

*Laureane Nunes Masi*

*Sensibilidade periférica à insulina e resposta  
inflamatória na vigência de dietas obesogênicas,  
suplementação com óleo de peixe e ausência de  
TLR-4*

*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. Rui Curi*

*Versão original*

*São Paulo  
2014*

## RESUMO

MASI, L. N. **Sensibilidade periférica à insulina e resposta inflamatória na vigência de dietas obesogênicas, suplementação com óleo de peixe e ausência de TLR-4.** 2014. 180 f. Tese (Doutorado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

O objetivo desse estudo foi investigar a associação da inflamação com a resistência periférica à insulina (RI) na vigência de dietas obesogênicas, na suplementação com óleo de peixe (OP) e ausência do receptor TLR-4. Os animais C57Bl/6J foram alimentados por quatro semanas com dieta balanceada (DB) e em seguida submetidos a oito semanas de DB e leite condensado (DB+LC), dieta hiperlipídica (HFD) ou HFD+LC. A suplementação com OP iniciou-se na primeira semana e estendeu-se até o final do protocolo experimental (semana 12) associada à DB ou HFD, em animais C57Bl/6J e TLR-4<sup>-/-</sup>. Os seguintes parâmetros foram analisados: ganho de massa corpórea e peso dos depósitos de gordura, tolerância à glicose e à insulina, glicemia e insulinemia basal, índice HOMA-IR, expressão de genes inflamatórios no fígado e tecido adiposo (TA) (F4/80, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TLR-4, adiponectina e leptina) por RT-PCR e produção de proteínas inflamatórias no TA, aorta torácica (AT) e gordura perivascular (GP) (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 VCAM-1, ICAM-1, adiponectina, leptina e resistina) por ELISA. As dietas DB+LC e HFD levaram ao aumento: no ganho de massa corpórea (2,3 e 2,9 vezes, respectivamente), gordura epididimal (1,7 e 2,2 vezes, respectivamente), intolerância à glicose (1,8 vezes em ambas), expressão de F4/80 (2,3 e 4,2 vezes, respectivamente) e leptina (3,3 e 2,3 vezes, respectivamente) no TA em relação ao DB. A dieta HFD causou ainda redução na expressão de adiponectina (46%) no TA e no conteúdo de IL-10 (27%) da GP. Em relação à HFD, a dieta HFD+LC provocou: aumento na intolerância à glicose (1,3 vezes), no HOMA-IR (4 vezes), nos conteúdos de IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , ICAM-1, VCAM-1 (em cerca de 2 vezes) e leptina (5 vezes) no TA e redução no conteúdo de TNF- $\alpha$  (74%) na AT. Comparada à DB+LC, a dieta HF+LC aumentou: ganho de massa corpórea (50%), gordura epididimal (1,7 vezes), intolerância à glicose (1,3 vezes), HOMA-IR (3,5 vezes), conteúdos de IL-6 (1,5 vezes), IL-10 (1,7 vezes), IL-1 $\beta$  (2 vezes) e leptina (3,3 vezes) no TA, com aumento na expressão de F4/80 (2,3 vezes) e redução de leptina (38%) no TA e nos conteúdos de IL-6 (29%), TNF- $\alpha$  (25%) e IL-10 (34%) na GP. O OP associado à DB reduziu a expressão de: F4/80 (28%), TNF- $\alpha$  (44%) e TLR-4 (35,5%) no fígado, os conteúdos de VCAM-1 (17%), IL-6 (31%) e IL-10 (39%) na AT e adiponectina (21%) e resistina (48%) na GP. O OP reduziu o ganho de massa corpórea induzido pela HFD (23%), a gordura epididimal (29 %), HOMA-IR (38%) e aumentou o conteúdo de adiponectina (1,5 vezes) no TA. A deleção do receptor TLR-4 elevou o ganho de massa corpórea (80%) no grupo DB+OP e da gordura mesentérica (36%) no HFD+OP. Assim, o consumo elevado de gordura ou açúcar por 8 semanas causou obesidade. A associação entre ambos nutrientes potencializou a obesidade e induziu RI e inflamação no TA e GP. A suplementação com OP atenuou a inflamação associada à DB e a obesidade e RI na vigência de HFD, sendo esses efeitos dependentes do receptor TLR-4.

**Palavras-chave:** Gordura da Dieta. Carboidrato. Tecidos Insulino-Sensíveis. Obesidade. Inflamação.

## *ABSTRACT*

MASI, L. N. **Peripheral insulin-sensitivity and inflammation response under obesogenic diets, fish oil supplementation and absence of TLR-4.** 2014. 180 p. Ph. D. thesis (Human Physiology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, 2014.

The aim of this study was to investigate the association between inflammation and insulin resistance (IR) under obesogenic diets, fish oil supplementation (FO) and in the absence of TLR-4. C57Bl/7J mice were fed four weeks with a balanced diet (BD), and then received BD and condensed milk (BD+CM), high-fat diet (HFD) or high-fat diet and condensed milk (HFD+CM). Fish oil supplementation was initiated in the first week and it was maintained until the end of the treatment (week 12), associated with BD or HFD, in C57Bl/6J or TLR-4<sup>-/-</sup> mice. The following parameters were measured: body weight gain, adipose tissue depot weights, glucose and insulin tolerance, glycemia, insulinemia, HOMA-IR index, mRNA expression (by RT-PCR) of F4/80, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TLR-4, adiponectin and leptin in the liver and adipose tissue, protein contents (by ELISA) of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, VCAM-1, ICAM-1, adiponectin, leptin and resistin in the adipose tissue, thoracic aorta and perivascular fat tissue. The BD+CM and HFD increased: body weight gain (2.3 and 2.9-fold, respectively), epididymal fat weight (1.7 and 2.2-fold, respectively), glucose intolerance (1.8-fold), F4/80 (2.3 and 4.2-fold, respectively) and expression of leptin (3.3 and 2.3-fold, respectively) in adipose tissue compared to BD. The HFD decreased the expression of adiponectin (46 %) in the adipose tissue and the content of IL-10 (27 %) in the perivascular fat tissue. The HFD+CM compared to HFD increased: glucose intolerance (1.3-fold), HOMA-IR (4-fold), the contents of IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , ICAM-1, VCAM-1 (about 2-fold) and leptin (5-fold) in the adipose tissue and TNF- $\alpha$  (74 %) of thoracic aorta. As compared to BD+CM, HFD+CM increased: the body weight gain (50%), epididymal fat (1.7-fold), glucose intolerance (1.3-fold), HOMA-IR index (3.5-fold), the contents of IL-6 (1.5-fold), IL-10 (1.7-fold), IL-1 $\beta$  (2-fold) and leptin (3.3-fold) in adipose tissue, increased F4/80 (2.3-fold) and reduced the expression of leptin (3.3-fold) in adipose tissue and the contents of IL-6 (29%), TNF- $\alpha$  (25%) and IL-10 (34%) in the perivascular fat tissue. The FO supplementation associated with BD reduced liver gene expressions of F4/80 (28%), TNF- $\alpha$  (44%) and TLR-4 (35.5%), VCAM-1 (17%), IL-6 (31%) and the aorta thoracic content of IL-10 (39%) and perivascular fat tissue contents of adiponectin (21%) and resistin (48%). FO supplementation reduced body weight gain induced by HFD (23%), epididymal fat (29%), HOMA-IR (38%) and increased the content of adiponectin (1.5-fold) in the adipose tissue. TLR-4 deletion increased body weight gain (80%) in the BD+OP and mesenteric fat (36%) in the HFD+OP. The high consumption of fat or sugar for 8 weeks induced obesity. The association of both potentiated this effect leading to IR and inflammation in adipose tissue and perivascular fat. FO supplementation attenuated the inflammation when associated with BD and the obesity and IR induced by HFD in a TLR-4 dependent-manner.

**Keywords:** Dietary Fat. Carbohydrate. Insulin-Sensitive Tissues. Obesity. Inflammation.

# *1 INTRODUÇÃO*

## 1.1 Epidemiologia da obesidade

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a prevalência global de obesidade dobrou entre 1980 e 2008 sendo mais de 10 % dos adultos, com 20 anos ou mais, obesos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). Projeções estimam que em 2030 serão mais de 65 milhões de adultos obesos nos Estados Unidos e mais de 11 milhões no Reino Unido, causando um aumento de milhões nos casos de *diabetes mellitus* e doenças cardiovasculares (DCV) considerando os dois países (WANG et al., 2011). A obesidade aumenta o risco de desenvolver várias condições patológicas tais como: resistência à insulina (RI), *diabetes mellitus* tipo 2 (DMT2), dislipidemia, hipertensão e doença hepática não-alcoólica (NAFLD, do inglês *non-alcoholic fatty liver disease*). A associação de intolerância à glicose, hipertensão, dislipidemia e obesidade, principalmente a obesidade abdominal, é denominada de síndrome metabólica (ALBERTI; ZIMMET, 1998; BALKAU; CHARLES, 1999).

