEN, P.; GOLAY, A.; FELBER, J. P.; MEYER, H. U.; CURCHOD, B.; MAEDER, E.; JEQUIER, E. Relationship of dietary fat to glucose metabolism Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans Study on lipid metabolism in obesity diabetes. **Atherosclerosis.**, v. 150, n. 2, p. 227-243., 2000.

LIU, J.; XU, Y.; HU, Y.; WANG, G. The role of fibroblast growth factor 21 in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease and implications for therapy. **Metabolism.**, v. 64, n. 3, p. 380-390. doi: 10.1016/j.metabol.2014.11.009. Epub 2014 Nov 28., 2015.

LIU, J.; ZHUANG, Z. J.; BIAN, D. X.; MA, X. J.; XUN, Y. H.; YANG, W. J.; LUO, Y.; LIU, Y. L.; JIA, L.; WANG, Y.; ZHU, M. L.; YE, D. W.; ZHOU, G.; LOU, G. Q.; SHI, J. P. Toll-like receptor-4 signalling in the progression of non-alcoholic fatty liver disease induced by high-fat and high-fructose diet in mice. **Clin Exp Pharmacol Physiol.**, v. 41, n. 7, p. 482-488. doi: 10.1111/1440-1681.12241., 2014.

LIVAK, K. J.; SCHMITTGEN, T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. **Methods**, v. 25, n. 4, p. 402-408, Dec 2001. ISSN 1046-2023.

LOWRY, O. H.; ROSEBROUGH, N. J.; FARR, A. L.; RANDALL, R. J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. **J Biol Chem**, v. 193, n. 1, p. 265-275, Nov 1951. ISSN 0021-9258.

MACDONALD, M. L.; SINGARAJA, R. R.; BISSADA, N.; RUDDLE, P.; WATTS, R.; KARASINSKA, J. M.; GIBSON, W. T.; FIEVET, C.; VANCE, J. E.; STAELS, B.; HAYDEN, M. R. Absence of stearoyl-CoA desaturase-1 ameliorates features of the metabolic syndrome in LDLR-deficient mice. **J Lipid Res.**, v. 49, n. 1, p. 217-229. Epub 2007 Oct 24., 2008.

MACIEJEWSKA, D.; DROZD, A.; OSSOWSKI, P.; RYTERSKA, K.; JAMIOŁ-MILC, D.; BANASZCZAK, M.; RASZEJA-WYSZOMIRSKA, J.; KACZOROWSKA, M.; SABINICZ, A.; STACHOWSKA, E. Fatty acid changes help to better understand regression of nonalcoholic fatty liver disease. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 21, n. 1, p. 301, 2015.

MAEDLER, K.; OBERHOLZER, J.; BUCHER, P.; SPINAS, G. A.; DONATH, M. Y. Monounsaturated fatty acids prevent the deleterious effects of palmitate and high glucose on human pancreatic beta-cell turnover and function. **Diabetes**, v. 52, n. 3, p. 726-733., 2003.

MAEDLER, K.; SPINAS, G. A.; DYNTAR, D.; MORITZ, W.; KAISER, N.; DONATH, M. Y. Distinct effects of saturated and monounsaturated fatty acids on beta-cell turnover and function. **Diabetes**, v. 50, n. 1, p. 69-76., 2001.

MAKKI, K.; FROGUEL, P.; WOLOWCZUK, I. Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. **ISRN Inflamm**, v. 2013, p. 139239, Dec 22 2013. ISSN 2090-8695.

MANDARD, S.; MULLER, M.; KERSTEN, S. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha target genes. **Cell Mol Life Sci**, v. 61, n. 4, p. 393-416, Feb 2004. ISSN 1420-682X.

MASOOD, A.; STARK, K. D.; SALEM, N., JR. A simplified and efficient method for the analysis of fatty acid methyl esters suitable for large clinical studies. **Journal of Lipid Research**, v. 46, n. 10, p. 2299-2305, Oct 2005. ISSN 0022-2275.

MASSA, M. L.; GAGLIARDINO, J. J.; FRANCINI, F. Liver glucokinase: An overview on the regulatory mechanisms of its activity. **IUBMB Life**, v. 63, n. 1, p. 1-6. doi: 10.1002/iub.411. Epub 2011 Jan 13., 2011.

MAYER, M.; OLLINGER, R.; KOGLER, P.; TROPPEMAYER, J.; HERMANN, M.; WURM, M.; DRASCHE, A.; KONIGSRAINER, I.; AMBERGER, A.; WEISS, H.; OFNER, D.; BACH, F. H.; MARGREITER, R. Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease Bilirubin inhibits tumor cell growth via activation of ERK. **Clin Chem**, v. 46, n. 11, p. 1723-1727., 2000.

MAYNERIS-PERXACHS, J.; GUERENDIAIN, M.; CASTELLOTE, A. I.; ESTRUCH, R.; COVAS, M. I.; FITO, M.; SALAS-SALVADO, J.; MARTINEZ-GONZALEZ, M. A.; AROS, F.; LAMUELA-RAVENTOS, R. M.; LOPEZ-SABATER, M. C. Plasma fatty acid composition, estimated desaturase activities, and their relation with the metabolic syndrome in a population at high risk of cardiovascular disease. **Clin Nutr**, v. 33, n. 1, p. 90-97. doi: 10.1016/j.clnu.2013.03.001. Epub 2013 Mar 28., 2014.

MENEGAUT, L.; THOMAS, C.; LAGROST, L.; MASSON, D. Fatty acid metabolism in macrophages: a target in cardio-metabolic diseases. **Curr Opin Lipidol**, v. 28, n. 1, p. 19-26. doi: 10.1097/MOL.0000000000000370., 2017.

