

THIAGO BELCHIOR DE OLIVEIRA

ENVOLVIMENTO DOS PPAR γ NAS AÇÕES METABÓLICAS DOS
ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Fisiologia Humana

Orientador: Prof Dr William Tadeu Lara Festuccia

Versão corrigida. A versão original eletrônica encontra-se disponível tanto na Biblioteca do ICB quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).

São Paulo
2016

RESUMO

OLIVEIRA, T. B. **Envolvimento dos PPAR γ nas ações metabólicas dos ácidos graxos ômega-3**. 2016. 94 f. Tese (Doutorado em Fisiologia Humana) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

O consumo excessivo de ácidos graxos saturados, monoinsaturados, trans e n-6 somado ao baixo consumo de ácidos graxos n-3 estão associados à obesidade, inflamação e resistência insulínica. Muitos benefícios dos n-3 estão relacionados à suas ações anti-inflamatórias em leucócitos infiltrados no tecido adiposo. Os n-3 são ligantes fracos dos receptores nucleares PPAR γ , podendo assim exercer suas ações metabólicas e anti-inflamatórias via ativação deste receptor. PPAR γ são amplamente expressos no tecido adiposo e em menor quantidade em leucócitos e hepatócitos. No presente trabalho, nós investigamos se o aumento da disponibilidade de n-3 geneticamente ou por dieta, via ativação de PPAR γ , protege camundongos do desenvolvimento da obesidade, intolerância a glicose e inflamação do tecido adiposo. Para isto, camundongos *fat-1* (modificados para a produção endógena de n-3) alimentados com dieta hiperlipídica (DH) por 8 semanas foram avaliados para o peso corporal, adiposidade, homeostase glicídica e lipídica, expressão proteica de adipócitos e recrutamento e alteração do fenótipo de macrófagos residentes no tecido adiposo. Camundongos *fat-1* foram protegidos do ganho de peso e adiposidade, efeitos que podem ser atribuídos ao maior gasto energético destes animais. Camundongos *fat-1* também apresentaram melhor tolerância à glicose, menor inflamação do tecido adiposo, aumento da captação e incorporação de glicose em glicogênio induzida pela insulina no músculo esquelético, além da redução da infiltração de macrófagos, com consequente diminuição de NF κ B fosforilado e aumento de PPAR γ no tecido adiposo. Para investigar o envolvimento de PPAR γ nas ações dos n-3 acima descritas, camundongos CTL e *fat-1* foram tratados com GW9662, um antagonista deste receptor nuclear. Dentre as diversas ações benéficas dos n-3 acima reportadas, apenas a proteção contra a intolerância à glicose associada à obesidade parece ser dependente da ativação de PPAR γ . Com o objetivo de aprofundar o estudo da participação de PPAR γ nas ações dos n-3, camundongos com deleção de PPAR γ exclusivamente em células mielóides foram alimentados com dieta rica em n-3 denominada de DHN3 e avaliados para peso corporal, homeostase da glicose e inflamação do tecido adiposo. A deleção de PPAR γ em células mielóides não interferiu com as ações do n-3 nos processos acima mencionados excluindo o provável envolvimento de PPAR γ de células mielóides nestas ações. Posteriormente, realizamos experimento similar, utilizando camundongos com deleção de PPAR γ exclusivamente em hepatócitos. Apesar de não interferir com as ações do n-3 no peso corporal e homeostase da glicose, a deleção de PPAR γ em hepatócitos aboliu o aumento na oxidação hepática de ácidos graxos e expressão dos fatores de transcrição PPAR γ 2 e PPAR α , do cofator PGC1 α , das proteínas mitocondriais carnitina palmitoil transferase 1A (CPT1A), succinato desidrogenase B (SDHB) e citocromo C1 (CYC1), proteína peroxissomal acil CoA oxidase (ACOX1), fator de biogênese peroxissomal A (PEX11A) e B (PEX11B). Em conclusão, nossos dados sugerem que os ácidos graxos n-3 possuem efeitos benéficos e protetores contra o desenvolvimento da obesidade, inflamação e intolerância a glicose induzidas por DH, sendo que dentre estes, tanto a melhora de tolerância à glicose quanto o aumento da oxidação hepática de ácidos graxos parecem ser mediados por PPAR γ .

Palavras-chave: PPAR γ . Ácidos graxos n-3. Obesidade. Metabolismo de glicose. Inflamação do tecido adiposo. Oxidação de ácidos graxos.

ABSTRACT

OLIVEIRA, T. B. **PPAR γ involvement in the metabolic actions of ω -3 fatty acids.** 2016. 94 p. Ph. D. thesis (Human Physiology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

Excessive intake of saturated, monounsaturated, trans and n-6 fatty acids along with a low intake of n-3 fatty acids are associated with the development of obesity, inflammation, and insulin resistance. N-3 fatty acids have multiple health benefits mediated, at least in part, by their anti-inflammatory actions upon adipose tissue resident leukocytes. Mechanistically, n-3 fatty acids are thought to convey many of their beneficial effects through the activation of peroxisome-proliferator-activated γ (PPAR γ), a nuclear receptor expressed at high levels in adipocytes and low levels in leukocytes and hepatocytes. Herein, we investigated whether increasing body n-3 fatty acids levels either genetically or by a n-3 enriched diet protects mice from diet-induced obesity, glucose intolerance and adipose tissue inflammation through PPAR γ activation. For this, *fat-1* mice (genetically modified to produce n-3 endogenously) were fed for 8 weeks with high-fat diet and evaluated for body weight, glucose homeostasis and adipose tissue inflammation. *Fat-1* mice were protected from diet-induced obesity, glucose intolerance and adipose tissue inflammation as evidenced by reduced body weight gain, increased energy expenditure, improved glucose tolerance and skeletal muscle insulin-stimulated glucose uptake and incorporation into glycogen, and reduced adipose tissue macrophage infiltration and phosphoNF κ B protein content. Noteworthy, those phenotypes featured by *fat-1* mice were associated with an increase in adipose tissue PPAR γ protein content suggesting a likely involvement of this nuclear receptor in the beneficial actions of n-3 fatty acids. To test this hypothesis, *fat-1* mice fed with a high-fat diet were treated with the PPAR γ antagonist GW9662 and evaluated for body weight, glucose homeostasis and adipose tissue inflammation. Among the beneficial actions of n-3 fatty acids above described, only the protection from high-fat diet induced glucose intolerance was abolished by pharmacological PPAR γ inhibition with GW9662. To better investigate PPAR γ involvement in n-3 beneficial actions, mice with genetic deletion of PPAR γ specifically in myeloid cells were fed with a high-fat diet rich in n-3 fatty acids (DHN3) and evaluated for body weight gain, glucose homeostasis and adipose tissue inflammation. PPAR γ deficiency in myeloid cells did not affect any of n-3 beneficial actions towards body weight, glucose homeostasis and adipose tissue inflammation, excluding a likely involvement of myeloid cells PPAR γ in these n-3 actions. A similar protocol was also performed in mice with PPAR γ deficiency exclusively in hepatocytes. In spite of the absence of changes in body weight and glucose homeostasis PPAR γ deletion in hepatocytes completely abolished the increase in liver fatty acid oxidation and hepatic gene expression of the nuclear receptors PPAR γ 2 and PPAR α , the cofactor PGC1 α , the mitochondrial proteins CPT1A, SDHB, CYC1 and the peroxisomal proteins ACOX1, PEX11A e PEX11B induced by n-3. In conclusion, our findings indicate that enhancing body levels of n-3 fatty acids markedly attenuate diet-induced obesity, glucose intolerance and adipose tissue inflammation. Among those n-3 actions, only the improvement on glucose homeostasis and hepatic fatty acid oxidation seems to be mediated by PPAR γ .

Keywords: PPAR γ . N-3 fatty acids. Obesity. Glucose metabolism. Adipose tissue inflammation. Fatty acid oxidation.