## 1.2 Obesidade e inflamação

As células do sistema imune adaptativo (monócitos, linfócitos e neutrófilos) se infiltram em tecidos responsivos à insulina tais como: o tecido adiposo, fígado e músculo esquelético e pâncreas e estimulam respostas inflamatórias (TALUKDAR et al., 2012; WINER et al., 2012) em roedores induzidos à obesidade (SHAW et al., 2014) e indivíduos obesos com síndrome metabólica ou DMT2 (FJELDBORG et al., 2014). A infiltração de células do sistema imune nesses tecidos causa aumento local e sistêmico de moléculas pró-inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina IL-1 $\beta$ , IL-6, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), expressão do receptor *toll-like-4* (TLR-4), resistina e ácidos graxos livres (MAKKI; FROGUEL; WOLOWCZUK, 2013). Essas moléculas podem induzir RI diretamente ativando a via da c-Jun amino terminal quinase (JNK) e o fator nuclear *kappa* B (NF $\kappa$ B), induzindo fosforilação em serina do receptor de insulina e/ou seus substratos, como o *insulin receptor substrate 1* (IRS-1) (OLEFSKY; GLASS, 2010). Estudos prospectivos demonstraram que a contagem de leucócitos (DUNCAN et al., 2003; VOZAROVA et al., 2002), citocinas pró-inflamatórias (SPRANGER et al., 2003), quimiocinas (HERDER et al., 2006) e outros marcadores indiretos de inflamação tais como fibrinogênio e PAI-1 (do inglês *plasminogen activator inhibitor 1*) (DUNCAN et al., 2003; FESTA et al., 2003) são preditores de DMT2.

O tecido adiposo secreta mais de 50 hormônios e moléculas de sinalização, chamadas coletivamente de adipocinas, que exercem efeitos de forma autócrina, parácrina ou sistêmica e influencia vários processos relacionados ao metabolismo energético e imunidade (OUCHI et al., 2011). Hotasmiligil et al. (1995) demonstraram aumento na produção e expressão de TNF- $\alpha$  no tecido adiposo de indivíduos obesos e sua relação com a RI induzida pela obesidade. Outros pesquisadores confirmaram a regulação específica de genes inflamatórios e aumento de citocinas como IL-1 $\beta$  e IL-6 no tecido adiposo de indivíduos obesos (OUCHI et al., 2011). O aumento da sensibilidade sistêmica à insulina induzida por redução da massa corpórea foi acompanhado por diminuição na expressão do RNA mensageiro de TNF- $\alpha$  no tecido adiposo de mulheres obesas (HOTAMISLIGIL et al., 1995). Assim, a inflamação no tecido adiposo é um fator importante no desenvolvimento da síndrome metabólica e DMT2.

A obesidade induz infiltração de macrófagos no tecido adiposo em camundongos e humanos (O'ROURKE et al., 2011; WEISBERG et al., 2003) e aumento no quadro inflamatório indicado por produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas (SHURK et al., 2007). O recrutamento das células imune para o tecido adiposo correlaciona-se com o grau de obesidade, inflamação sistêmica, RI (WEISBERG et al., 2003) e síndrome metabólica (ESSER et al., 2013). A perda de peso decorrente de intervenção cirúrgica (CANCELLO et al., 2005) ou dieta e exercício (BRUUN et al., 2006) resulta em redução no número de macrófagos no tecido adiposo e diminui a expressão de marcadores pró-inflamatórios no plasma e tecido adiposo de indivíduos obesos.

Ao contrário do tecido adiposo, o fígado apresenta macrófagos residentes, denominados células Kupffer, que representam mais de 10 % do total. O número de células Kupffer não aumenta com a obesidade mas o estado de ativação é alterado (CAI et al., 2005; HUANG et al., 2010). A inflamação hepática é importante na progressão da NAFLD. Esta e a RI hepática induzidas pela obesidade aumentam a expressão e produção de marcadores inflamatórios, incluindo TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$  (CAI et al., 2005). A ativação do fenótipo anti-inflamatório das células Kupffer (denominado subtipo celular M2) melhora a RI e diminui a progressão de NAFLD em camundongos (HUANG et al., 2010). Esses dados são sugestivos de que a esteatose hepática não-alcoólica induz uma resposta inflamatória aguda no fígado, similar à observada no tecido adiposo induzida pelo acúmulo de lipídeos.

O processo inflamatório também está envolvido na progressão das doenças cardiovasculares e aterosclerose (LIBBY; RIDKER; HANSSON, 2009). Libby et al. (1986) demonstraram que as células endoteliais e musculares lisas produzem e respondem às

citocinas e mediadores pró-inflamatórios em humanos, provocando um estímulo inicial para o recrutamento de células do sistema imune (LIBBY, 2012).

O tecido adiposo perivascular (TAPV), situado ao redor dos vasos sanguíneos, assim como os depósitos de gordura corporal se encontram aumentados em humanos obesos (GREENSTEIN et al., 2009; LEHMAN et al., 2010) e em animais submetidos à modelos experimentais de obesidade (KETONEN et al., 2010; MA et al., 2010; MARCHESI et al., 2009). Presume-se que a inflamação induzida pela obesidade e presente no tecido adiposo também ocorre no TAPV. Entretanto, a inflamação não está presente no início da obesidade, mas desenvolve-se com a patologia de forma ainda não elucidada (SZASZ; BOMFIM; WEBB, 2013). O TAPV, ao redor da aorta torácica com placas de ateroma, apresenta infiltração de células inflamatórias em relação à aorta de pacientes sem aterosclerose diagnosticada (HENRICHOT et al., 2005). A exposição prolongada à dieta hiperlipídica induz alterações no TAPV que contribui para a disfunção endotelial. A remoção do TAPV melhora a função endotelial após 6 meses da administração de dieta hiperlipídica em ratos (KETONEN et al., 2010).

A inflamação crônica de baixo grau no tecido adiposo, fígado, aorta torácica e gordura perivascular induzida por consumo alimentar excessivo (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011) ocorre concomitantemente com mudanças no metabolismo lipídico (SAMUEL; SHULMAN, 2012) e é a principal causa da resistência à insulina induzida pela obesidade (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011; LUMENG; SALTIEL, 2011). Hotamisligil et al. (1993) demonstraram que o tecido adiposo de camundongos obesos apresentam aumento na concentração de TNF- $\alpha$ . A inibição da expressão de TNF- $\alpha$  pela técnica de recombinação com proteína ligante melhora a sensibilidade à insulina.

### **1.3 Obesidade e resistência à insulina**

A resistência à insulina acompanha a obesidade e distúrbios relacionados como o DMT2 (BODEN, 1997; LILLIOJA et al., 1993; PETERSEN; SHULMAN, 2006; SILVEIRA et al., 2008), sendo definida pela diminuição da capacidade dos tecidos em responder à insulina (JUNG; CHOI, 2014). Os efeitos metabólicos da insulina são mediados por uma rede de sinalização que se inicia quando essa se liga ao seu receptor na membrana celular, levando à fosforilação/ativação do IRS-1 e ativando duas vias principais: a via fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)-AKT/proteína quinase B (PKB) e a via MAPK/ERK. A via PI3K-AKT/PKB participa das principais ações metabólicas da insulina. O IRS-1, fosforilado pelo receptor de

insulina, ativa a PI3K pela ligação ao domínio SH2. PI3K gera fosfatidilinositol-(3,4,5)-trifosfato, um segundo mensageiro lipídico, que ativa fosfatidilinositol-(3,4,5)-trifosfato-dependente de serina/treonina quinases, incluindo AKT/PKB. Essa cascata de sinalização resulta na translocação do transportador de glicose (GLUT) para a membrana plasmática, levando ao aumento da captação de glicose pelos tecidos responsivos à insulina como o tecido adiposo, músculo esquelético e fígado (CZECH et al., 2013). A via das MAPK quinases não se relacionam com as ações metabólicas da insulina, mas com os estímulos mitogênicos e efeitos no crescimento (JUNG; CHOI, 2014).