MERINO, J.; SALA-VILA, A.; PLANA, N.; GIRONA, J.; VALLVE, J. C.; IBARRETXE, D.; ROS, E.; FERRE, R.; HERAS, M.; MASANA, L. Serum palmitoleate acts as a lipokine in subjects at high cardiometabolic risk. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 26, n. 3, p. 261-267. doi: 10.1016/j.numecd.2015.12.008. Epub 2015 Dec 28., 2016.

MIHAYLOVA, M. M.; VASQUEZ, D. S.; RAVNSKJAER, K.; DENECHAUD, P.-D.; RUTH, T. Y.; ALVAREZ, J. G.; DOWNES, M.; EVANS, R. M.; MONTMINY, M.; SHAW, R. J. Class IIa histone deacetylases are hormone-activated regulators of FOXO and mammalian glucose homeostasis. **Cell**, v. 145, n. 4, p. 607-621, 2011. ISSN 0092-8674.

MIMURA, J.; ITOH, K. Role of Nrf2 in the pathogenesis of atherosclerosis. **Free Radic Biol Med**, v. 88, n. Pt B, p. 221-232. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.019. Epub 2015 Jun 25., 2015.

MONSALVE, F. A.; PYRASANI, R. D.; DELGADO-LOPEZ, F.; MOORE-CARRASCO, R. Peroxisome proliferator-activated receptor targets for the treatment of metabolic diseases. **Mediators Inflamm**, v. 2013, p. 549627, 2013. ISSN 0962-9351.

MOORE, M. C.; COATE, K. C.; WINNICK, J. J.; AN, Z.; CHERRINGTON, A. D. Regulation of hepatic glucose uptake and storage in vivo. **Adv Nutr**, v. 3, n. 3, p. 286-294. doi: 10.3945/an.112.002089., 2012.

MORAN-SALVADOR, E.; LOPEZ-PARRA, M.; GARCIA-ALONSO, V.; TITOS, E.; MARTINEZ-CLEMENTE, M.; GONZALEZ-PERIZ, A.; LOPEZ-VICARIO, C.; BARAK, Y.; ARROYO, V.; CLARIA, J. Role for PPARgamma in obesity-induced hepatic steatosis as determined by hepatocyte- and macrophage-specific conditional knockouts. **Faseb J**, v. 25, n. 8, p. 2538-2550. doi: 10.1096/fj.10-173716. Epub 2011 Apr 19., 2011.

MOZAFFARIAN, D.; CAO, H.; KING, I. B.; LEMAITRE, R. N.; SONG, X.; SISCOVICK, D. S.; HOTAMISLIGIL, G. S. Circulating palmitoleic acid and risk of metabolic abnormalities and new-onset diabetes. **Am J Clin Nutr.**, v. 92, n. 6, p. 1350-1358. doi: 10.3945/ajcn.110.003970. Epub 2010 Oct 13., 2010.

NAKAMUTA, M.; KOHJIMA, M.; MORIZONO, S.; KOTOH, K.; YOSHIMOTO, T.; MIYAGI, I.; ENJOJI, M. Evaluation of fatty acid metabolism-related gene expression in nonalcoholic fatty liver disease. **Int J Mol Med**, v. 16, n. 4, p. 631-635, Oct 2005. ISSN 1107-3756.

NAKANISHI, A.; TSUKAMOTO, I. n-3 polyunsaturated fatty acids stimulate osteoclastogenesis through PPARgamma-mediated enhancement of c-Fos expression, and suppress osteoclastogenesis through PPARgamma-dependent inhibition of NFkB activation. **J Nutr Biochem.**, v. 26, n. 11, p. 1317-1327. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.06.007. Epub 2015 Jul 26., 2015.

NI, Y.; ZHAO, L.; YU, H.; MA, X.; BAO, Y.; RAJANI, C.; LOO, L. W.; SHVETSOV, Y. B.; CHEN, T.; ZHANG, Y.; WANG, C.; HU, C.; SU, M.; XIE, G.; ZHAO, A.; JIA, W. Circulating Unsaturated Fatty Acids Delineate the Metabolic Status of Obese Individuals. **EBioMedicine.**, v. 2, n. 10, p. 1513-1522. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.09.004. eCollection 2015 Oct., 2015.

NTAMBI, J. M.; MIYAZAKI, M.; STOEHR, J. P.; LAN, H.; KENDZIORSKI, C. M.; YANDELL, B. S.; SONG, Y.; COHEN, P.; FRIEDMAN, J. M.; ATTIE, A. D. Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity. **Proc Natl Acad Sci U S A.**, v. 99, n. 17, p. 11482-11486. Epub 2002 Aug 12., 2002.

NYGAARD, E. B.; VIENBERG, S. G.; ORSKOV, C.; HANSEN, H. S.; ANDERSEN, B. Metformin stimulates FGF21 expression in primary hepatocytes. **Exp Diabetes Res.**, v. 2012:465282., n. doi, p. 10.1155/2012/465282. Epub 2012 Oct 15., 2012.

O'NEILL, H. M.; HOLLOWAY, G. P.; STEINBERG, G. R. AMPK regulation of fatty acid metabolism and mitochondrial biogenesis: implications for obesity. **Mol Cell Endocrinol**, v. 366, n. 2, p. 135-151, Feb 25 2013. ISSN 1872-8057.