1 INTRODUÇÃO

Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) indicam que, no mundo, a obesidade atinge um em cada dez adultos. Apesar de dados recentes mostrarem que, entre 1980 e 2013 houve uma pequena diminuição do número de adultos obesos, a prevalência desta doença em crianças e adolescentes aumentou em 5% aproximadamente (NG et al., 2014). A obesidade, um problema mundial de saúde pública, é definida como o acúmulo excessivo de gordura corporal desencadeado por um desequilíbrio entre a ingestão alimentar e gasto energético. A obesidade e o sobrepeso são os principais fatores de risco para o desenvolvimento de diversas doenças como a síndrome metabólica, diabetes do tipo 2, dislipidemias, doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer (MUNRO; GARG, 2013).

Os mecanismos pelos quais o excesso de peso está relacionado com a maior incidência destas doenças ainda não foram completamente elucidados, embora evidências indiquem que a inflamação crônica de baixa intensidade, um fenótipo frequentemente associado com a obesidade, possa ter um papel importante (CASAZZA et al., 2013). A primeira evidência suportando esta hipótese surgiu na década de 90 com a descoberta de que o tecido adiposo de animais induzidos obesos por dieta apresentava aumento da expressão e secreção da citocina pró-inflamatória fator de necrose tumoral α (TNF α) (HOTAMISLIGIL, 1999). Ainda neste mesmo estudo, foi demonstrado que os níveis circulantes desta citocina estavam positivamente relacionados com o desenvolvimento de resistência à insulina. Trabalhos posteriores evidenciaram que, além do TNF α , o tecido adiposo de indivíduos obesos secreta vários mediadores inflamatórios como a proteína C reativa, interleucina-6 (IL6), proteína quimioatraente de monócitos (MCP1), leptina, entre outras (BULLÓ et al., 2007; DESPRÉS, 2006; HOTAMISLIGIL, 1999; ROSEN; SPIEGELMAN, 2006).

O tecido adiposo é composto por diversos tipos celulares incluindo fibroblastos, pré-adipócitos, células endoteliais, imunitárias e nervosas, além dos adipócitos que são responsáveis pelo armazenamento de lipídios. Em condições de obesidade, o tecido adiposo é infiltrado por macrófagos que, através da secreção de mediadores inflamatórios, contribuem para elevar o *status* inflamatório tecidual e sistêmico (SHAH et al., 2008). A ativação dos leucócitos infiltrados no tecido adiposo pode se dar por mediadores lipídicos como os eicosanóides, e proteicos como as citocinas produzidas por outros tipos celulares e/ou tecidos e por componentes de bactérias como o LPS e ácidos graxos, que modularão a sinalização inflamatória para resposta Th1 ou Th2 (GYÖRGY, 2009; KANG et al., 2008). Em indivíduos saudáveis, ocorre no tecido adiposo principalmente a ativação de linfócitos T helper 2 que

através da secreção de IL-4 e IL-13 promovem a polarização alternativa de macrófagos para o fenótipo anti-inflamatório M2. Estes macrófagos atuam principalmente no controle da homeostase tecidual. Na presença de estímulo pró-inflamatório como na obesidade, entretanto, linfócitos T helper 1 promovem, através da secreção de IFN γ , a ativação clássica de macrófagos de um perfil clássico M0 para um perfil pró-inflamatório M1. O aumento da secreção de citocinas e mediadores lipídicos pró-inflamatórios por macrófagos M1 participam diretamente no desenvolvimento de diversas complicações associadas à obesidade como a resistência à insulina (BELCHIOR et al., 2015; LUMENG et al., 2007). Os mecanismos moleculares, entretanto, que desencadeiam a alteração de fenótipo dos macrófagos residentes no tecido adiposo ainda não foram elucidados.

Além do tecido adiposo, estudos recentes sugerem que diversos outros tecidos como o músculo e fígado são acometidos por processos inflamatórios locais na obesidade. No fígado, ou mais especificamente nos hepatócitos, a deposição excessiva de lipídeos desencadeia a doença hepática gordurosa não-alcoólica (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD), considerada a principal complicação hepática encontrada na síndrome metabólica estando intrinsecamente associada ao desenvolvimento do diabetes tipo 2 (MACHADO; CORTEZ-PINTO, 2006) e a um processo inflamatório local (WILLEBRORDS et al., 2015). A NAFLD atinge entre 10 e 25% da população adulta mundial afetando em torno de 16% dos indivíduos saudáveis, 43 a 60% dos pacientes diabéticos e 91% dos pacientes obesos e/ou hiperlipidêmicos (THAN; NEWSOME, 2015).

Independentemente do tecido acometido, o desenvolvimento de inflamação crônica diminui consideravelmente a capacidade dos tecidos em atuarem normalmente na homeostasia metabólica especialmente em relação à responsividade a insulina. Em indivíduos saudáveis, a insulina exerce parte de suas ações biológicas através da ativação de uma via de sinalização intracelular que engloba a: 1) interação da insulina com seu receptor (receptor de insulina, IR) localizado na membrana plasmática; 2) mudança conformacional e autofosforilação do receptor em resíduos de tirosina; 3) recrutamento e fosforilação de IRS-1 (do inglês, *Insulin receptor substrate-1*) em resíduos de tirosina; 4) interação alostérica do IRS-1 fosforilado com a PI3K (do inglês, *Phosphoinositide 3-kinase*) promovendo sua ativação e assim um aumento do conteúdo intracelular de fosfatidilinositol (3,4,5) trifosfato (PIP3); 5) recrutamento e ativação da enzima PDK (do inglês, *Phosphoinositide-dependent kinase*) e do complexo 2 da mTOR pelo PIP3; 6- recrutamento da Akt (também denominada *Protein Kinase B - PKB*) para a membrana e fosforilação em resíduos de treonina 308 e serina 473, respectivamente; e 6) ativação de diversas proteínas como a mTOR pela Akt (do inglês,

Mechanistic target of rapamycin) entre outras regulando assim diversos processos intracelulares como a transcrição gênica, a síntese de proteínas, o transporte de glicose, a síntese de glicogênio e lipídeos, a proliferação e sobrevivência celular.

Em animais em jejum, ou seja, na presença baixos níveis de insulina e altas concentrações dos hormônios contra-reguladores glucagon, hormônio de crescimento, catecolaminas e glicocorticóides, o fígado atua como o principal órgão responsável pela manutenção da glicemia através da elevada produção hepática de glicose. No período pós-prandial, entretanto, níveis circulantes elevados de insulina inibem a gliconeogênese e a glicogenólise reduzindo drasticamente a produção hepática de glicose, ao mesmo tempo em que promovem a maior utilização desta hexose para a síntese de glicogênio e lipídeos. Em indivíduos com resistência à insulina, não ocorre inibição eficaz da produção hepática de glicose por este hormônio resultando em hiperglicemia.

Apesar da associação entre inflamação de baixa intensidade e obesidade ser bem estabelecida, o fator (ou fatores) desencadeador que conecta estas duas condições ainda não foi identificado. Estudos sugerem que os ácidos graxos saturados oriundos principalmente da dieta atuam como possíveis indutores de inflamação e resistência à insulina associada à obesidade. O ácido palmítico, um ácido graxo saturado de 16 carbonos muito abundante na dieta ocidental, por exemplo, induz resistência à insulina através da ativação do receptor toll-like 4 (TLR4) em adipócitos, macrófagos, neurônios hipotalâmicos e músculos isolados (DOYON et al., 2006; MILANSKI et al., 2009; TSUKUMO et al., 2007). Além do palmítico, o ácido láurico, um ácido graxo saturado de 12 carbonos encontrado principalmente no óleo de côco, é um potente ativador de TLR4 em macrófagos promovendo o aumento da expressão dos marcadores inflamatórios cicloxigenase 2 (COX2), sintase do óxido nítrico induzível (iNOS) e a interleucina 1 α (IL1 α).