A progressão da RI induzida pela obesidade e que leva ao DMT2 não está completamente esclarecida mas implica na incapacidade das células  $\beta$  pancreáticas em produzir insulina em quantidade suficiente para compensar a resposta diminuída dos tecidos sensíveis à insulina e aumentar a captação de glicose (ESSER et al., 2014). Como consequência, ocorre um estado de hiperglicemia crônica e diminuição na produção de insulina por morte ou perda de função das células  $\beta$  pancreáticas (ESSER et al., 2014). A evolução da RI para o DMT2 passa por estágios intermediários com glicemia de jejum aumentada e tolerância à glicose diminuída (DIRETRIZES SBD, 2009). A Tabela 1 apresenta os valores de glicemia para diagnóstico de DMT2 segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2009).

**Tabela 1.** Valores de glicose plasmática (em mg/dL) para diagnóstico do *diabetes mellitus* tipo 2 e estágios pré-clínicos.

<b>Categoria</b>	<b>Jejum*</b>	<b>2h após 75g de glicose</b>	<b>Casual**</b>
<b>Glicemia normal</b>	Menor que 100	Menor que 140	-----
<b>Tolerância à glicose diminuída</b>	Maior que 100 e menor que 126	Igual ou superior a 140 e menor que 200	-----
<b><i>Diabetes mellitus</i></b>	Igual ou superior a 126	Igual ou superior a 200	Igual ou superior a 200 (com sintomas clássicos)***

\*O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 horas; \*\*Glicemia casual é aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição; \*\*\*Os sintomas clássicos de DMT2 incluem poliúria, polidipsia e perda de peso sem fator evidente.

De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF), em 2011, 336 milhões de pessoas no mundo (~ 6,4%) apresentaram diagnóstico de DMT1 ou DMT2 e a projeção é que mais de 550 milhões sejam acometidas pela doença em 2030 (WHITING et al., 2011). O DMT2 é a forma mais comum da doença, representando cerca de 90 – 95% dos casos (PAQUOT et al., 2014). A epidemia de *diabetes mellitus* resulta do aumento de poder econômico da população associado às mudanças no estilo de vida, com redução de atividade



física, aumento do consumo de alimentos industrializados e consequente elevação no número de pessoas com sobrepeso e obesidade (PALERMO et al., 2014).

O consumo excessivo de açúcar na dieta foi associado ao desenvolvimento de resistência à insulina em crianças de 8 a 10 anos avaliadas durante dois anos pelo estudo de coorte *Quebec Adiposity and Lifestyle Investigation in Youth* (WANG, 2014). Em roedores, o aumento na oferta de gordura na dieta (SCHEMMEL; MICKELSEN; GILL, 1970; VINOLO et al., 2012; WEST et al., 1992) e a dieta de cafeteria, considerada altamente palatável e hipercalórica (SAMPEY et al., 2011), resulta em obesidade e DMT2 sendo esse um modelo comumente utilizado para o estudo das consequências patofisiológicas da obesidade.

#### **1.4 Dietas hipercalóricas: gordura versus açúcar**

Em estudos com humanos foi demonstrado que a dieta é o fator determinante no desenvolvimento da obesidade em relação aqueles que influenciam o peso corpóreo, tais como: genético, metabólico, endócrino ou meio ambiente (BILTON, 2013; KAUR, 2014; PEREZ-MARTINEZ et al., 2012). As orientações nutricionais recomendam restrição no consumo de gordura saturada e sua substituição por carboidratos com o intuito de reduzir o risco de doenças cardiovasculares (KRAUSS et al., 2000). Entretanto, a ingestão de carboidratos refinados induz DMT2, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (DCV) (GIBSON et al., 2013; HAVEL, 2010; HELLERSTEIN, 2002; PARKS; HELLERSTEIN, 2000; STANHOPE; TAPPY et al., 2010;). O *American Heart Association* recomenda que o consumo energético diário de gordura deve ser menor que 35 %, carboidratos entre 50% e 60%, proteínas em cerca de 15% e a ingestão calórica de açúcar limitada em 140 kcal/dia para os homens e de 100 kcal/dia para as mulheres (JEOR et al., 2001; JOHNSON et al., 2009; LICHTENSTEIN et al., 2006).

O aumento no consumo de carboidratos refinados com diminuição de fibras na dieta foi relacionado com a ocorrência de DMT2 nos Estados Unidos no século 20 (GROSS et al., 2004). A substituição de gordura saturada por carboidratos refinados (como exemplo o amido de milho) na dieta apresenta pouco efeito sobre os lipídeos séricos (LAWRENCE, 2014). A substituição da gordura da dieta por carboidratos sem alteração na composição de ácidos graxos causa aumento nas concentrações de triglicerídeos séricos sem diferenças no LDL- e HDL-colesterol em homens saudáveis (NELSON; SCHMIDT; KELLEY, 1995).

Os regimes alimentares podem ser divididos em *low-fat high-carbo* (pouca gordura e muito carboidrato) (< 30% do consumo total de energia em gordura) e *high-fat low-carbo*

(muita gordura e pouco carboidrato) (> 30% do consumo total de energia em gordura) (ASTRUP et al., 2000; GRADNER et al., 2007; POPPITT et al., 2002; SHAI et al., 2008; TUOMILEHTO et al., 2001). Segundo uma meta-análise baseada em 32 estudos com humanos (de 1992 à 2010), a dieta *low-fat high-carbo* causa redução no colesterol total e LDL-colesterol enquanto que a dieta *high-fat low-carbo* aumenta o HDL-colesterol e reduz as concentrações de triacilgliceróis no plasma (SCHWINGSHACKL; HOFFMANN, 2013). Em outra meta-análise realizada com ensaios clínicos randomizados (de 1980 à 2005) foi demonstrado que ambas as dietas, *high-fat low-carbo* e *low-fat high-carbo*, sem diferença energética, são igualmente efetivas na redução do peso corpóreo em indivíduos com índice de massa corporal acima de 25 kg/m<sup>2</sup> (NORDMANN et al., 2006).

Os alimentos processados geralmente contém grande quantidade de açúcar e gordura para serem mais palatáveis aos consumidores (LAWRENCE, 2013). Os neurocientistas comparam a obesidade com à dependência de drogas (AHMED et al., 2012; ALLEN et al., 2012; VOLKOW et al., 2007; VOLKOW et al., 2013) e o consumo de alimentos palatáveis, principalmente os que são ricos em açúcar (como por exemplo a sacarose) à dependência de cocaína (AVENA; RADA; HOEBEL, 2008; GEARHARDT et al., 2011; IFLAND et al., 2009).

Conforme estudos epidemiológicos, há relação entre o consumo de açúcar, como por exemplo de refrigerantes, o ganho de peso à longo prazo e o diagnóstico de DMT2 (MALIK et al., 2010; SCHULZE et al., 2004). Os carboidratos de absorção rápida, como a sacarose, aumentam o índice glicêmico da dieta e podem elevar o risco de DCV e DMT2 independente da obesidade, por causar inflamação e resistência à insulina em mulheres (FUNG et al., 2009; LIU et al., 2002; SCHULZE et al., 2004). Neuhofer et al. (2014) demonstraram em camundongos *knockouts* para o receptor LDL que a dieta rica em gordura e açúcar administrada por 12-16 semanas acelera o desenvolvimento de obesidade, resistência à insulina, inflamação do tecido adiposo e formação de placa aterosclerótica comparada com aquela rica apenas em gordura.

Embora seja reconhecida a associação entre gordura dietética e incidência de doenças metabólicas, a contribuição efetiva dos diferentes tipos de lipídeos nas alterações metabólicas não está elucidada (KUMAR; SWATHI; KRISHNA, 2014). O aumento na porcentagem de ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) e diminuição de AG saturados na dieta causa redução do colesterol total e LDL-colesterol séricos (TURLEY et al., 1998). Existem evidências de que associam dietas ricas em PUFAs (BUCKLEY; HOWE, 2009; BUETTNER et al., 2006;

HILL et al., 1993; WANG et al., 2002) com efeitos anti-obesogênicos, menor risco para DMT2 e redução de lipídeos no fígado, em relação às dietas ricas em ácidos graxos saturados.