OKADA, T.; FURUHASHI, N.; KUROMORI, Y.; MIYASHITA, M.; IWATA, F.; HARADA, K. Plasma palmitoleic acid content and obesity in children. **Am J Clin Nutr.**, v. 82, n. 4, p. 747-750., 2005.

OLIVEIRA, L. S.; SANTOS, D. A.; BARBOSA-DA-SILVA, S.; MANDARIM-DE-LACERDA, C. A.; AGUILA, M. B. The inflammatory profile and liver damage of a sucrose-rich diet in mice. **J Nutr Biochem.**, v. 25, n. 2, p. 193-200. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.10.006. Epub 2013 Nov 15., 2014.

OLLINGER, R.; KOGLER, P.; TROPPEMAYER, J.; HERMANN, M.; WURM, M.; DRASCHE, A.; KONIGSRAINER, I.; AMBERGER, A.; WEISS, H.; OFNER, D.; BACH, F. H.; MARGREITER, R. Bilirubin inhibits tumor cell growth via activation of ERK. **Cell Cycle.**, v. 6, n. 24, p. 3078-3085. Epub 2007 Sep 7., 2007.

OZTURK, Z. A.; KADAYIFCI, A. Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. **World J Hepatol.**, v. 6, n. 4, p. 199-206. doi: 10.4254/wjh.v6.i4.199., 2014.

PAILLARD, F.; CATHELIN, D.; DUFF, F. L.; BOURIEL, M.; DEUGNIER, Y.; POUCHARD, M.; DAUBERT, J. C.; LEGRAND, P. Plasma palmitoleic acid, a product of stearoyl-coA desaturase activity, is an independent marker of triglyceridemia and abdominal adiposity. **Nutr Metab Cardiovasc Dis.**, v. 18, n. 6, p. 436-440. Epub 2008 Feb 20., 2008.

PAWELLA, L. M.; HASHANI, M.; EITENEUER, E.; RENNER, M.; BARTENSCHLAGER, R.; SCHIRMACHER, P.; STRAUB, B. K. Perilipin discerns chronic from acute hepatocellular steatosis. **J Hepatol**, v. 60, n. 3, p. 633-642, Mar 2014. ISSN 0168-8278.

PAWLAK, M.; LEFEBVRE, P.; STAELS, B. Molecular mechanism of PPARalpha action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. **J Hepatol**, v. 62, n. 3, p. 720-733, Mar 2015. ISSN 1600-0641.

PILLON, N. J.; AZIZI, P. M.; LI, Y. E.; LIU, J.; WANG, C.; CHAN, K. L.; HOPPERTON, K. E.; BAZINET, R. P.; HEIT, B.; BILAN, P. J.; LEE, W. L.; KLIP, A. Palmitate-induced inflammatory pathways in human adipose microvascular endothelial cells promote monocyte adhesion and impair insulin transcytosis. **Am J Physiol Endocrinol Metab.**, v. 309, n. 1, p. E35-E44. doi: 10.1152/ajpendo.00611.2014. Epub 2015 May 5., 2015.

POLYZOS, S. A.; KOUNTOURAS, J.; MANTZOROS, C. S. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. **Metabolism.**, v. 65, n. 8, p. 1062-1079. doi: 10.1016/j.metabol.2015.11.006. Epub 2015 Nov 24., 2016.

POLYZOS, S. A.; KOUNTOURAS, J.; ZAVOS, C. Nonlinear distribution of adiponectin in patients with nonalcoholic fatty liver disease limits its use in linear regression analysis. **J Clin Gastroenterol.**, v. 44, n. 3, p. 229-230; author reply 230-1. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181b5ce68., 2010.

PURI, P.; WIEST, M. M.; CHEUNG, O.; MIRSHAHI, F.; SARGEANT, C.; MIN, H. K.; CONTOS, M. J.; STERLING, R. K.; FUCHS, M.; ZHOU, H.; WATKINS, S. M.; SANYAL, A. J. The plasma lipidomic signature of nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatology**, v. 50, n. 6, p. 1827-1838. doi: 10.1002/hep.23229., 2009.

PURUSHOTHAM, A.; SCHUG, T. T.; XU, Q.; SURAPUREDDI, S.; GUO, X.; LI, X. Hepatocyte-specific deletion of SIRT1 alters fatty acid metabolism and results in hepatic steatosis and inflammation. **Cell Metab**, v. 9, n. 4, p. 327-338, Apr 2009. ISSN 1932-7420.

QUINTERO, P.; ARRESE, M. Nuclear control of inflammation and fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: therapeutic potential of dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonism. **Hepatology**, v. 58, n. 6, p. 1881-1884, Dec 2013. ISSN 0270-9139.

RATZIU, V.; GIRAL, P.; JACQUEMINET, S.; CHARLOTTE, F.; HARTEMANN-HEURTIER, A.; SERFATY, L.; PODEVIN, P.; LACORTE, J. M.; BERNHARDT, C.; BRUCKERT, E.; GRIMALDI, A.; POYNARD, T. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. **Gastroenterology**, v. 135, n. 1, p. 100-110. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.078. Epub 2008 Apr 8., 2008.

RICOTE, M.; LI, A. C.; WILLSON, T. M.; KELLY, C. J.; GLASS, C. K. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. **Nature**, v. 391, n. 6662, p. 79-82., 1998.

RISERUS, U.; TAN, G. D.; FIELDING, B. A.; NEVILLE, M. J.; CURRIE, J.; SAVAGE, D. B.; CHATTERJEE, V. K.; FRAYN, K. N.; O'RAHILLY, S.; KARPE, F. Rosiglitazone increases indexes of stearyl-CoA desaturase activity in humans: link to insulin sensitization and the role of dominant-negative mutation in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. **Diabetes**, v. 54, n. 5, p. 1379-1384., 2005.