Evidências sugerem que, além dos ácidos graxos saturados, os lipopolissacarídeos (LPS), componentes da parede de bactérias gram-negativas encontradas principalmente no trato gastrointestinal, parecem estar envolvidos no desenvolvimento do processo inflamatório associado à obesidade. A ingestão de dieta rica em gordura é associada com um aumento na concentração plasmática de LPS (CANI et al., 2007), que interagem e ativam TLR4 e a sinalização intracelular inflamatória tanto de células do sistema imune (macrófagos e linfócitos) quanto de adipócitos e hepatócitos (LEE et al., 2001). A ativação de TLR4 é associada com uma cascata intracelular de reações enzimáticas que culmina com a ativação da proteína quinase de I κ B (IKK) e a fosforilação da proteína I κ B α promovendo sua dissociação do complexo p50-p65 e a ativação e translocação para o núcleo de NF κ B, um fator de

transcrição que controla positivamente a expressão de diversos mediadores inflamatórios como citocinas e interleucinas (TAKEDA et al., 2003). Interessantemente, deleção de TLR4 ou seu co-receptor CD14 protege camundongos dos efeitos deletérios de dieta rica em gordura na sensibilidade a insulina sugerindo um mecanismo comum de ação para LPS e ácidos graxos saturados (ADKINS; KELLEY, 2010; MILANSKI et al., 2009; TSUKUMO et al., 2007).

Além dos ácidos graxos saturados, a ingestão excessiva dos ácidos graxos trans também está associada ao desenvolvimento de processo inflamatório (CHANTAL et al., 2009; LOPEZ-GARCIA et al., 2005; MENAA et al., 2013), dislipidemia e aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (ASCHERIO et al., 1999; SUN et al., 2007). Os ácidos graxos trans são encontrados naturalmente em pequenas quantidades na carne e leite de ruminantes, bem como, em altas concentrações em produtos industrializados, sendo produzidos pela hidrogenação catalítica parcial de óleos vegetais garantindo aos alimentos propriedades organolépticas toleráveis ao consumo.

Contrariamente aos ácidos graxos saturados e trans que estão diretamente associados ao desenvolvimento da inflamação e resistência a insulina associadas à obesidade, os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 possuem ações anti-inflamatórias e protetoras contra a obesidade e resistência a insulina induzida por dieta. Ácidos graxos ômega-3 são ácidos carboxílicos que possuem várias duplas ligações ou insaturações em sua molécula sendo a primeira localizada no carbono 3 contado a partir da extremidade carboxila. Tanto os ácidos graxos ômega-3 quanto os ômega-6 são denominados essenciais já que são fundamentais ao desenvolvimento do sistema nervoso central, mas não são sintetizados endogenamente em mamíferos devido a ausência das enzimas delta 12 e 15 dessaturases que catalisam a inserção de uma dupla ligação na posições n-3 e n-6 da cadeia carbônica destas moléculas (BROUGHTON; WADE, 2002). Ácidos graxos n-6 obtidos da dieta são fundamentalmente compostos pelo ácido linoléico (LA; 18:2n-6). Este é metabolizado a ácido araquidônico (AA; 20:4n-6), um precursor de prostaglandinas e leucotrienos, mediadores inflamatórios lipídicos. Dentre os ácidos graxos n-3, os principais são os ácidos α -linolênico (ALA, 18:3n-3), eicosapentaenoico (EPA, 20:5n-3) e docosaexaenoico (DHA, 22:6n-3) (CALDER, 2015).

Diversos estudos encontrados mostram que os ácidos graxos ômega-3 possuem propriedades cardioprotetoras prevenindo o surgimento da arteriosclerose, reduzindo a concentração plasmática de triacilgliceróis e a resposta inflamatória sistêmica (LALIA et al., 2015; LI et al., 2014). Níveis circulantes de ácidos graxos ômega-3 correlacionam-se negativamente com diversos marcadores pró-inflamatórios como a proteína C reativa, IL6 e

TNF α e positivamente com marcadores anti-inflamatórios como TGF β e IL10 (CALDER, 2015). Tratamento de células mononucleares humanas e adipócitos com ácidos graxos ômega-3, por exemplo, inibe a expressão de IL1 β , IL6 e TNF α (PRIEUR et al., 2011) e induz maior expressão de IL10 (TAI; DING, 2010), respectivamente, sugerindo uma ação direta destes ácidos graxos no controle da expressão gênica destes mediadores inflamatórios. Notavelmente, camundongos expressando *FAT-1*, uma dessaturase de ácidos graxos, naturalmente encontrada em *C elegans*, que converte ácidos graxos ômega-6 em ômega-3 (KANG et al., 2004), estão protegidos contra a resistência à insulina associada à obesidade, devido a uma melhora da capacidade de resolver processos inflamatórios (BELCHIOR et al., 2015; JANG et al., 2013; KELTON et al., 2013; WHITE et al., 2010b). Além de suas funções anti-inflamatórias, os ácidos graxos n-3 possuem efeitos metabólicos importantes promovendo a captação de glicose, o aumento da sensibilidade à insulina e o *clearance* de lipídios circulantes reduzindo assim a lipotoxicidade e o acúmulo ectópico de lipídios em tecidos como o fígado e músculo esquelético (BELCHIOR et al., 2015; HIRABARA et al., 2013; JACOMETO et al., 2014; ROMANATTO et al., 2013).

Apesar de alvo de intensa pesquisa, os mecanismos pelos quais os ácidos graxos n-3 exercem suas funções metabólicas e anti-inflamatórias ainda não foram completamente elucidados. Os ácidos graxos n-3 modulam a atividade de diversas vias de sinalização celulares, modificam o perfil de lipídios da membrana plasmática alterando suas propriedades, e ativam diversos fatores de transcrição como os receptores ativadores da proliferação peroxissomal (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR) (DECKELBAUM et al., 2006; LI et al., 2008; WORGALL et al., 1998), receptor X hepático (liver X receptor, LXR), fator nuclear de hepatócito 4 α (hepatocyte nuclear factor 4 α , HNF4 α) (JUMP et al., 2005), a proteína de ligação ao elemento regulado por esteróis (sterol regulatory element binding protein, SREBP) (JUMP et al., 2005). Mais recentemente, ácidos graxos n-3 foram demonstrados também ativar receptores de membrana acoplados a proteína G (GPR) como GPR120 (OH et al., 2010; OH et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2015).

De especial interesse para o presente projeto é a interação e ativação dos PPARs por ácidos graxos n-3 que constituem ligantes fracos naturais destes receptores. Os PPARs controlam a transcrição de diversos genes através da heterodimerização obrigatória com o receptor do 9-cis-ácido retinóico (RXR) e a interação com sequências específicas na região promotora dos genes denominadas de elemento de resposta ao PPARs (Peroxisome Proliferator Response Element, PPRE). São membros desta subfamília os PPAR α , PPAR δ e PPAR γ , sendo que este último possui duas isoformas γ 1 e 2. Os três membros que compõem a

subfamília PPAR são expressos diferencialmente nos diversos tecidos corporais. No fígado, mais especificamente nos hepatócitos, os PPAR α têm a função de regular o metabolismo lipídico especialmente durante o jejum. Nesse estado a ativação de PPAR α estimula a captação e oxidação peroxissomal de ácidos graxos, β -oxidação mitocondrial, cetogênese além de controlar o metabolismo de lipoproteínas (LEFEBVRE et al., 2006; MARTIN et al., 2007; PETERS et al., 2000; SZALOWSKA et al., 2013). Já os PPAR δ são expressos ubiquamente em diversos tecidos corporais, regulando principalmente a oxidação de ácidos graxos (EVANS et al., 2004).

Os PPAR γ , por sua vez, são expressos principalmente no tecido adiposo branco e marrom e em menor quantidade nas células dendríticas, macrófagos, neurônios, células endoteliais, cardiomiócitos e hepatócitos. No tecido adiposo, os PPAR γ são essenciais para a diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos e manutenção dos adipócitos maduros (IMAI et al., 2004; TONTONOZ; SPIEGELMAN, 2008), além de controlarem a expressão de proteínas envolvidas no metabolismo de lipídios incluindo a captação, ativação, esterificação, lipólise, reciclagem e oxidação dos ácidos graxos (ANGHEL et al., 2007; FESTUCCIA et al., 2006; FESTUCCIA et al., 2009). Os PPAR γ controlam também a função endócrina do tecido adiposo inibindo a produção e secreção de diversas adipocinas como a leptina, TNF α e IL6 (CALDER, 2015; DE VOS et al., 1996; TONTONOZ; SPIEGELMAN, 2008) e promovendo a secreção de adiponectina (BERG et al., 2002).