### **1.5 PUFAs n-3 na obesidade, resistência à insulina e inflamação**

Desde os primeiros estudos com esquimós da Groenlândia até os mais recentes, têm sido confirmada a associação entre os PUFAs n-3 e redução do risco de DCV (He et al., 2009). Os PUFAs n-3 são ácidos monocarboxílicos com uma cadeia carbônica longa, não ramificada, com insaturação na terceira (n-3) posição a partir do hidrocarboneto final, como os ácidos  $\alpha$ -linolênico (C18:3), eicosapentaenóico (EPA; C20:5) e o docosa-hexaenóico (DHA; C22:6). São encontrados principalmente em peixes de água fria como salmão, atum e bacalhau. A *American Heart Association* recomenda consumo mínimo de duas porções de peixe por semana, óleos e alimentos enriquecidos com ácido  $\alpha$ -linolênico, para prevenção primária das DCV (KRIS-ETHERTON et al., 2002). Para os indivíduos com histórico de DCV é recomendado o consumo de aproximadamente 1 g de EPA + DHA por dia e 2 a 4 gramas para o tratamento de hipertrigliceridemia (concentração de triacilgliceróis plasmáticos acima de 150 mL/dL em adultos), ambos pela suplementação com o óleo de peixe (FENTON et al., 2013). Até o ano de 2007, cerca de 30 milhões de pessoas nos Estados Unidos faziam uso da suplementação com óleo de peixe (BARNES et al., 2008).

Alguns estudos são sugestivos de que os AG n-3 modulam a composição da membrana plasmática, aumentando a formação de domínios específicos (*lipid rafts*) e a sua fluidez, o que facilitaria respostas a ligantes extracelulares, dentre esses, a insulina (Haugaard et al., 2006; Yaqoob; Shaikh, 2010). Os efeitos dos PUFAs n-3 no preenchimento dos fosfolípides de membrana com EPA e DHA (Harris, 2007), resulta em aumento da estabilidade da placa aterosclerótica em pacientes destinados à endarterectomia de carótida (THIES et al., 2003), redução da agregação plaquetária (DIN et al., 2008), melhora do tônus autonômico (O'KEEFE et al., 2006), do limiar arritmico (ANAND et al., 2008) e redução da pressão sanguínea (UESHIMA et al., 2007). Por fim, tem sido demonstrado que os AG n-3 regulam a expressão de vários fatores de transcrição e de outros genes envolvidos principalmente no metabolismo de lipídeos no tecido adiposo, como PPAR, HNF-4, SREBP-1C, CREBP e AMPK- $\alpha$ 2, os quais têm sido relacionados com os efeitos benéficos desses metabólitos sobre a sensibilidade à insulina (Jelenik et al., 2010; White et al., 2010).

Além dos efeitos cardiovasculares, a suplementação com PUFAs n-3 melhora a sensibilidade à insulina em ratos, camundongos e humanos (ANDERSEN et al., 2008;

NESCHEN et al., 2007; RAMEL et al., 2008). Itoh et al. (2007) demonstraram que a administração de 1,8 g/dia de EPA durante três meses em indivíduos obesos aumenta significativamente a concentração plasmática de adiponectina, que reduz a inflamação sistêmica e melhora a sensibilidade à insulina. No mesmo estudo, os pesquisadores mostraram que camundongos geneticamente obesos, *ob/ob*, suplementados por quatro semanas com EPA por gavagem (1000 mg/kg de peso corporal por dia) apresentam aumento nas concentrações séricas de adiponectina. Camundongos *knockouts* para a adiponectina apresentam quadro severo de RI em relação aos animais controles (KUBOTA et al., 2002; MAEDA et al., 2002). A suplementação com PUFAs n-3 aumenta a expressão de adiponectina e simultaneamente melhora a RI em ratos tratados com dieta rica em sacarose (ROSSI et al., 2005). Esses estudos são sugestivos de que o aumento da concentração plasmática de adiponectina induzido por PUFAs n-3 pode explicar pelo menos parcialmente seus efeitos na melhora da RI. No entanto, Neschen et al. (2007) demonstraram que o aumento da sensibilidade à insulina induzida por PUFAs n-3 não ocorre em camundongos *knockouts* para PPAR- $\alpha$ , indicando efeito dependente da integridade do receptor. Assim, não está totalmente esclarecido o mecanismo de ação dos PUFAs n-3 na sensibilidade à insulina.

A razão entre PUFAs n-6 e n-3 na dieta é um fator determinante no grau de inflamação, uma vez que derivados do metabolismo de PUFAs podem iniciar e exacerbar respostas inflamatórias (CALDER, 2011). A associação da razão n-6 : n-3 e inflamação foi demonstrada em diferentes patologias, tais como: aterosclerose, sepse, mastite e câncer (SIMOPOULOS, 2006; CONTRERAS; SORDILLO, 2011). Em contrapartida, patologias inflamatórias são prevenidas pela suplementação com PUFAs n-3 em humanos. As concentrações de PUFAs n-3 estão negativamente correlacionadas com biomarcadores inflamatórios, como proteína C reativa, IL-6 e TNF- $\alpha$  e positivamente com marcadores anti-inflamatórios como TGF- $\beta$  e IL-10 no plasma de humanos (FERRUCCI et al., 2006; LOPEZ-GARCIA et al., 2004).

Em roedores, os PUFAs EPA e DHA previnem o aumento de tecido adiposo e RI induzidos por dietas obesogênicas (KALUPAHANA; CLAYCOMBE; MOUSTAID-MOUSSA, 2011). Esse efeito está relacionado ao aumento da oxidação de ácidos graxos no fígado, músculo esquelético e tecido adiposo e redução na lipogênese induzida (KALUPAHANA; CLAYCOMBE; MOUSTAID-MOUSSA, 2011). A administração de dieta enriquecida com EPA (45 % de energia como gordura e 36 g/kg de EPA) durante 11 semanas preveniu o ganho de peso e a RI induzida pela dieta hiperlipídica com redução de citocinas

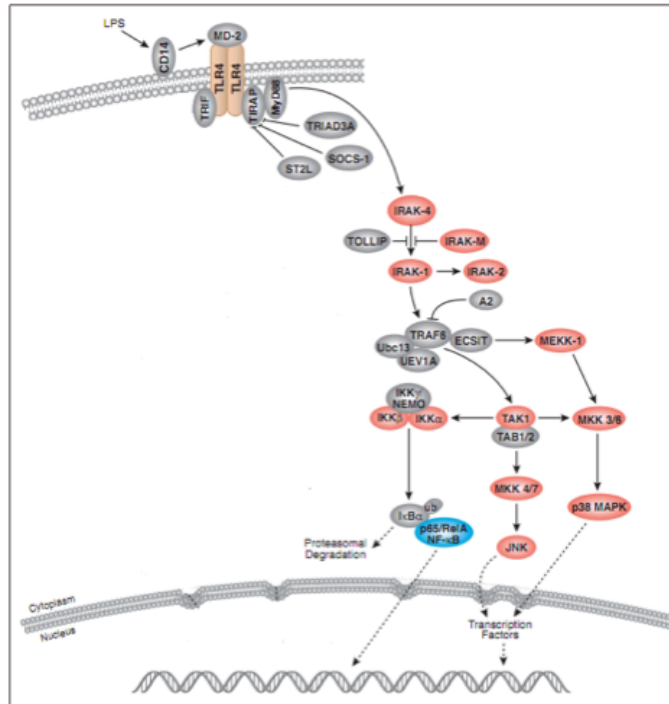
inflamatórias (MCP-1 e PAI-1) no tecido adiposo (KALUPAHANA et al., 2010). PUFAs n-3 inibem a expressão do RNA mensageiro de IL-1 $\beta$  em célula muscular lisa (BOUSSEROUEL et al., 2003), assim como de outros mediadores inflamatórios VCAM-1, ICAM-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 em células endoteliais (DE CATERINA; LIAO; LIBBY, 2000) e TLR-4 de macrófagos em cultura (LEE et al., 2003). Há evidências de que os efeitos anti-inflamatórios dos PUFAs n-3 em macrófagos são mediados pela inibição da via de sinalização do receptor TLR-4 (LEE et al., 2001; LEE et al., 2003). Contudo, os mecanismos pelos quais os ácidos graxos apresentam efeitos imunomodulatórios ainda precisam ser elucidados de modo completo e o receptor TLR-4 participa de forma importante, uma vez que AG saturados de cadeia longa ativam (SUGANAMI et al., 2007) e PUFAs n-3 inibem sua via de sinalização (LEE et al., 2001; LEE et al., 2003).