ROGGE, M. M. The role of impaired mitochondrial lipid oxidation in obesity. **Biol Res Nurs**, v. 10, n. 4, p. 356-373. doi: 10.1177/1099800408329408. Epub 2009 Feb 3., 2009.

ROGUE, A.; SPIRE, C.; BRUN, M.; CLAUDE, N.; GUILLOUZO, A. Gene Expression Changes Induced by PPAR Gamma Agonists in Animal and Human Liver. **PPAR Res**, v. 2010:325183., n. doi: p. 10.1155/2010/325183. Epub 2010 Oct 19., 2010.

ROH, Y. S.; SEKI, E. Toll-like receptors in alcoholic liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and carcinogenesis. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 28 Suppl 1, p. 38-42, Aug 2013a. ISSN 0815-9319.

ROLO, A. P.; TEODORO, J. S.; PALMEIRA, C. M. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. **Free Radic Biol Med**, v. 52, n. 1, p. 59-69, Jan 1 2012. ISSN 0891-5849.

ROPELLE, E. R.; PAULI, J. R.; PRADA, P. O.; DE SOUZA, C. T.; PICARDI, P. K.; FARIA, M. C.; CINTRA, D. E.; FERNANDES, M. F.; FLORES, M. B.; VELLOSO, L. A.; SAAD, M. J.; CARVALHEIRA, J. B. Reversal of diet-induced insulin resistance with a single bout of exercise in the rat: the role of PTP1B and IRS-1 serine phosphorylation. **J Physiol**, v. 577, n. Pt 3, p. 997-1007, Dec 15 2006. ISSN 0022-3751.

RUDERMAN, N. B.; CARLING, D.; PRENTKI, M.; CACICEDO, J. M. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. **J Clin Invest**, v. 123, n. 7, p. 2764-2772, Jul 1 2013. ISSN 0021-9738.

SAAD, M. J.; CARVALHO, C. R.; THIRONE, A. C.; VELLOSO, L. A. Insulin induces tyrosine phosphorylation of JAK2 in insulin-sensitive tissues of the intact rat. **J Biol Chem**, v. 271, n. 36, p. 22100-22104, Sep 6 1996. ISSN 0021-9258.

SALMINEN, A.; HYTTINEN, J. M.; KAARNIRANTA, K. AMP-activated protein kinase inhibits NF-kappaB signaling and inflammation: impact on healthspan and lifespan. **J Mol Med (Berl)**, v. 89, n. 7, p. 667-676. doi: 10.1007/s00109-011-0748-0. Epub 2011 Mar 23., 2011a.

SANZ, M. N.; SANCHEZ-MARTIN, C.; DETAILLE, D.; VIAL, G.; RIGOULET, M.; EL-MIR, M. Y.; RODRIGUEZ-VILLANUEVA, G. Acute mitochondrial actions of glitazones on the liver: a crucial parameter for their antidiabetic properties. **Cell Physiol Biochem**, v. 28, n. 5, p. 899-910, 2011. ISSN 1015-8987.

SCHAEFFLER, A.; GROSS, P.; BUETTNER, R.; BOLLHEIMER, C.; BUECHLER, C.; NEUMEIER, M.; KOPP, A.; SCHOELMERICH, J.; FALK, W. Fatty acid-induced induction of Toll-like receptor-4/nuclear factor-kappaB pathway in adipocytes links nutritional signalling with innate immunity. **Immunology**, v. 126, n. 2, p. 233-245. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.02892.x. Epub 2008 Jun 23., 2009.

SCHMUTH, M.; HAQQ, C. M.; CAIRNS, W. J.; HOLDER, J. C.; DORSAM, S.; CHANG, S.; LAU, P.; FOWLER, A. J.; CHUANG, G.; MOSER, A. H.; BROWN, B. E.; MAO-QIANG, M.; UCHIDA, Y.; SCHOONJANS, K.; AUWERX, J.; CHAMBON, P.; WILLSON, T. M.; ELIAS, P. M.; FEINGOLD, K. R. Peroxisome proliferator-activated receptor

(PPAR)-beta/delta stimulates differentiation and lipid accumulation in keratinocytes. **J Invest Dermatol.**, v. 122, n. 4, p. 971-983., 2004.

SCHNEIDER, C.; NOBS, S. P.; KURRER, M.; REHRAUER, H.; THIELE, C.; KOPF, M. Induction of the nuclear receptor PPAR-gamma by the cytokine GM-CSF is critical for the differentiation of fetal monocytes into alveolar macrophages. **Nat Immunol.**, v. 15, n. 11, p. 1026-1037. doi: 10.1038/ni.3005. Epub 2014 Sep 28., 2014.

SEKIYAMA, K. D.; YOSHIBA, M.; THOMSON, A. W. Circulating proinflammatory cytokines (IL-1 beta, TNF-alpha, and IL-6) and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) in fulminant hepatic failure and acute hepatitis. **Clin Exp Immunol.**, v. 98, n. 1, p. 71-77., 1994.

SERAPHIM, P. M.; NUNES, M. T.; MACHADO, U. F. GLUT4 protein expression in obese and lean 12-month-old rats: insights from different types of data analysis. **Braz J Med Biol Res**, v. 34, n. 10, p. 1353-62, Oct 2001. ISSN 0100-879X.