Em relação às células imunes dendríticas e macrófagos, a ativação de PPAR γ diminui a produção de mediadores pró-inflamatórios como IL6, IL12, IL1 α , COX2 e iNOS devido à diminuição da ativação de NF κ B (GRYGIEL-GÓRNIAK, 2014; STRAUS; GLASS, 2007), além de regularem a maturação e a função de células dendríticas apresentadoras de antígeno que são intimamente relacionadas com a função dos macrófagos em camundongos e humanos.

O entendimento da atuação dos PPAR γ no metabolismo lipídico e nos processos inflamatórios tem sido facilitado pela constante evolução na descoberta de ligantes específicos e de alta afinidade. Vários ligantes sintéticos como as TZDs, fibratos e ácidos graxos foram descritos desde a descrição dos PPAR γ como reguladores do metabolismo de adipócitos. Entretanto, somente em 2001, Leesnitzer *et. al* descreveram a droga GW9662 como um potente antagonista seletivo de PPAR γ devido à sua ligação covalente irreversível com esse receptor e modificação do resíduo de cisteína em seu sítio ativo.

Dentre os agonistas de PPAR γ , as TZDs começaram a ser prescritas em 1996 para indivíduos insulino-resistentes. Até essa data, acreditava-se que somente os PPAR α tinham relevância no controle do metabolismo hepático de lipídeos. Em 1996, porém Vidal-Puig et

al. (1996) mostraram que camundongos obesos expressam PPAR γ 1 e 2 no fígado, sendo a isoforma 2 expressa em níveis 10 vezes menores que os encontrados no tecido adiposo. No ano seguinte, foi mostrado que 15% da expressão de PPAR γ em hepatócitos corresponde a isoforma PPAR γ 2 e a ativação desse fator de transcrição com a TZD troglitazona em camundongos aumentou no fígado os níveis de RNA mensageiro de PPAR γ e de alguns genes encontrados tipicamente em adipócitos como: FAT/CD36 e AP2, além de UCP2 (MEMON et al., 2000). Posteriormente, outros trabalhos mostraram a importância de PPAR γ no controle do metabolismo hepático de lipídeos em modelos de obesidade induzida geneticamente (*ob/ob*) ou por dieta hiperlipídica, respectivamente (MORÁN-SALVADOR et al., 2011).

Em conjunto, os dados acima descritos indicam uma importante participação dos PPAR γ no desenvolvimento da inflamação crônica de baixa intensidade associada com a obesidade e sugerem, devido a similaridade dos fenótipos encontrados após tratamento com ácidos graxos ômega-3 e ligantes farmacológicos de PPAR γ , uma possível participação dos PPAR γ nas ações destes ácidos graxos.

5 CONCLUSÃO

As conclusões desse trabalho foram:

1. O aumento da disponibilidade de n-3 geneticamente ou por dieta protege contra o desenvolvimento da obesidade, inflamação do tecido adiposo, intolerância à glicose e resistência à insulina induzidos pela ingestão de dieta hiperlipídica.
2. Os PPAR γ estão envolvidos nas ações protetoras dos n-3 contra o desenvolvimento da intolerância à glicose induzida pela ingestão de dieta hiperlipídica.
3. Ácidos graxos n-3 atenuam a inflamação do tecido adiposo induzida pela ingestão de dieta hiperlipídica independentemente de PPAR γ de células mielóides;
4. Ácidos graxos n-3 promovem um aumento da oxidação hepática de ácidos graxos via ativação de PPAR γ de hepatócitos.

REFERÊNCIAS*

- AAS, V.; ROKLING-ANDERSEN, M. H.; KASE, E. T.; THORESEN, G. H.; RUSTAN, A. C. Eicosapentaenoic acid (20:5 n-3) increases fatty acid and glucose uptake in cultured human skeletal muscle cells. **J. Lipid Res.**, v. 47, n. 2, p. 366-374, 2006.
- ADKINS, Y.; KELLEY, D. S. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 21, n. 9, p. 781-792, 2010.
- ANGHEL, S. I.; BEDU, E.; VIVIER, C. D.; DESCOMBES, P.; DESVERGNE, B.; WAHLI, W. Adipose Tissue Integrity as a Prerequisite for Systemic Energy Balance. **Journal of Biological Chemistry**, v. 282, n. 41, p. 29946-29957, 2007.
- ASCHERIO, A.; KATAN, M. B.; ZOCK, P. L.; STAMPFER, M. J.; WILLETT, W. C. Trans fatty acids and coronary heart disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 25, p. 1994-1998, 1999.
- 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. **Mol. Nutr. Food Res.**, v. 59, n. 5, p. 957-967, 2015.
- BERG, A. H.; COMBS, T. P.; SCHERER, P. E. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 13, n. 2, p. 84-89, 2002.
- BROUGHTON, K. S.; WADE, J. W. Total Fat and (n-3):(n-6) Fat Ratios Influence Eicosanoid Production in Mice. **The Journal of Nutrition**, v. 132, n. 1, p. 88-94, 2002.
- BULLÓ, M.; CASAS-AGUSTENCH, P.; AMIGÓ-CORREIG, P.; ARANCETA, J.; SALAS-SALVADÓ, J. Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. **Public Health Nutrition**, v. 10, n. 10A, p. 1164-1172, 2007.
- CALDER, P. C. Mechanisms of Action of (n-3) Fatty Acids. **The Journal of Nutrition**, v. 142, n. 3, p. 592S-599S, 2012.

* De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

CALDER, P. C. n-3 fatty acids, inflammation and immunity: new mechanisms to explain old actions. **Proc. Nutr. Soc.**, v. 72, n. 3, p. 326-336, 2013.

CALDER, P. C. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 1851, n. 4, p. 469-484, 2015.

CANI, P. D.; AMAR, J.; IGLESIAS, M. A.; POGGI, M.; KNAUF, C. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. **Diabetes**, 2007.

CASAZZA, K.; FONTAINE, K. R.; ASTRUP, A.; BIRCH, L. L.; BROWN, A. W.; BOHAN BROWN, M. M.; DURANT, N.; DUTTON, G.; FOSTER, E. M.; HEYMSFIELD, S. B.; MCIVER, K.; MEHTA, T.; MENACHEMI, N.; NEWBY, P. K.; PATE, R.; ROLLS, B. J.; SEN, B.; SMITH, D. L.; THOMAS, D. M.; ALLISON, D. B. Myths, presumptions, and facts about obesity. **The New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 5, p. 446-454, 2013.

CHANTAL, M. C. B.; RICHELLE, S. M.; ANDREA, L. E.; THANE, G. M.; ELENA, D.; DAVID, P. B.; JOSE, A. A.; GRANT, N. P. trans-Fatty acids in the diet stimulate atherosclerosis. **Metabolism**, 2009.

CRETIAZ, M.; PRENTKI, M.; ZANINETTI, D.; JEANRENAUD, B. Insulin resistance in soleus muscle from obese Zucker rats. Involvement of several defective sites. **Biochem. J.**, v. 186, n. 2, p. 525-534, 1980.

DALLI, J.; COLAS, R. A.; SERHAN, C. N. Novel n-3 immunoresolvents: structures and actions. **Scientific Reports**, v. 3, p. 1940, 2012.

DE VOS, P.; LEFEBVRE, A. M.; MILLER, S. G.; GUERRE-MILLO, M.; WONG, K.; SALADIN, R.; HAMANN, L. G.; STAELS, B.; BRIGGS, M. R.; AUWERX, J. Thiazolidinediones repress ob gene expression in rodents via activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 98, n. 4, p. 1004-1009, 1996.