### **1.6 Ácidos graxos e a ativação dos receptores TLRs**

Os TLRs são membros da superfamília de receptores de interleucina-1 (IL-1R), que respondem a partículas potencialmente patogênicas, levando à ativação da resposta imune inata (KANG; LEE, 2011). Em humanos, foram identificados 10 tipos de receptores TLR funcionais (TLR1 ao TLR10), enquanto que em camundongos foram identificados 12 TLRs (TLR1 ao TLR9 e TLR11 ao TLR13) (LEE; AVALOS; PLOEGH, 2012). Os receptores TLR1, 2, 4 e 6, em animais e humanos, reconhecem porções lipídicas exógenas e endógenas. Dímeros de TLR1/2 reconhecem diacil-lipopeptídeos, dímeros de TLR2/6 reconhecem triacil-lipopeptídeos e TLR-4 reconhece ácidos graxos saturados presentes em lipopolissacarídeos (LPS). A ativação da via de sinalização do TLR leva à indução da expressão de genes relacionados com a produção de citocinas pró-inflamatórias (TAKEUCHI; AKIRA, 2010). Sabe-se que os TLRs são expressos nas células associadas à formação de placas ateroscleróticas como monócitos (AL-OFI; COFFELT; ANUMBA, 2012), células endoteliais (HARRINGTON et al., 2011), célula muscular vascular lisa (Li et al., 2012) e plaquetas (BERTHET et al., 2010) além de hepatócitos (NAKAMOTO; KANAI, 2011) e adipócitos (NAGAI; WATANABE; TAKATSU, 2013).

A associação dos TLRs com seus ligantes ativa duas vias de sinalização: a dependente e a independente do fator de diferenciação mielóide 88 (MyD88) (CASANOVA; ABEL; QUINTANA-MURCI, 2011). Após ativação, os TLRs se dimerizam e sofrem mudanças conformacionais necessárias ao recrutamento de moléculas adaptadoras, tais como MyD88 e TRIF, que levam à produção de citocinas pró-inflamatórias e interferons (IFNs),

respectivamente. A proteína adaptadora MyD88 ativa o fator nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), induzindo a expressão de mediadores inflamatórios (VE et al., 2012) (Figura 1).



**Figura 1.** A via de sinalização do receptor TLR-4, com recrutamento da proteína MyD88 e consequente produção de citocinas inflamatórias ou interferons, respectivamente. \*Figura adaptada do *site* <http://www.cellsignal.com/>.

Huang et al. (2012) demonstraram que ácidos graxos livres ativam a via de sinalização do receptor TLR-4 em macrófagos (RAW 264.7) e monócitos (THP-1). Erridge e Samani (2009) sugeriram que a indução da expressão de citocinas por ácidos graxos em células RAW 264.7 ocorre por ação de contaminantes presentes na albumina usada na preparação do AG, os quais ativariam o receptor TLR-2. Entretanto, Huang et al. (2012) verificaram que os ácidos graxos aumentam a expressão de COX-2 e TNF- $\alpha$  em macrófagos com deleção da subunidade MyD88<sup>-/-</sup>, eliminando a proposta da ação de contaminantes já que o receptor TLR-2 é dependente da subunidade MyD88. Esses dados colocam o TLR-4 como um mediador-chave da inflamação em condições de excesso de ácidos graxos nos tecidos (MALONEY et al., 2009).

Ácidos graxos saturados (C14:0, C16:0 e C18:0) ativam a via IKK/NF $\kappa$ B e estimulam a produção de TNF- $\alpha$  e IL-6 em macrófagos via TLR-4. Células 293T transfectadas com o dominante negativo de MyD88 ou macrófagos isolados do peritônio de camundongos TLR-4<sup>-/-</sup> perdem a capacidade de indução da produção de citocinas em resposta ao tratamento com

ácidos graxos. Em estudo *in vivo* com infusão de ácidos graxos saturados (palmitato), verificou-se aumento da translocação do NFκB para o núcleo e elevação da produção de TNF-α e IL-6 em adipócitos de animais selvagens. Esses efeitos não são observados em adipócitos de animais *knockouts* para o receptor TLR-4 (SHI et al., 2006).

Além dos efeitos em macrófagos e adipócitos, ácidos graxos saturado ativam o TLR-4 no hipotálamo desencadeando resposta inflamatória central que resulta em resistência aos sinais anorexigênicos (MILANSKI et al., 2009). Em humanos, polimorfismos no gene TLR-4 Asp299Gly não estão associados ao desenvolvimento de aterosclerose (ZHANG et al., 2012). Entretanto, o receptor TLR-4 atua na ativação da célula endotelial (KIM et al., 2007), geração de citocina/quimiocina (ARBOUR et al., 2000; KIM et al., 2007), remodelamento vascular (HOLLESTELLE et al., 2004) e apoptose de macrófagos (SEIMON; TABAS, 2009).

Ao contrário dos ácidos graxos saturados, os poliinsaturados da família n-3 reduzem a inflamação intestinal induzida por *Escherichia coli* (LPS) em porcos via receptor TLR4. Ocorre aumento da altura das vilosidades e melhora a função da barreira intestinal indicada pela diminuição da atividade da diamina oxidase no plasma e aumento da expressão de proteínas *tight-junction* como ocludina e claudina-1 no epitélio intestinal (LIU et al., 2012). Norris e Dennis (2012) demonstraram, em macrófagos do peritônio, que a suplementação com EPA leva a inibição da via do receptor TLR4 e vias da ciclooxigenase, atenuando a produção de mediadores pró-inflamatórios.

De modo resumido, o TLR-4 participa da gênese de respostas inflamatórias em vários tecidos, incluindo endotélio, fígado e tecido adiposo, e o excesso de ácidos graxos livres plasmáticos está envolvido nesse processo. O alto conteúdo de lipídeos na dieta está associado com a RI e inflamação crônica de grau baixo. Contudo, ainda não estão esclarecidos os efeitos dos principais macronutrientes da dieta, gordura e açúcar, agindo isolada ou concomitantemente, nos processos inflamatórios e sua relação entre eles no estabelecimento da resistência à insulina. A compreensão dos mecanismos envolvidos na ação dos macronutrientes pode elucidar várias questões relacionadas à obesidade, RI e inflamação. Além disso, permitirá o desenvolvimento de novas terapias anti-obesogênicas que têm como alvo vias intracelulares envolvidas no processo inflamatório dos tecidos responsivos à insulina, como fígado e tecido adiposo, e ateroscleróticos, como a aorta torácica e a gordura perivascular.

# *8 CONCLUSÕES*



- O consumo excessivo de gordura ou açúcar ou ambos por 8 semanas causa obesidade em camundongos C57Bl/6J. A associação desses macronutrientes na dieta potencializa a obesidade e induz resistência à insulina e inflamação no tecido adiposo e gordura perivascular da aorta torácica;
- a suplementação com óleo de peixe por 12 semanas altera a composição de ácidos graxos saturados, monoinsaturados, poliinsaturados n-6 e n-3 no fígado e no plasma dos animais C57Bl/6J reduzindo a inflamação associada à dieta balanceada e a obesidade e resistência à insulina na vigência de dieta hiperlipídica;
- os efeitos anti-obesogênicos e anti-diabéticos da suplementação com óleo de peixe na dieta hiperlipídica dependem da integridade do TLR-4, uma vez que esses são abolidos nos animais *knockouts* para esse receptor.