SGROI, A.; GONELLE-GISPERS, C.; MOREL, P.; BAERTSCHIGER, R. M.; NICLAUSS, N.; MENTHA, G.; MAJNO, P.; SERRE-BEINIER, V.; BUHLER, L. Interleukin-1 receptor antagonist modulates the early phase of liver regeneration after partial hepatectomy in mice. **PLoS One.**, v. 6, n. 9, p. e25442. doi: 10.1371/journal.pone.0025442. Epub 2011 Sep 27., 2011.

SHAW, B.; LAMBERT, S.; WONG, M. H.; RALSTON, J. C.; STRYJECKI, C.; MUTCH, D. M. Individual saturated and monounsaturated fatty acids trigger distinct transcriptional networks in differentiated 3T3-L1 preadipocytes. **J Nutrigenet Nutrigenomics.**, v. 6, n. 1, p. 1-15. doi: 10.1159/000345913. Epub 2013 Feb 6., 2013.

SHIMOJO, N.; JESMIN, S.; SAKAI, S.; MAEDA, S.; MIYAUCHI, T.; MIZUTANI, T.; AONUMA, K.; KAWANO, S. Fish oil constituent eicosapentaenoic acid inhibits endothelin-induced cardiomyocyte hypertrophy via PPAR-alpha. **Life Sci.**, v. 118, n. 2, p. 173-178. doi: 10.1016/j.lfs.2014.04.025. Epub 2014 May 2., 2014.

SHINODA, M.; TILLES, A. W.; KOBAYASHI, N.; WAKABAYASHI, G.; TAKAYANAGI, A.; TOTSUGAWA, T.; HARADA, H.; OBARA, H.; SUGANUMA, K.; BERTHIAUME, F.; SHIMAZU, M.; SHIMIZU, N.; TANAKA, N.; KITAJIMA, M.; TOMPKINS, R. G.; TONER, M.; YARMUSH, M. L. A bioartificial liver device secreting interleukin-1 receptor antagonist for the treatment of hepatic failure in rats. **J Surg Res.**, v. 137, n. 1, p. 130-140. Epub 2006 Nov 1., 2007.

SHINODA, M.; TILLES, A. W.; WAKABAYASHI, G.; TAKAYANAGI, A.; HARADA, H.; OBARA, H.; SUGANUMA, K.; BERTHIAUME, F.; SHIMAZU, M.; SHIMIZU, N.; KITAJIMA, M.; TOMPKINS, R. G.; TONER, M.; YARMUSH, M. L. Treatment of Fulminant Hepatic Failure in Rats Using a Bioartificial Liver Device Containing Porcine Hepatocytes Producing Interleukin-1 Receptor Antagonist. **Tissue Eng.**, v. 12, n. 5, p. 1313-1323. doi:10.1089/ten.2006.12.1313., 2006.

SHOELSON, S. E.; LEE, J.; YUAN, M. Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. **Int J Obes Relat Metab Disord.**, v. 27, n. Suppl 3, p. S49-S52., 2003.

SINGER, K.; ENG, D. S.; LUMENG, C. N.; GEBREMARIAM, A.; J, M. L. The relationship between body fat mass percentiles and inflammation in children. **Obesity (Silver Spring)**, Jan 27 2014. ISSN 1930-7381.

SONG, M. Y.; WANG, J.; LEE, Y.; LEE, J.; KWON, K. S.; BAE, E. J.; PARK, B. H. Enhanced M2 macrophage polarization in high n-3 polyunsaturated fatty acid transgenic mice fed a high-fat diet. **Mol Nutr Food Res.**, v. 60, n. 11, p. 2481-2492. doi: 10.1002/mnfr.201600014. Epub 2016 Jul 12., 2016.

SOUZA, C. O. **Effect of palmitic, oleic and palmitoleic acids on inflammatory responses of cultured human endothelial cells.** Relatório do estágio no exterior (BEPE), processo FAPESP 2015/06376-8. 28p. São Paulo: 2016.

SOUZA, C. O.; TEIXEIRA, A. A.; BIONDO, L. A.; LIMA, E. A., JR.; BATATINHA, H. A.; ROSA NETO, J. C. Palmitoleic Acid Improves Metabolic Functions in Fatty Liver by PPARalpha-Dependent AMPK Activation. **J Cell Physiol**, v. 7, n. 10, p. 25715, 2016.

SOUZA, C. O.; TEIXEIRA, A. A.; BIONDO, L. A.; SILVEIRA, L. S.; CALDER, P.; ROSA NETO, J. C. Palmitoleic acid reduces the inflammation in LPS stimulated macrophages by inhibition of NFkappaB, independently of PPARs. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 30, n. 10, p. 1440-1681, 2017.

SOUZA, C. O.; TEIXEIRA, A. A.; LIMA, E. A.; BATATINHA, H. A.; GOMES, L. M.; CARVALHO-SILVA, M.; MOTA, I. T.; STRECK, E. L.; HIRABARA, S. M.; ROSA NETO, J. C. Palmitoleic acid (n-7) attenuates the immunometabolic disturbances caused by a high-fat diet independently of PPARalpha. **Mediators Inflamm.**, v. 2014:582197., n. doi, p. 10.1155/2014/582197. Epub 2014 Jul 24., 2014.

SOUZA, C. O.; VANNICE, G. K.; NETO, J. C. R.; CALDER, P. C. Is Palmitoleic Acid a Plausible Non-Pharmacological Strategy to Prevent or Control Chronic Metabolic and Inflammatory Disorders? **Molecular Nutrition & Food Research**, p. 1700504-n/a, 2017. ISSN 1613-4133.