DECKELBAUM, R. J.; WORGALL, T. S.; SEO, T. n-3 fatty acids and gene expression. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 83, n. 6 Suppl, 2006.

DEROGIS, P. B.; FREITAS, F. P.; MARQUES, A. S.; CUNHA, D.; APPOLINÁRIO, P. P.; DE PAULA, F.; LOURENÇO, T. C.; MURGU, M.; DI MASCIO, P.; MEDEIROS, M. H.; MIYAMOTO, S. The development of a specific and sensitive LC-MS-based method for the detection and quantification of hydroperoxy- and hydroxydocosahexaenoic acids as a tool for lipidomic analysis. **PLoS ONE**, v. 8, n. 10, 2012.

DESPRÉS, J.-P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. **European Heart Journal Supplements**, v. 8, n. suppl B, p. B4-B12, 2006.

DOYON, C.; DENIS, R. G.; BARABOI, E.-D.; SAMSON, P.; LALONDE, J.; DESHAIES, Y.; RICHARD, D. Effects of Rimonabant (SR141716) on Fasting-Induced Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Neuronal Activation in Lean and Obese Zucker Rats. **Diabetes**, v. 55, n. 12, p. 3403-3410, 2006.

EVANS, R. M.; BARISH, G. D.; YONG-XU WANG, G. D. PPARs and the complex journey to obesity. **Nature Medicine**, v. 10, n. 4, p. 355-361, 2004.

FERRUCCI, L.; CHERUBINI, A.; BANDINELLI, S.; BARTALI, B.; CORSI, A.; LAURETANI, F.; MARTIN, A.; ANDRES-LACUEVA, C.; SENIN, U.; GURALNIK, J. M. Relationship of Plasma Polyunsaturated Fatty Acids to Circulating Inflammatory Markers. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 2, p. 439-446, 2006.

FESTUCCIA, W.; LAPLANTE, M.; BERTHIAUME, M.; GÉLINAS, Y.; DESHAIES, Y. PPAR γ agonism increases rat adipose tissue lipolysis, expression of glyceride lipases, and the response of lipolysis to hormonal control. **Diabetologia**, v. 49, n. 10, p. 2427-2436, 2006.

FESTUCCIA, W. T.; BLANCHARD, P. G.; TURCOTTE, V.; LAPLANTE, M.; SARIAHMETOGLU, M.; BRINDLEY, D. N.; DESHAIES, Y. Depot-specific effects of the PPAR γ agonist rosiglitazone on adipose tissue glucose uptake and metabolism. **J. Lipid Res.**, 2009.

FINE, J. B.; DIGIROLAMO, M. A simple method to predict cellular density in adipocyte metabolic incubations. **International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 21, n. 9, p. 764-768, 1997.

GONZÁLEZ-PÉRIZ, A.; PLANAGUMÀ, A.; GRONERT, K.; MIQUEL, R.; LÓPEZ-PARRA, M.; TITOS, E.; HORRILLO, R.; FERRÉ, N.; DEULOFEU, R.; ARROYO, V.; RODÉS, J.; CLÀRIA, J. Docosahexaenoic acid (DHA) blunts liver injury by conversion to protective lipid mediators: protectin D1 and 17S-hydroxy-DHA. **The FASEB Journal**, v. 20, n. 14, p. 2537-2539, 2006.

GRYGIEL-GÓRNIAK, B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications—a review. **Nutr. J.**, 2014.

GYÖRGY, B. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: The emerging view. **J. Hepatol.**, v. 51, n. 1, p. 212-223, 2009.

HIRABARA, S. M.; FOLADOR, A.; FIAMONCINI, J.; LAMBERTUCCI, R. H.; RODRIGUES JR, C. F.; ROCHA, M. S.; AIKAWA, J.; YAMAZAKI, R. K.; MARTINS, A. R.; RODRIGUES, A. C.; CARPINELLI, A. R.; PITHON-CURI, T. C.; FERNANDES, L. C.; GORJÃO, R.; CURI, R. Fish oil supplementation for two generations increases insulin sensitivity in rats. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 24, n. 6, p. 1136-1145, 2013.

HOTAMISLIGIL, G. S. The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance. **Journal of Internal Medicine**, v. 245, n. 6, p. 621-625, 1999.

IBRAHIM, A.; NATRAJAN, S.; GHAFLOORUNISSA, R. Dietary trans-fatty acids alter adipocyte plasma membrane fatty acid composition and insulin sensitivity in rats. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 54, n. 2, p. 240-246, 2005.

IMAI, T.; TAKAKUWA, R.; MARCHAND, S.; DENTZ, E.; BORNERT, J.-M.; MESSADDEQ, N.; WENDLING, O.; MARK, M.; DESVERGNE, B.; WAHLI, W.; CHAMBON, P.; METZGER, D. Peroxisome proliferator-activated receptor γ is required in mature white and brown adipocytes for their survival in the mouse. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 13, p. 4543-4547, 2004.

JACOMETO, C. B.; SCHMITT, E.; PFEIFER, L. F.; SCHNEIDER, A.; BADO, F.; DA ROSA, F. T.; HALFEN, S.; DEL PINO, F. A.; LOOR, J. J.; CORRÊA, M. N.; DIONELLO, N. J. Linoleic and α -linolenic fatty acid consumption over three generations exert cumulative regulation of hepatic expression of genes related to lipid metabolism. **Genes & Nutrition**, v. 9, n. 4, p. 405, 2014.

JANG, H.-Y. Y.; LIM, K.; LEE, S.-M. M.; PARK, B.-H. H. Effects of n-3 PUFA on the CD4(+) type 2 helper T-cell-mediated immune responses in Fat-1 mice. **Mol. Nutr. Food Res.**, 2013.

JANOVSKÁ, P.; FLACHS, P.; KAZDOVÁ, L.; KOPECKÝ, J. Anti-obesity effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in mice fed high-fat diet is independent of cold-induced thermogenesis. **Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca**, v. 62, n. 2, p. 153-161, 2013.

JUMP, D. B.; BOTOLIN, D.; WANG, Y.; XU, J.; CHRISTIAN, B.; DEMEURE, O. Fatty acid regulation of hepatic gene transcription. **The Journal of Nutrition**, v. 135, n. 11, p. 2503-2506, 2005.

JUNG, U. J.; TORREJON, C.; CHANG, C. L.; HAMAI, H.; WORGALL, T. S.; DECKELBAUM, R. J. Fatty Acids Regulate Endothelial Lipase and Inflammatory Markers in Macrophages and in Mouse Aorta: A Role for PPAR γ . **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, 2012.

KABIR, M.; SKURNIK, G.; NAOUR, N.; PECHTNER, V.; MEUGNIER, E.; ROME, S.; QUIGNARD-BOULANGÉ, A.; VIDAL, H.; SLAMA, G.; CLÉMENT, K.; GUERREMILLO, M.; RIZKALLA, S. W. Treatment for 2 mo with n-3 polyunsaturated fatty acids reduces adiposity and some atherogenic factors but does not improve insulin sensitivity in women with type 2 diabetes: a randomized controlled study. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 86, n. 6, p. 1670-1679, 2007.

KANG, J.; WANG, J.; WU, L.; KANG, Z. Transgenic mice: fat-1 mice convert n-6 to n-3 fatty acids. **Nature**, v. 427, n. 6974, p. 504, 2004.

KANG, K.; REILLY, S. M.; KARABACAK, V.; GANGL, M. R. Adipocyte-derived Th2 cytokines and myeloid PPAR δ regulate macrophage polarization and insulin sensitivity. **Cell Metabolism**, 2008.

KELTON, D.; LYSECKI, C.; AUKEMA, H.; ANDERSON, B.; KANG, J. X.; MA, D. W. Endogenous synthesis of n-3 PUFA modifies fatty acid composition of kidney phospholipids and eicosanoid levels in the fat-1 mouse. **Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids**, v. 89, n. 4, p. 169-177, 2013.