# *REFERÊNCIAS*

## REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

- ABETE, I.; GOYENECHEA, E.; ZULET, M. A.; MARTINEZ, J. A. Obesity and metabolic syndrome: potential benefit from specific nutritional components. **Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.**, v. 21, p. 1-15, 2011.
- ADIELS, M.; OLOFSSON, S. O.; TASKINEN, M. R.; BORÉN, J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 28, p. 1225-1236, 2008.
- AHMED, S. H. The science of making drug-addicted animals. **Neuroscience**, v. 211, p. 107-125, 2012.
- ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabet. Med.**, v. 15, p. 539-553, 1998
- ALLEN, P. J.; BATRA, P.; GEIGER, B. M.; WOMMACK, T.; GILHOOLY, C.; POTHOS, E. N. Rationale and consequences of reclassifying obesity as an addictive disorder: neurobiology, food environment and social policy perspectives. **Physiol. Behav.**, v. 107, p. 126-137, 2012.
- AL-OFI, E.; COFFELT, S. B.; ANUMBA, D. O. Monocyte subpopulations from pre-eclamptic patients are abnormally skewed and exhibit exaggerated responses to toll-like receptor ligands. **Plos One**, v. 7, p. 1-13, 2012.
- ANAND, R. G.; ALKADRI, M.; LAVIE, C. J.; MILANI, R. V. The role of fish oil in arrhythmia prevention. **J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.**, v. 28, p. 92-98, 2008.
- ANDERSEN, G.; HARNACK, K.; ERBERSDOBLER, H. F.; SOMOZA, V. Dietary eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid are more effective than alpha-linolenic acid in improving insulin sensitivity in rats. **Ann. Nutr. Metab.**, v. 52, p. 250-256, 2008.
- ARBOUR, N. C.; LORENZ, E.; SCHUTTE, B. C.; ZABNER, J.; KLINE, J. N.; JONES, M.; FREES, K.; WATT, J. L.; SCHWARTZ, D. A. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. **Nat. Genet.**, v. 25, p. 187-191, 2000.
- ASTRUP, A.; RYAN, L.; GRUNWALD, G. K.; STORGAARD, M.; SARIS, W.; MELANSON, E.; HILL, J. O. The role of dietary fat in body fatness: evidence from a preliminary meta-analysis of ad libitum low-fat dietary intervention studies. **Br. J. Nutr.**, v. 83, p. 25-32, 2000.
- AVENA, N. M.; RADA, P.; HOEBEL, B. G. Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, v. 32, p. 20-39, 2008.

---

<sup>1</sup> De acordo com:

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

AVRAM, A. S.; AVRAM, M. M.; JAMES, W. D. Subcutaneous fat in normal and diseased states: 2. Anatomy and physiology of white and brown adipose tissue. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 53, p. 671-683, 2005.

BAILLIE, R. A.; TAKADA, R.; NAKAMURA, M.; CLARKE, S. D. Coordinate induction of peroxisomal acyl-CoA oxidase and UCP-3 by dietary fish oil: a mechanism for decreased body fat deposition. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, v. 60, p. 351-356, 1999.

BAKER, R. G.; HAYDEN, M. S.; GHOSH, S. NF- $\kappa$ B, inflammation, and metabolic disease. **Cell Metab.**, v. 13, p. 11-22, 2011.

BALKAU, B.; CHARLES, M. A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). **Diabet. Med.**, v. 16, p. 442-443, 1999.

BALLARD, K. D.; MAH, E.; GUO, Y.; PEI, R.; VOLEK, J. S.; BRUNO, R. S. Low-fat milk ingestion prevents postprandial hyperglycemia-mediated impairments in vascular endothelial function in obese individuals with metabolic syndrome. **J. Nutr.**, v. 143, p. 1602-1610, 2013.

BARBER, S. A.; PERERA, P. Y.; VOGEL, S. N. Defective ceramide response in C3H/HeJ (Lpsd) macrophages. **J. Immunol.**, v. 155, p. 2303-2305, 1995.

BARRINGTON, W. E.; BERESFORD, S. A.; MCGREGOR, B. A.; WHITE, E. Perceived Stress and Eating Behaviors by Sex, Obesity Status, and Stress Vulnerability: Findings from the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Study. **J. Acad. Nutr. Diet.** doi: 10.1016/j.jand.2014.03.015, 2014.

BASTARD, J. P.; MAACHI, M.; VAN NHIEU, J. T.; JARDEL, C.; BRUCKERT, E.; GRIMALDI, A.; ROBERT, J. J.; CAPEAU, J.; HAINQUE, B. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 87, p. 2084-2089, 2002.

BAYS, H. E.; MAKI, K. C.; DOYLE, R. T.; STEIN, E. The effect of prescription omega-3 fatty acids on body weight after 8 to 16 weeks of treatment for very high triglyceride levels. **Postgrad. Med.**, v. 121, p. 145-150, 2009.

BELZUNG, F.; RACLOT, T.; GROSCOLAS, R. Fish oil n-3 fatty acids selectively limit the hypertrophy of abdominal fat depots in growing rats fed high fat-diets. **Am. J. Physiol.**, v. 264, p. 1111-1118, 1993.

BENOIT, B.; PLAISANCIÉ, P.; AWADA, M.; GÉLOEN, A.; ESTIENNE, M.; CAPEL, F.; MALPUECH-BRUGÈRE, C.; DEBARD, C.; PESENTI, S.; MORIO, B.; VIDAL, H.; RIEUSSET, J.; MICHALSKI, M. C. High-fat diet action on adiposity, inflammation, and insulin sensitivity depends on the control low-fat diet. **Nutr. Res.**, v. 33, p. 952-960, 2013.

BERTHET, J.; DAMIEN, P.; HAMZEH-COGNASSE, H.; POZZETTO, B.; GARRAUD, O.; COGNASSE, F. Toll-like receptor 4 signal transduction in platelets: novel pathways. **Br. J. Haematol.**, v. 151, p. 89-92, 2010.

BHATENA, S. J.; VELASQUEZ, M. T. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity

and diabetes. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 76, p. 1191-1201, 2002.

BILTON, R. Averting comfortable lifestyle crises. **Sci. Prog.**, v. 96, p. 319-368, 2013.

BLUHER, M. Adipokines - removing road blocks to obesity and diabetes therapy. **Mol. Metab.**, v. 3, p. 230-240, 2014.

BODEN, G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. **Diabetes**, v. 46, p. 3-10, 1997.

BOOTH, G.; STALKER, T. J.; LEFER, A. M.; SCALIA, R. Mechanisms of amelioration of glucose-induced endothelial dysfunction following inhibition of protein kinase C in vivo. **Diabetes**, v. 51, p. 1556-1564, 2002.

BOUSSEROUEL, S.; BROUILLET, A.; BÉRÉZIAT, G.; RAYMONDJEAN, M.; ANDRÉANI, M. Different effects of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids on the activation of rat smooth muscle cells by interleukin-1 beta. **J. Lipid Res.**, v. 44, p. 601-611, 2003.

BROWN, N. K.; ZHOU, Z.; ZHANG, J.; ZENG, R.; WU, J.; EITZMAN, D. T.; CHEN, Y. E.; CHANG, L. Perivascular Adipose Tissue in Vascular Function and Disease: A Review of Current Research and Animal Models. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, 2014. [Epub ahead of print].

BRUNN, J. M.; HELGE, J. W.; RICHELSEN, B.; STALLKNECHT, B. Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 290, p. 961-967, 2006.

BUCKLEY, J. D.; HOWE, P. R. Anti-obesity effects of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids. **Obes. Rev.**, v. 10, p. 648-659, 2009.

BUCOLO, G.; DAVID, H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. **Clin. Chem.**, v. 19, p. 476-482, 1973.

BUETTNER, R.; PARHOFER, K.G.; WOENCKHAUS, M.; WREDE, C. E.; KUNZ-SCHUGHART, L. A.; SCHOLMERICH, J.; BOLLHEIMER, L. C. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types. **J. Mol. Endocrinol.**, v. 36, p. 485-501, 2006.

CALDER, P. C. Fatty acids and inflammation: the cutting edge between food and pharma. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 668, p. 50-58, 2011.

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

CANCELLO, R.; HENEGAR, C.; VIGUERIE, N.; TALEB, S.; POTOU, C.; ROUAULT, C.; COUPAYE, M.; PELLOUX, V.; HUGOL, D.; BOUILLOT, J. L.; BOULOUMIÉ, A.; BARBATELLI, G.; CINTI, S.; SVENSSON, P. A.; BARSH, G. S.; ZUCKER, J. D.; BASDEVANT, A.; LANGIN, D.; CLÉMENT, K. Reduction of macrophage infiltration and

chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. **Diabetes**, v. 54, p. 2277-2286, 2005.

CAO, H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. **J. Endocrinol.**, v. 220, p. 47-59, 2014.

CASANOVA, J. L.; ABEL, L.; QUINTANA-MURCI, L. Human TLRs and IL-1Rs in host defense: natural insights from evolutionary, epidemiological, and clinical genetics. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 29, p. 447-491, 2011.

CHAPKIN, R. S.; WANG, N.; FAN, Y. Y.; LUPTON, J. R.; PRIOR, I. A. Docosahexaenoic acid alters the size and distribution of cell surface microdomains. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1778, p. 466-471, 2008.