SPARKS, J. D.; DONG, H. H. FoxO1 and hepatic lipid metabolism. **Current Opinion in Lipidology**, v. 20, n. 3, p. 217-226, 2009. ISSN 0957-9672.

SRERE, P. A. Controls of citrate synthase activity. **Life Sci**, v. 15, n. 10, p. 1695-1710, Nov 15 1974. ISSN 0024-3205.

SRISAWASDI, P.; CHALOEYSUP, S.; TEERAJETGUL, Y.; POCATHIKORN, A.; SUKASEM, C.; VANAVANAN, S.; KROLL, M. H. Estimation of plasma small dense LDL cholesterol from classic lipid measures. **Am J Clin Pathol**, v. 136, n. 1, p. 20-9, Jul 2011. ISSN 0002-9173.

STARLEY, B. Q.; CALCAGNO, C. J.; HARRISON, S. A. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. **Hepatology**, v. 51, n. 5, p. 1820-1832, May 2010. ISSN 0270-9139.

STEFAN, N.; KANTARTZIS, K.; CELEBI, N.; STAIGER, H.; MACHANN, J.; SCHICK, F.; CEGAN, A.; ELCNEROVA, M.; SCHLEICHER, E.; FRITSCH, A.; HARING, H. U. Circulating palmitoleate strongly and independently predicts insulin sensitivity in humans. **Diabetes Care**, v. 33, n. 2, p. 405-407. doi: 10.2337/dc09-0544. Epub 2009 Nov 4., 2010.

STICOVA, E.; JIRSA, M.; MAYER, M.; OLLINGER, R.; KOGLER, P.; TROPPEMAYER, J.; HERMANN, M.; WURM, M.; DRASCHE, A.; KONIGSRAINER, I.; AMBERGER, A.; WEISS, H.; OFNER, D.; BACH, F. H.; MARGREITER, R. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease Bilirubin inhibits tumor cell growth via activation of ERK. **World J Gastroenterol**, v. 19, n. 38, p. 6398-6407. doi: 10.3748/wjg.v19.i38.6398., 2013.

STIENSTRA, R.; MANDARD, S.; PATSOURIS, D.; MAASS, C.; KERSTEN, S.; MULLER, M. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha protects against obesity-induced hepatic inflammation. **Endocrinology**, v. 148, n. 6, p. 2753-2763, Jun 2007. ISSN 0013-7227.

SU, Q.; BAKER, C.; CHRISTIAN, P.; NAPLES, M.; TONG, X.; ZHANG, K.; SANTHA, M.; ADELI, K. Hepatic mitochondrial and ER stress induced by defective PPARalpha signaling in the pathogenesis of hepatic steatosis. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, Apr 15 2014. ISSN 0193-1849.

SUL, H. S.; LATASA, M. J.; MOON, Y.; KIM, K. H. Regulation of the fatty acid synthase promoter by insulin. **J Nutr**, v. 130, n. 2S Suppl, p. 315S-320S., 2000.

TAPIA, G.; VALENZUELA, R.; ESPINOSA, A.; ROMANQUE, P.; DOSSI, C.; GONZALEZ-MANAN, D.; VIDELA, L. A.; D'ESPESSAILLES, A. N-3 long-chain PUFA supplementation prevents high fat diet induced mouse liver steatosis and inflammation in relation to PPAR-alpha upregulation and NF-kappaB DNA binding abrogation. **Mol Nutr Food Res**, Jan 16 2014. ISSN 1613-4125.

THORNTON, B.; BASU, C. Real-time PCR (qPCR) primer design using free online software. **Biochem Mol Biol Educ**, v. 39, n. 2, p. 145-154. doi: 10.1002/bmb.20461., 2011.

TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Insulin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease. **Trends Endocrinol Metab**, v. 19, n. 10, p. 371-379, Dec 2008. ISSN 1043-2760.

TIMMERS, S.; KONINGS, E.; BILET, L.; HOUTKOOPER, R. H.; VAN DE WEIJER, T.; GOOSSENS, G. H.; HOEKS, J.; VAN DER KRIEKEN, S.; RYU, D.; KERSTEN, S.; MOONEN-KORNIPS, E.; HESSELINK, M. K.; KUNZ, I.; SCHRAUWEN-HINDERLING, V. B.; BLAAK, E. E.; AUWERX, J.; SCHRAUWEN, P. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. **Cell Metab**, v. 14, n. 5, p. 612-622. doi: 10.1016/j.cmet.2011.10.002., 2011.

UNTERGASSER, A.; NIJVEEN, H.; RAO, X.; BISSELING, T.; GEURTS, R.; LEUNISSEN, J. A. M. Primer3Plus, an enhanced web interface to Primer3. **Nucleic Acids Res**, v. 35, n. Web Server issue, p. W71-W74. Epub 2007 May 7 doi:10.1093/nar/gkm306., 2007.

VARIN, A.; THOMAS, C.; ISHIBASHI, M.; MENEGAUT, L.; GAUTIER, T.; TROUSSON, A.; BERGAS, V.; DE BARROS, J. P.; NARCE, M.; LOBACCARO, J. M.; LAGROST, L.; MASSON, D. Liver X receptor activation promotes polyunsaturated fatty acid synthesis in macrophages: relevance in the context of atherosclerosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 35, n. 6, p. 1357-1365. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305539. Epub 2015 Apr 2., 2015.

VIDAL-PUIG, A.; JIMENEZ-LINAN, M.; LOWELL, B. B.; HAMANN, A.; HU, E.; SPIEGELMAN, B.; FLIER, J. S.; MOLLER, D. E. Regulation of PPAR gamma gene expression by nutrition and obesity in rodents. **J Clin Invest.**, v. 97, n. 11, p. 2553-2561., 1996.