KLIEWER, S. A.; SUNDSETH, S. S.; JONES, S. A.; BROWN, P. J.; WISELY, G. B.; KOBLE, C. S.; DEVCHAND, P.; WAHLI, W.; WILLSON, T. M.; LENHARD, J. M.; LEHMANN, J. M. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors α and γ . **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 94, n. 9, p. 4318-4323, 1997.

KOPECKY, J.; ROSSMEISL, M.; FLACHS, P.; KUDA, O.; BRAUNER, P.; JILKOVA, Z.; STANKOVA, B.; TVRZICKA, E.; BRYHN, M. n-3 PUFA: bioavailability and modulation of adipose tissue function. **Proc. Nutr. Soc.**, v. 68, n. 4, p. 361-369, 2009.

KREBS, J. D.; BROWNING, L. M.; MCLEAN, N. K.; ROTHWELL, J. L.; MISHRA, G. D.; MOORE, C. S.; JEBB, S. A. Additive benefits of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and weight-loss in the management of cardiovascular disease risk in overweight hyperinsulinaemic women. **Int. J. Obes.**, v. 30, n. 10, p. 1535-1544, 2006.

LALIA, A. Z.; JOHNSON, M. L.; JENSEN, M. D.; HAMES, K. C.; PORT, J. D.; LANZA, I. R. Effects of Dietary n-3 Fatty Acids on Hepatic and Peripheral Insulin Sensitivity in Insulin-Resistant Humans. **Diabetes Care**, v. 38, n. 7, p. 1228-1237, 2015.

LAM, Y. Y.; HATZINIKOLAS, G.; WEIR, J. M.; JANOVSKÁ, A.; MCAINCH, A. J.; GAME, P.; MEIKLE, P. J.; WITTERT, G. A. Insulin-stimulated glucose uptake and pathways regulating energy metabolism in skeletal muscle cells: The effects of subcutaneous and visceral fat, and long-chain saturated, n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1811, n. 7-8, p. 468-475, 2011.

LEE, J. Y.; SOHN, K. H.; RHEE, S. H.; HWANG, D. Saturated Fatty Acids, but Not Unsaturated Fatty Acids, Induce the Expression of Cyclooxygenase-2 Mediated through Toll-like Receptor 4. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 20, p. 16683-16689, 2001.

LEESNITZER, L. M.; PARKS, D. J.; BLEDSOE, R. K.; COBB, J. E.; COLLINS, J. L.; CONSLER, T. G.; DAVIS, R. G.; HULL-RYDE, E. A.; LENHARD, J. M.; PATEL, L.; PLUNKET, K. D.; SHENK, J. L.; STIMMEL, J. B.; THERAPONTOS, C.; WILLSON, T. M.; BLANCHARD, S. G. Functional consequences of cysteine modification in the ligand binding sites of peroxisome proliferator activated receptors by GW9662. **Biochemistry**, v. 41, n. 21, p. 6640-6650, 2002.

LEFEBVRE, P.; CHINETTI, G.; FRUCHART, J.-C.; STAELS, B. Sorting out the roles of PPAR α in energy metabolism and vascular homeostasis. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 3, p. 571-580, 2006.

LEYVRAZ, C.; SUTER, M.; VERDUMO, C.; CALMES, J. M. M.; PAROZ, A.; DARIMONT, C.; GAILLARD, R. C.; PRALONG, F. P.; GIUSTI, V. Selective effects of PPAR γ agonists and antagonists on human pre-adipocyte differentiation. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, v. 12, n. 3, p. 195-203, 2010.

LI, J.; LI, F. R.; WEI, D.; JIA, W.; KANG, J. X.; STEFANOVIC-RACIC, M.; DAI, Y.; ZHAO, A. Z. Endogenous ω -3 PUFAs Production Confers Resistance to Obesity, Dyslipidemia, and Diabetes in Mice. **Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)**, v. 28, n. 8, p. 1316-1328, 2014.

LI, Y.; ZHANG, J.; SCHOPFER, F. J.; MARTYNOWSKI, D.; GARCIA-BARRIO, M. T.; KOVACH, A.; SUINO-POWELL, K.; BAKER, P. R.; FREEMAN, B. A.; CHEN, Y. E.; XU, H. E. Molecular recognition of nitrated fatty acids by PPAR γ . **Nature Structural & Molecular Biology**, v. 15, n. 8, p. 865-867, 2008.

LOPEZ-GARCIA, E.; SCHULZE, M. B.; MEIGS, J. B.; MANSON, J. E.; RIFAI, N.; STAMPFER, M. J.; WILLETT, W. C.; HU, F. B. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. **The Journal of Nutrition**, v. 135, n. 3, p. 562-566, 2005.

LUMENG, C. N.; BODZIN, J. L.; SALTIEL, A. R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 117, n. 1, p. 175-184, 2007.

MACHADO, M.; CORTEZ-PINTO, H. Non-alcoholic steatohepatitis and metabolic syndrome. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 9, n. 5, p. 637-642, 2006.

MARTIN, P. G.; GUILLOU, H.; LASSERRE, F.; DÉJEAN, S.; LAN, A.; PASCUSI, J.-M. M.; SANCRISTOBAL, M.; LEGRAND, P.; BESSE, P.; PINEAU, T. Novel aspects of PPAR α -mediated regulation of lipid and xenobiotic metabolism revealed through a nutrigenomic study. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 45, n. 3, p. 767-777, 2007.

MASSAO HIRABARA, S.; DE OLIVEIRA CARVALHO, C. R.; MENDONCA, J. R.; PILTCHER HABER, E.; FERNANDES, L. C.; CURI, R. Palmitate acutely raises glycogen synthesis in rat soleus muscle by a mechanism that requires its metabolism (Randle cycle). **FEBS Lett.**, v. 541, n. 1-3, p. 109-114, 2003.

MEMON, R. A.; TECOTT, L. H.; NONOGAKI, K.; BEIGNEUX, A. Up-regulation of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR- α) and PPAR- γ messenger ribonucleic acid expression in the liver in murine obesity: troglitazone induces expression of PPAR- γ responsive adipose tissue-specific genes in the liver of obese diabetic mice. **Endocrinology**, v. 141, n. 11, p. 4021-4031, 2000.

MENAA, F.; MENAA, A.; MENAA, B.; TRÉTON, J. Trans-fatty acids, dangerous bonds for health? A background review paper of their use, consumption, health implications and regulation in France. **European Journal of Nutrition**, v. 52, n. 4, p. 1289-1302, 2013.

MILANSKI, M.; DEGASPERI, G.; COOPE, A.; MORARI, J.; DENIS, R.; CINTRA, D. E.; TSUKUMO, D. M. L.; ANHE, G.; AMARAL, M. E.; TAKAHASHI, H. K.; CURI, R.; OLIVEIRA, H. C.; CARVALHEIRA, J. B. C.; BORDIN, S.; SAAD, M. J.; VELLOSO, L. A. Saturated Fatty Acids Produce an Inflammatory Response Predominantly through the Activation of TLR4 Signaling in Hypothalamus: Implications for the Pathogenesis of Obesity. **The Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 2, p. 359-370, 2009.

MORÁN-SALVADOR, E.; LÓPEZ-PARRA, M.; GARCÍA-ALONSO, V.; TITOS, E.; MARTÍNEZ-CLEMENTE, M.; GONZÁLEZ-PÉRIZ, A.; LÓPEZ-VICARIO, C.; BARAK, Y.; ARROYO, V.; CLÀRIA, J. Role for PPAR γ in obesity-induced hepatic steatosis as determined by hepatocyte- and macrophage-specific conditional knockouts. **FASEB J.**, v. 25, n. 8, p. 2538-2550, 2011.

MORI, T. A.; WOODMAN, R. J.; BURKE, V.; PUDDEY, I. B.; CROFT, K. D.; BEILIN, L. J. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 35, n. 7, p. 772-781, 2003.

MUNRO, I. A.; GARG, M. L. Prior supplementation with long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids promotes weight loss in obese adults: a double-blinded randomised controlled trial. **Food & Function**, v. 4, n. 4, p. 650-658, 2013.