CHEN, C. C.; HO, C. Y.; CHAUNG, H. C.; TAIN, Y. L.; HSIEH, C. S.; KUO, F. Y.; YANG, C. Y.; HUANG, L. T. Fish omega-3 fatty acids induce liver fibrosis in the treatment of bile duct-ligated rats. **Dig. Dis. Sci.**, v. 58, p.440-447, 2013.

CONTRERAS, G. A.; SORDILLO, L. M. Lipid mobilization and inflammatory responses during the transition period of dairy cows. **Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 34, p. 281-289, 2011.

CUSCHIERI, J.; BULGER, E.; BILLGRIN, J.; GARCIA, I.; MAIER, R. V. Acid sphingomyelinase is required for lipid raft TLR4 complex formation. **Sur. Infect. (Larchmt)**, v. 8, p. 91-106, 2007.

CZECH, M. P.; TENCEROVA, M.; PEDERSEN, D. J.; AOUADI, M. Insulin signalling mechanisms for triacylglycerol storage. **Diabetologia**, v. 56, p. 949-964, 2013.

DAVIS, J. E.; GABLER, N. K.; WALKER-DANIELS, J.; SPURLOCK, M. E. Tlr-4 deficiency selectively protects against obesity induced by diets high in saturated fat. **Obesity (Silver Spring)**, v. 16, p. 1248-1255, 2008.

DE CATERINA, R.; LIAO, J. K.; LIBBY, P. Fatty acid modulation of endothelial activation. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 71, p. 213-223, 2000.

DE SMEDT-PEYRUSSE, V.; SARGUEIL, F.; MORANIS, A.; HARIZI, H.; MONGRAND, S.; LAYÉ, S. Docosahexaenoic acid prevents lipopolysaccharide-induced cytokine production in microglial cells by inhibiting lipopolysaccharide receptor presentation but not its membrane subdomain localization. **J. Neurochem.**, v. 105, p. 296-307, 2008.

DE FERRANTI, S.; MOZAFFARIAN, D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. **Clin. Chem.**, v. 54, p. 945-955, 2008.

DE VOORDE, J. V.; BOYDENS, C.; PAUWELS, B.; DECALUWE, K. Perivascular adipose tissue, inflammation and vascular dysfunction in obesity. **Curr. Vasc. Pharmacol.**, v. 12, p. 403-411, 2014.

DIMEGLIO, D. P.; MATTES, R. D. Liquid versus solid carbohydrate: effects on food intake and body weight. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 24, p. 794-800, 2000.

DIN, J. N.; HARDING, S. A.; VALERIO, C. J.; SARMA, J.; LYALL, K.; RIEMERSMA, R. A.; NEWBY, D. E.; FLAPAN, A. D. Dietary intervention with oil rich fish reduces platelet-monocyte aggregation in man. **Atherosclerosis**, v. 197, p. 290-296, 2008.

DING, Y.; SUBRAMANIAN, S.; MONTES, V. N.; GOODSPEED, L.; WANG, S.; HAN, C.; TERESA, A. S.; KIM, J.; O'BRIEN, K. D.; CHAIT, A. Toll-like receptor 4 deficiency decreases atherosclerosis but does not protect against inflammation in obese low-density lipoprotein receptor-deficient mice. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 32, p. 1596-1604, 2012.

DIRETRIZES SBD 2009. Disponível em: [http://www.prograd.uff.br/farmacoclinica/sites/default/files/diretrizes09\\_final\\_0.pdf](http://www.prograd.uff.br/farmacoclinica/sites/default/files/diretrizes09_final_0.pdf). Acessado em junho de 2014.

DUIVENVOORDE, L. P.; VAN SCHOTHORST, E. M.; BUNSCHOTEN, A.; KEIJER, J. Dietary restriction of mice on a high-fat diet induces substrate efficiency and improves metabolic health. **J. Mol. Endocrinol.**, v. 47, p. 81-97, 2011.

DUNCAN, B. B.; SCHMIDT, M. I.; CHAMBLESS, L. E.; FOLSOM, A. R.; HEISS, G. Inflammation markers predict increased weight gain in smoking quitters. **Obes. Res.**, v. 11, p. 1339-1344, 2003.

EHSES, J. A.; ELLINGSGAARD, H.; BONI-SCHNETZLER, M.; DONATH, M. Y. Pancreatic islet inflammation in type 2 diabetes: from alpha and beta cell compensation to dysfunction. **Arch. Physiol. Biochem.**, v. 115, p. 240-247, 2009.

ELLIS, A.; CHENG, Z. J.; LI, Y.; YANG, J.; PANNIRSELVAM, M.; DING, H.; HOLLENBERG, M. D.; TRIGGLE, C. R. Effects of a Western diet versus high glucose on endothelium-dependent relaxation in murine micro- and macro-vasculature. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 601, p. 111-117, 2008.

ENGFELDT, P.; ARNER, P. Lipolysis in human adipocytes, effects of cell size, age and of regional differences. **Horm. Metab. Res. Suppl.**, v. 19, p. 26-29, 1988.

ERLANSON-ALBERTSSON, C. How palatable food disrupts appetite regulation. **Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.**, v. 97, p. 61-73, 2005.

ERRIDGE, C.; SAMANI, N. J. Saturated fatty acids do not directly stimulate Toll-like receptor signaling. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 11, p. 1944-1949, 2009.

ESSER, N.; L'HOMME, L.; DE ROOVER, A.; KOHNEN, L.; SCHEEN, A. J.; MOUTSCHEN, M.; PIETTE, J.; LEGRAND-POELS, S.; PAQUOT, N. Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue. **Diabetologia**, v. 56, doi: 10.1007/s00125-013-3023-9, 2013.

ESSER, N.; LEGRAND-POELS, S.; PIETTE, J.; SCHEEN, A. J.; PAQUOT, N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. **Diabetes Res. Clin. Pract.** doi: 10.1016/j.diabres, 2014.

FAVERO, G.; PAGANELLI, C.; BUFFOLI, B.; RODELLA, L. F.; REZZANI, R. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention. **Biomed. Res. Int.** doi: 10.1155/2014/801896, 2014.

FEDOR, D.; KELLEY, D. S. Prevention of insulin resistance by n-3 polyunsaturated fatty acids. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care**, v. 12, p. 138-146, 2009.

FENTON, J. I.; HORD, N. G.; GHOSH, S.; GURZELL, E. A. Immunomodulation by dietary long chain omega-3 fatty acids and the potential for adverse health outcomes. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, v. 89, p. 379-390, 2013.

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. **J. Endocrinol. Metab.**, v. 91, p. 439-446, 2006.

FESTA, A.; HANLEY, A. J.; TRACY, R. P.; D'AGOSTINO, R. Jr.; HAFFNER, S. M. Inflammation in the prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion. **Circulation**, v. 108, p. 1822-1830, 2003.

FISCHER, H.; ELLSTROM, P.; EKSTROM, K.; GUSTAFSSON, L.; GUSTAFSSON, M.; SVANBORG, C. Ceramide as a TLR4 agonist; a putative signalling intermediate between sphingolipid receptors for microbial ligands and TLR4. **Cell Microbiol.**, v. 9, p. 1239-1251, 2007.

FJELDBORG, R.; PEDERSEN, S. B.; MOLLER, H. J.; CHRISTIANSEN, T.; BENNETZEN, M.; RICHELSEN B. Human adipose tissue macrophages are enhanced but changed to an anti-inflammatory profile in obesity. **J. Immunol. Res.** doi: 10.1155/2014/309548, 2014.

FOGELHOLM, M.; ANDERSSON, S.; GUNNARSDOTTIR, I.; LAHTI-KOSKI, M. Dietary macronutrients and food consumption as determinants of long-term weight change in adult populations: a systematic literature review. **Food Nutr. Res.**, v. 56, p. 1-45, 2012.

FRANSSON, R.; MONAJEMI, H.; STROES, E. S.; KASTELEIN, J. J. Obesity and dyslipidemia. **Med. Clin. North Am.**, v. 95, p. 893-902, 2011.

FRIEDMAN, J. M.; HALAAS, J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, v. 395, p. 763-770, 1998.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDERICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin. Chem.**, v. 18, p. 499-502, 1972.

FUENTES, E.; FUENTES, F.; VILAHUR, G.; BADIMON, L.; PALOMO, I. Mechanisms of chronic state of inflammation as mediators that link obese adipose tissue and metabolic syndrome. **Mediator Inflamm.**, ID 136584, p. 1-11, 2013.