VIOLLET, B.; GUIGAS, B.; LECLERC, J.; HEBRARD, S.; LANTIER, L.; MOUNIER, R.; ANDREELLI, F.; FORETZ, M. AMP-activated protein kinase in the regulation of hepatic energy metabolism: from physiology to therapeutic perspectives. **Acta Physiol (Oxf)**, v. 196, n. 1, p. 81-98, May 2009. ISSN 1748-1708.

WAKIL, S. J.; ABU-ELHEIGA, L. A. Fatty acid metabolism: target for metabolic syndrome. **J Lipid Res.**, v. 50, n. Suppl, p. S138-S143. doi: 10.1194/jlr.R800079-JLR200. Epub 2008 Dec 1., 2009.

WALKER, C. G.; BROWNING, L. M.; STECHER, L.; WEST, A. L.; MADDEN, J.; JEBB, S. A.; CALDER, P. C. Fatty acid profile of plasma NEFA does not reflect adipose tissue fatty acid profile. **Br J Nutr.**, v. 114, n. 5, p. 756-762. doi: 10.1017/S0007114515002251. Epub 2015 Jul 24., 2015.

WALKER, C. G.; WEST, A. L.; BROWNING, L. M.; MADDEN, J.; GAMBELL, J. M.; JEBB, S. A.; CALDER, P. C. The Pattern of Fatty Acids Displaced by EPA and DHA Following 12 Months Supplementation Varies between Blood Cell and Plasma Fractions. **Nutrients.**, v. 7, n. 8, p. 6281-6293. doi: 10.3390/nu7085285., 2015.

WAN, J.; BENKDANE, M.; TEIXEIRA-CLERC, F.; BONNAFOUS, S.; LOUVET, A.; LAFDIL, F.; PECKER, F.; TRAN, A.; GUAL, P.; MALLAT, A.; LOTERSZTAJN, S.; PAVOINE, C. M2 Kupffer cells promote M1 Kupffer cell apoptosis: a protective mechanism against alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology.**, v. 59, n. 1, p. 1130-1342. doi: 10.1002/hep.26607. Epub 2013 Nov 20., 2014.

WANG, Y. C.; MCPHERSON, K.; MARSH, T.; GORTMAKER, S. L.; BROWN, M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. **Lancet**, v. 378, n. 9793, p. 815-825, Aug 27 2011. ISSN 0140-6736.

WILLIAMS-BEY, Y.; BOULARAN, C.; VURAL, A.; HUANG, N. N.; HWANG, I. Y.; SHAN-SHI, C.; KEHRL, J. H. Omega-3 free fatty acids suppress macrophage inflammasome activation by inhibiting NF-kappaB activation and enhancing autophagy. **PLoS One.**, v. 9, n. 6, p. e97957. doi: 10.1371/journal.pone.0097957. eCollection 2014., 2014.

WOO, S. L.; XU, H.; LI, H.; ZHAO, Y.; HU, X.; ZHAO, J.; GUO, X.; GUO, T.; BOTCHLETT, R.; QI, T.; PEI, Y.; ZHENG, J.; XU, Y.; AN, X.; CHEN, L.; LI, Q.; XIAO, X.; HUO, Y.; WU, C. Metformin Ameliorates Hepatic Steatosis and Inflammation without Altering Adipose Phenotype in Diet-Induced Obesity. **PLoS One**, v. 9, n. 3, p. e91111, 2014. ISSN 1932-6203.

WU, J. H.; LEMAITRE, R. N.; IMAMURA, F.; KING, I. B.; SONG, X.; SPIEGELMAN, D.; SISCOVICK, D. S.; MOZAFFARIAN, D. Fatty acids in the de novo lipogenesis pathway and risk of coronary heart disease: the Cardiovascular Health Study. **Am J Clin Nutr.**, v. 94, n. 2, p. 431-438. doi: 10.3945/ajcn.111.012054. Epub 2011 Jun 22., 2011.

XU, J.; CHANG, V.; JOSEPH, S. B.; TRUJILLO, C.; BASSILIAN, S.; SAAD, M. F.; LEE, W. N.; KURLAND, I. J. Peroxisomal proliferator-activated receptor alpha deficiency diminishes insulin-responsiveness of gluconeogenic/glycolytic/pentose gene expression and substrate cycle flux. **Endocrinology**, v. 145, n. 3, p. 1087-1895, Mar 2004. ISSN 0013-7227.

XU, J.; KULKARNI, S. R.; DONEPUDI, A. C.; MORE, V. R.; SLITT, A. L. Enhanced Nrf2 Activity Worsens Insulin Resistance, Impairs Lipid Accumulation in Adipose Tissue, and Increases Hepatic Steatosis in Leptin-Deficient Mice. **Diabetes**, v. 61, n. 12, p. 3208-3218, 2012.

XU, J.; LLOYD, D. J.; HALE, C.; STANISLAUS, S.; CHEN, M.; SIVITS, G.; VONDERFECHT, S.; HECHT, R.; LI, Y. S.; LINDBERG, R. A.; CHEN, J. L.; JUNG, D. Y.; ZHANG, Z.; KO, H. J.; KIM, J. K.; VENIANT, M. M. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice. **Diabetes.**, v. 58, n. 1, p. 250-259. doi: 10.2337/db08-0392. Epub 2008 Oct 7., 2009.