NAKANO, R.; KUROSAKI, E.; YOSHIDA, S.; YOKONO, M.; SHIMAYA, A.; MARUYAMA, T.; SHIBASAKI, M. Antagonism of peroxisome proliferator-activated

receptor γ prevents high-fat diet-induced obesity in vivo. **Biochemical Pharmacology**, v. 72, n. 1, p. 42-52, 2006.

NEUHOFER, A.; ZEYDA, M.; MASCHER, D.; ITARIU, B. K.; MURANO, I.; LEITNER, L.; HOCHBRUGGER, E. E.; FRAISL, P.; CINTI, S.; SERHAN, C. N. Impaired local production of proresolving lipid mediators in obesity and 17-HDHA as a potential treatment for obesity-associated inflammation. **Diabetes**, v. 62, n. 6, p. 1945-1956, 2013.

NG, M.; FLEMING, T.; ROBINSON, M.; THOMSON, B.; GRAETZ, N.; MARGONO, C.; MULLANY, E. C.; BIRYUKOV, S.; ABBAFATI, C.; ABERA, S. F.; ABRAHAM, J. P.; ABU-RMEILEH, N. M. E.; ACHOKI, T.; ALBUHAIRAN, F. S.; ALEMU, Z. A.; ALFONSO, R.; ALI, M. K.; ALI, R.; GUZMAN, N. A.; AMMAR, W.; ANWARI, P.; BANERJEE, A.; BARQUERA, S.; BASU, S.; BENNETT, D. A.; BHUTTA, Z.; BLORE, J.; CABRAL, N.; NONATO, I. C.; CHANG, J.-C.; CHOWDHURY, R.; COURVILLE, K. J.; CRIQUI, M. H.; CUNDIFF, D. K.; DABHADKAR, K. C.; DANDONA, L.; DAVIS, A.; DAYAMA, A.; DHARMARATNE, S. D.; DING, E. L.; DURRANI, A. M.; ESTEGHAMATI, A.; FARZADFAR, F.; FAY, D. F. J.; FEIGIN, V. L.; FLAXMAN, A.; FOROUZANFAR, M. H.; GOTO, A.; GREEN, M. A.; GUPTA, R.; HAFEZI-NEJAD, N.; HANKEY, G. J.; HAREWOOD, H. C.; HAVMOELLER, R.; HAY, S.; HERNANDEZ, L.; HUSSEINI, A.; IDRISOV, B. T.; IKEDA, N.; ISLAMI, F.; JAHANGIR, E.; JASSAL, S. K.; JEE, S. H.; JEFFREYS, M.; JONAS, J. B.; KABAGAMBE, E. K.; KHALIFA, S. E. A. H.; KENGNE, A. P.; KHADER, Y. S.; KHANG, Y.-H.; KIM, D.; KIMOKOTI, R. W.; KINGE, J. M.; KOKUBO, Y.; KOSEN, S.; KWAN, G.; LAI, T.; LEINSALU, M.; LI, Y.; LIANG, X.; LIU, S.; LOGROSCINO, G.; LOTUFO, P. A.; LU, Y.; MA, J.; MAINOO, N. K.; MENSAH, G. A.; MERRIMAN, T. R.; MOKDAD, A. H.; MOSCHANDREAS, J.; NAGHAVI, M.; NAHEED, A.; NAND, D.; NARAYAN, K. M. V.; NELSON, E. L.; NEUHOUSER, M. L.; NISAR, M. I.; OHKUBO, T.; OTI, S. O.; PEDROZA, A.; PRABHAKARAN, D.; ROY, N.; SAMPSON, U.; SEO, H.; SEPANLOU, S. G.; SHIBUYA, K.; SHIRI, R.; SHIUE, I.; SINGH, G. M.; SINGH, J. A.; SKIRBEKK, V.; STAPELBERG, N. J. C.; STURUA, L.; SYKES, B. L.; TOBIAS, M.; TRAN, B. X.; TRASANDE, L.; TOYOSHIMA, H.; VAN DE VIJVER, S.; VASANKARI, T. J.; VEERMAN, J. L.; VELASQUEZ-MELENDEZ, G.; VLASSOV, V. V.; VOLLSET, S. E.; VOS, T.; WANG, C.; WANG, S. X.; WEIDERPASS, E.; WERDECKER, A.; WRIGHT, J. L.; YANG, Y. C.; YATSUYA, H.; YOON, J.; YOON, S.-J.; ZHAO, Y.; ZHOU, M.; ZHU, S.; LOPEZ, A. D.; MURRAY, C. J. L.; GAKIDOU, E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980/2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, v. 384, n. 9945, p. 766-781, 2014.

ODEGAARD, J. I.; RICARDO-GONZALEZ, R. R.; GOFORTH, M. H.; MOREL, C. R.; SUBRAMANIAN, V.; MUKUNDAN, L.; RED EAGLE, A.; VATS, D.; BROMBACHER, F.; FERRANTE, A. W.; CHAWLA, A. Macrophage-specific PPAR γ controls alternative activation and improves insulin resistance. **Nature**, v. 447, n. 7148, p. 1116-1120, 2007.

OH, D. Y.; TALUKDAR, S.; BAE, E. J.; IMAMURA, T.; MORINAGA, H. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. **Cell**, 2010.

OH, D. Y. A. Y.; WALENTA, E.; AKIYAMA, T. E.; LAGAKOS, W. S.; LACKEY, D.; PESSENTEINER, A. R.; SASIK, R.; HAH, N.; CHI, T. J.; COX, J. M.; POWELS, M. A.; DI SALVO, J.; SINZ, C.; WATKINS, S. M.; ARMANDO, A. M.; CHUNG, H.; EVANS, R. M.; QUEHENBERGER, O.; MCNELIS, J.; BOGNER-STRAUSS, J. G.; OLEFSKY, J. M. A Gpr120-selective agonist improves insulin resistance and chronic inflammation in obese mice. **Nature Medicine**, v. 20, n. 8, p. 942-947, 2014.

OLIVEIRA, V.; MARINHO, R.; VITORINO, D.; SANTOS, G. A.; MORAES, J. C.; DRAGANO, N.; SARTORI-CINTRA, A.; PEREIRA, L.; CATHARINO, R. R.; DA SILVA, A. S.; ROPELLE, E. R.; PAULI, J. R.; DE SOUZA, C. T.; VELLOSO, L. A.; CINTRA, D. E. Diets containing alpha-linolenic (omega 3) or oleic (omega 9) fatty acids rescues obese mice from insulin resistance. **Endocrinology**, 2015.

PASCUAL, G.; FONG, A. L.; OGAWA, S.; GAMLIEL, A.; LI, A. C.; PERISSI, V.; ROSE, D. W.; WILLSON, T. M.; ROSENFELD, M. G.; GLASS, C. K. A SUMOylation-dependent pathway mediates transrepression of inflammatory response genes by PPAR-[gamma]. **Nature**, v. 437, n. 7059, p. 759-763, 2005.

PETERS, J. M.; RUSYN, I.; ROSE, M. L.; GONZALEZ, F. J.; THURMAN, R. G. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha is restricted to hepatic parenchymal cells, not Kupffer cells: implications for the mechanism of action of peroxisome proliferators in hepatocarcinogenesis. **Carcinogenesis**, v. 21, n. 4, p. 823-826, 2000.

PRIEUR, X.; MOK, C. Y. L.; VELAGAPUDI, V. R.; NÚÑEZ, V.; FUENTES, L.; MONTANER, D.; ISHIKAWA, K.; CAMACHO, A.; BARBARROJA, N.; O'RAHILLY, S.; SETHI, J. K.; DOPAZO, J.; OREŠIČ, M.; RICOTE, M.; VIDAL-PUIG, A. Differential Lipid Partitioning Between Adipocytes and Tissue Macrophages Modulates Macrophage Lipotoxicity and M2/M1 Polarization in Obese Mice. **Diabetes**, v. 60, n. 3, p. 797-809, 2011.