XUE, P.; HOU, Y.; CHEN, Y.; YANG, B.; FU, J.; ZHENG, H.; YARBOROUGH, K.; WOODS, C. G.; LIU, D.; YAMAMOTO, M.; ZHANG, Q.; ANDERSEN, M. E.; PI, J. Adipose Deficiency of *Nrf2* in *ob/ob* Mice Results in Severe Metabolic Syndrome. **Diabetes**, v. 62, n. 3, p. 845-854, 2013.

YANG, W. S.; JENG, C. Y.; WU, T. J.; TANAKA, S.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y.; WANG, J. P.; CHEN, C. L.; TAI, T. Y.; CHUANG, L. M. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. **Diabetes Care.**, v. 25, n. 2, p. 376-380., 2002.

YANG, Z. H.; MIYAHARA, H.; HATANAKA, A. Chronic administration of palmitoleic acid reduces insulin resistance and hepatic lipid accumulation in KK-Ay Mice with genetic type 2 diabetes. **Lipids Health Dis.**, v. 10:120., n. doi, p. 10.1186/1476-511X-10-120., 2011.

YANG, Z. H.; TAKEO, J.; KATAYAMA, M. Oral administration of omega-7 palmitoleic acid induces satiety and the release of appetite-related hormones in male rats. **Appetite.**, v. 65:1-7., n. doi, p. 10.1016/j.appet.2013.01.009. Epub 2013 Jan 30., 2013.

YAO-BORENGASSER, A.; RASSOULI, N.; VARMA, V.; BODLES, A. M.; RASOULI, N.; UNAL, R.; PHANAVANH, B.; RANGANATHAN, G.; MCGEHEE, R. E., JR.; KERN, P. A. Stearoyl-coenzyme A desaturase 1 gene expression increases after pioglitazone treatment and is associated with peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma responsiveness. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 93, n. 11, p. 4431-4439. doi: 10.1210/jc.2008-0782. Epub 2008 Aug 12., 2008.

ZELBER-SAGI, S.; NITZAN-KALUSKI, D.; HALPERN, Z.; OREN, R. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. **Liver Int.**, v. 26, n. 7, p. 856-863, Sep 2006. ISSN 1478-3223.

ZENG, W. Q.; ZHANG, J. Q.; LI, Y.; YANG, K.; CHEN, Y. P.; LIU, Z. J. A new method to isolate and culture rat kupffer cells. **PLoS One.**, v. 8, n. 8, p. e70832. doi: 10.1371/journal.pone.0070832. eCollection 2013., 2013.

ZHANG, Z.; LOWRY, S. F.; GUARENTE, L.; HAIMOVICH, B. Roles of SIRT1 in the acute and restorative phases following induction of inflammation. **J Biol Chem.**, v. 285, n. 53, p. 41391-41401. doi: 10.1074/jbc.M110.174482. Epub 2010 Oct 21., 2010.

ZHAO, X.; ZMIJEWSKI, J. W.; LORNE, E.; LIU, G.; PARK, Y. J.; TSURUTA, Y.; ABRAHAM, E. Activation of AMPK attenuates neutrophil proinflammatory activity and decreases the severity of acute lung injury. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.**, v. 295, n. 3, p. L497-L504. doi: 10.1152/ajplung.90210.2008. Epub 2008 Jun 27., 2008.

ZHU, S.; MA, L.; WU, Y.; YE, X.; ZHANG, T.; ZHANG, Q.; RASOUL, L. M.; LIU, Y.; GUO, M.; ZHOU, B.; REN, G.; LI, D. FGF21 treatment ameliorates alcoholic fatty liver through activation of AMPK-SIRT1 pathway. **Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).** v. 46, n. 12, p. 1041-1048. doi: 10.1093/abbs/gmu097. Epub 2014 Oct 29., 2014.

ZIZZO, G.; COHEN, P. L. The PPAR-gamma antagonist GW9662 elicits differentiation of M2c-like cells and upregulation of the MerTK/Gas6 axis: a key role for PPAR-gamma in human macrophage polarization. **J Inflamm (Lond).** v. 12:36., n. doi, p. 10.1186/s12950-015-0081-4. eCollection 2015., 2015.

ZONG, G.; YE, X.; SUN, L.; LI, H.; YU, Z.; HU, F. B.; SUN, Q.; LIN, X. Associations of erythrocyte palmitoleic acid with adipokines, inflammatory markers, and the metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese. **Am J Clin Nutr.**, v. 96, n. 5, p. 970-976. doi: 10.3945/ajcn.112.040204. Epub 2012 Sep 26., 2012.

ZONG, G.; ZHU, J.; SUN, L.; YE, X.; LU, L.; JIN, Q.; ZHENG, H.; YU, Z.; ZHU, Z.; LI, H.; SUN, Q.; LIN, X. Associations of erythrocyte fatty acids in the de novo lipogenesis pathway with risk of metabolic syndrome in a cohort study of middle-aged and older Chinese. **Am J Clin Nutr.**, v. 98, n. 2, p. 319-326. doi: 10.3945/ajcn.113.061218. Epub 2013 Jun 26., 2013.

ZUNIGA, J.; CANCINO, M.; MEDINA, F.; VARELA, P.; VARGAS, R.; TAPIA, G.; VIDELA, L. A.; FERNANDEZ, V. N-3 PUFA supplementation triggers PPAR-alpha activation and PPAR-alpha/NF-kappaB interaction: anti-inflammatory implications in liver ischemia-reperfusion injury. **PLoS One.**, v. 6, n. 12, p. e28502. doi: 10.1371/journal.pone.0028502. Epub 2011 Dec 8., 2011.