RODBELL, M. Metabolism of Isolated Fat Cells. I. Effects of Hormones on Glucose Metabolism and Lipolysis. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 239, p. 375-380, 1964.

ROMANATTO, T.; FIAMONCINI, J.; WANG, B.; CURI, R.; KANG, J. X. Elevated tissue omega-3 fatty acid status prevents age-related glucose intolerance in fat-1 transgenic mice. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 1842, n. 2, p. 186-191, 2013.

ROSEN, E. D.; SPIEGELMAN, B. M. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 847-853, 2006.

SARAVANAN, N.; HASEEB, A.; EHTESHAM, N. Z.; GHAFLOORUNISSA. Differential effects of dietary saturated and trans-fatty acids on expression of genes associated with insulin sensitivity in rat adipose tissue. **European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies**, v. 153, n. 1, p. 159-165, 2005.

SATO, A.; KAWANO, H.; NOTSU, T.; OHTA, M.; NAKAKUKI, M.; MIZUGUCHI, K.; ITOH, M.; SUGANAMI, T.; OGAWA, Y. Antiobesity Effect of Eicosapentaenoic Acid in High-Fat/High-Sucrose Diet-Induced Obesity: Importance of Hepatic Lipogenesis. **Diabetes**, v. 59, n. 10, p. 2495-2504, 2010.

SHAH, A.; MEHTA, N.; REILLY, M. P. Adipose Inflammation, Insulin Resistance, and Cardiovascular Disease. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 32, n. 6, p. 638-644, 2008.

SIMOPOULOS, A. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. **Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)**, v. 233, n. 6, p. 674-688, 2008.

SPENCER, M.; FINLIN, B. S.; UNAL, R.; ZHU, B.; MORRIS, A. J.; SHIPP, L. R.; LEE, J.; WALTON, R. G.; ADU, A.; ERFANI, R.; CAMPBELL, M.; MCGEHEE, R. E.; PETERSON, C. A.; KERN, P. A. Omega-3 Fatty Acids Reduce Adipose Tissue Macrophages in Human Subjects With Insulin Resistance. **Diabetes**, v. 62, n. 5, p. 1709-1717, 2013.

STRAUS, D. S.; GLASS, C. K. Anti-inflammatory actions of PPAR ligands: new insights on cellular and molecular mechanisms. **Trends in Immunology**, v. 28, n. 12, p. 551-558, 2007.

SUN, Q.; MA, J.; CAMPOS, H.; HANKINSON, S. E.; MANSON, J. E.; STAMPFER, M. J.; REXRODE, K. M.; WILLETT, W. C.; HU, F. B. A prospective study of trans fatty acids in erythrocytes and risk of coronary heart disease. **Circulation**, v. 115, n. 14, p. 1858-1865, 2007.

SZALOWSKA, E.; TESFAY, H. A.; VAN HIJUM, S. A.; KERSTEN, S. Transcriptomic signatures of peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) in different mouse liver models identify novel aspects of its biology. **BMC Genomics**, v. 15, p. 1106, 2013.

TAI, C. C.; DING, S. T. N-3 polyunsaturated fatty acids regulate lipid metabolism through several inflammation mediators: mechanisms and implications for obesity prevention. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 21, n. 5, p. 357-363, 2010.

TAKEDA, K.; KAISHO, T.; AKIRA, S. Toll-like receptors. **Annual Review of Immunology**, v. 21, p. 335-376, 2003.

THAN, N. N.; NEWSOME, P. N. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. **Atherosclerosis**, v. 239, n. 1, p. 192-202, 2015.

TODORIC, J.; LÖFFLER, M.; HUBER, J.; BILBAN, M.; REIMERS, M.; KADL, A.; ZEYDA, M.; WALDHÄUSL, W.; STULNIG, T. M. Adipose tissue inflammation induced by

high-fat diet in obese diabetic mice is prevented by n-3 polyunsaturated fatty acids. **Diabetologia**, v. 49, n. 9, p. 2109-2119, 2006.

TONTONOZ, P.; SPIEGELMAN, B. M. Fat and Beyond: The Diverse Biology of PPAR γ . **Annual Review of Biochemistry**, v. 77, n. 1, p. 289-312, 2008.

TSUKUMO, D. M. L.; CARVALHO-FILHO, M. A.; CARVALHEIRA, J. B. C.; PRADA, P. O.; HIRABARA, S. M.; SCHENKA, A. A.; ARAÚJO, E. P.; VASSALLO, J.; CURI, R.; VELLOSO, L. A.; SAAD, M. J. A. Loss-of-function mutation in toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance. **Diabetes**, v. 56, n. 8, p. 1986-1998, 2007.

VELDHOVEN, V. P. P. Biochemistry and genetics of inherited disorders of peroxisomal fatty acid metabolism. **J. Lipid Res.**, 2010.

VIDAL-PUIG, A.; JIMENEZ-LIÑAN, 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. **Journal of Clinical Investigation**, v. 97, n. 11, p. 2553-2561, 1996.

WANDERS, R. J.; POLL-THE, B. T. Role of peroxisomes in human lipid metabolism and its importance for neurological development. **Neuroscience Letters**, 2015.

WHITE, P. J.; ARITA, M.; TAGUCHI, R.; KANG, J. X.; MARETTE, A. Transgenic restoration of long-chain n-3 fatty acids in insulin target tissues improves resolution capacity and alleviates obesity-linked inflammation and insulin resistance in high-fat-fed mice. **Diabetes**, v. 59, n. 12, p. 3066-3073, 2010a.

WHITE, P. J.; ARITA, M.; TAGUCHI, R.; KANG, J. X.; MARETTE, A. Transgenic restoration of long-chain n-3 fatty acids in insulin target tissues improves resolution capacity and alleviates obesity-linked inflammation and insulin resistance in high-fat-fed mice. **Diabetes**, v. 59, n. 12, p. 3066-3073, 2010b.

WILLEBRORDS, J.; PEREIRA, I. V.; MAES, M.; YANGUAS, S. C.; COLLE, I.; BOSSCHE, B. V.; SILVA, T. C.; OLIVEIRA, C. P. P.; ANDRAUS, W.; ALVES, V. A. A.; COGLIATI, B.; VINKEN, M. Strategies, models and biomarkers in experimental non-alcoholic fatty liver disease research. **Progress in Lipid Research**, 2015.

WORGALL, T. S.; STURLEY, S. L.; SEO, T.; OSBORNE, T. F.; DECKELBAUM, R. J. polyunsaturated fatty acids decrease expression of promoters with sterol regulatory elements by decreasing levels of mature sterol regulatory element-binding protein. **Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 40, p. 25537-25540, 1998.

YAMAZAKI, R. K.; SHEN, T.; SCHADE, G. B. A diet rich in (n-3) fatty acids increases peroxisomal beta-oxidation activity and lowers plasma triacylglycerols without inhibiting glutathione-dependent detoxication activities in the rat liver. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 920, n. 1, p. 62-67, 1987.

YORE, M. M.; SYED, I.; MORAES-VIEIRA, P. M.; ZHANG, T.; HERMAN, M. A.; HOMAN, E. A.; PATEL, R. T.; LEE, J.; CHEN, S.; PERONI, O. D.; DHANESHWAR, A. S.; HAMMARSTEDT, A.; SMITH, U.; MCGRAW, T. E.; SAGHATELIAN, A.; KAHN, B. B. Discovery of a class of endogenous mammalian lipids with anti-diabetic and anti-inflammatory effects. **Cell**, v. 159, n. 2, p. 318-332, 2014.

YVES, P.; VASILY, D. A.; TUOMO, G.; HILTUNEN, J. K. Peroxisomal β -oxidation—a metabolic pathway with multiple functions. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, v. 1763, n. 12, p. 14131426, 2006.

ZHANG, W.; LI, P.; HU, X.; ZHANG, F.; CHEN, J.; GAO, Y. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the brain: metabolism and neuroprotection. **Frontiers in Bioscience (Landmark edition)**, v. 16, p. 2653-2670, 2011.