FUNG, T. T.; MALIK, V.; REXRODE, K. M.; MANSON, J. E.; WILLETT, W. C.; HU, F. B. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 89, p. 1037-1042, 2009.

GALLI, C.; RISÉ, P. Fish consumption, omega 3 fatty acids and cardiovascular disease. The science and the clinical trials. **Nutr. Health**, v. 20, p. 11-20, 2009.

GARDNER, C. D.; KIAZAND, A.; ALHASSAN, S.; KIM, S.; STAFFORD, R. S.; BALISE, R. R.; KRAEMES, H. C.; KING, A. C. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. **JAMA**, v. 297, p. 969-977, 2007.

GAO, D.; GRIFFITHS, H. R.; BAILEY, C. J. Oleate protects against palmitate-induced insulin resistance in L6 myotubes. **Br. J. Nutr.**, v. 102, p. 1557-1563, 2009.

GAO, M.; ZHANG, C.; MA, Y.; BU, L.; YAN, L.; LIU, D. Hydrodynamic delivery of miL10 gene protects mice from high-fat diet-induced obesity and glucose intolerance. **Mol. Ther.**, v. 21, p. 1852-1861, 2013.

GOMEZ-HERNANDEZ, A.; PERDOMO, L.; ESCRIBANO, O; BENITO, M. Role of brown and perivascular adipose tissue in vascular complications due to obesity. **Clin. Investig. Arterioscler.**, v. 25, p. 36-44, 2013.

GONZALEZ-PERIZ, A.; HERRILLO, R.; FERRÉ, N.; GRONERT, K.; DONG, B.; MORAN-SALVADOR, E.; TITOS, E.; MARTINEZ-CLEMENTE, M.; LOPEZ-PARRA, M.; ARROYO, V.; CLARIA, J. Obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis are alleviated by omega-3 fatty acids: a role for resolvins and protectins. **FASEB J.**, v. 23, p. 1946-1957, 2009.

GRAHAM, I.; COONEY, M. T.; BRADLEY, D.; DUDINA, A.; REINER, Z. Dyslipidemias in the prevention of cardiovascular disease: risks and causality. **Curr. Cardiol. Rep.**, v. 14, p. 709-720, 2012.

GREENSTEIN, A.S.; KHAVANDI, K.; WITHERS, S.B.; SONOYAMA, K.; CLANCY, O.; JEZIORSKA, M.; LAING, I.; YATES, A. P.; PEMBERTON, P. W.; MALIK R. A.; HEAGERTY, A. M. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients. **Circulation**, v. 119, p. 1661-1670, 2009.

GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 29, p. 415-445, 2011.

GROSS, L. S.; LI, L.; FORD, E. S.; LIU, S. Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 79, p. 774-779.

HAGEMAN, R. S.; WAGENER, A.; HANTSCHHEL, C.; SVENSON, K. L.; CHURCHILL, G. A.; BROCKMANN, G. A. High-fat diet leads to tissue-specific changes reflecting risk factors for diseases in DBA/2J mice. *Physiol. Genomics*, v. 42, p. 55-66, 2010.

HAINAULT, I.; CAROLOTTI, M.; HAJDUCH, E.; GUICHARD, C.; LAVAU, M. Fish oil in a high lard diet prevents obesity, hyperlipemia, and adipocyte insulin resistance in rats. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 683, p. 98-101, 1993.

HARDY, S.; EL-ASSAAD, W.; PRZYBYTKOWSKI, E.; JOLY, E.; PRENTKI, M.; LANGELIER, Y. Saturated fatty acid-induced apoptosis in MDA-MB-231 breast cancer cells. A role for cardiolipin. **J. Biol. Chem.**, v. 278, p. 31861-31870, 2003.

HARIRI, N.; THIBAUT, L. High-fat diet-induced obesity in animal models. **Nutr. Res. Rev.**, v. 23, p. 270-299, 2010.

HARVEY, K. A.; WALKER, C. L.; XU, Z.; WHITLEY, P.; PAVLINA, T. M.; HISE, M.; ZALOGA, G. P.; SIDDIQUI, R. A. Oleic acid inhibits stearic acid-induced inhibition of cell growth and pro-inflammatory responses in human aortic endothelial cells. **J. Lipid Res.**, v. 51, p. 3470-3480, 2010.

HARRINGTON, L.S.; LUNDBERG, M. H.; WAIGHT, M.; ROZARIO, A.; MITCHELL, J. A. Reduced endothelial dependent vasodilation in vessels from TLR(-/-) mice is associated with increased superoxide generation. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 408, p. 511-515, 2011.

HARRIS, W. S. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a case for omega-3 index as a new risk factor. **Pharmacol. Res.**, v. 55, p. 217-223, 2007

HAUGAARD, S. B.; MADSBAD, S.; HOY, C. E.; VAAG, A. Dietary intervention increases n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in skeletal muscle membrane phospholipids of obese subjects. Implications for insulin sensitivity. **Clin. Endocrinol.**, v. 64, p. 169-78, 2006.

HAVERSEN, L.; DANIELSSON, K. N.; FOGELSTRAND, L.; WIKLUND, O. Induction of proinflammatory cytokines by long-chain saturated fatty acids in human macrophages. **Atherosclerosis**, v. 202, p. 382-393, 2009.

HE, K.; LIU, K.; DAVIGLUS, M. L.; JENNY, N. S.; MAYER-DAVIS, E.; JIANG, R.; STEFFEN, L.; SISCOVICK, D.; TSAI, M.; HERRINGTON, D. Associations of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and fish with biomarkers of inflammation and endothelial activation (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). **Am. J. Cardiol.**, v. 103, p. 1238-1243. 2009

HELLERSTEIN, M. K. Carbohydrate-induced hypertriglyceridemia: modifying factors and implications for cardiovascular risk. **Curr. Opin. Lipidol.**, v. 13, p. 33-40, 2002.

HENRICHOT, E.; JUGE-AUBRY, C. E.; PERNIN, A.; PACHE, J. C.; VELEBIT, V.; DAYER, J. M.; MEDA, P.; CHIZZOLINI, C.; MEIER, C. A. Production of chemokines by perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of atherosclerosis? **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 25, p. 2594-2599, 2005.

HENRY, R. J.; CHIAMORI, N.; GOLUB, O. J.; BERKMAN, S. Revised spectrophotometric methods for the determination of glutamic-oxalacetic transaminase, glutamic-pyruvic transaminase, and lactic acid dehydrogenase. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 34, p. 381-398, 1960.

HERDER, C.; PELTONEN, M.; KOENIG, W.; KRAFT, I.; MULLER-SCHOLZE, S.; MARTIN, S.; LAKKA, T.; ILANNE-PARIKKA, P.; ERIKSSON, J. G.; HAMALAINEN, H.; KEINANEN-KIUKAANNIEMI, S.; VALLE, T. T.; UUSITUPA, M.; LINDSTROM, J.; KOLB, H.; TUOMILEHTO, J. Systemic immune mediators and lifestyle changes in the prevention of type 2 diabetes: results from the Finnish Diabetes Prevention Study. **Diabetes**, v. 55, p. 2340-2346, 2006.

HOLLESTELLE, S. C.; DE VRIES, M. R.; VAN KEULEN, J. K.; SCHONEVELD, A. H.; VINK, A.; STRIJDER, C. F.; VAN MIDDELAAR, B. J.; PASTERKAMP, G.; QUAX, P. H.; DE KLEIJN, D. P. Toll-like receptor 4 is involved in outward arterial remodeling. **Circulation**, v. 109, p. 393-398, 2004.

HOSHINO, K.; TAKEUCHI, O.; KAWAI, T.; SANJO, H.; OGAWA, T.; TAKEDA, Y.; TAKEDA, K.; AKIRA, S. Cutting edge: Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the Lps gene product. **J. Immunol.**, v. 162, p. 3749-3752, 1999.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**, v. 444, p.860-867, 2006.

HOTAMISLIGIL, G. S.; ARNER, P.; CARO, J. F.; ATKINSON, R. L.; SPIEGELMAN, B. M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. **J. Clin. Invest.**, v. 95, p. 2409-2415, 1995.

HOTAMISLIGIL, G. S.; SHARGILL, N. S.; SPIEGELMAN, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. **Science**, v. 259, p. 87-91, 1993.

HOUSEKNECHT, K. L.; BAILE, C. A.; MATTERI, R. L.; SPURLOCK, M. E. The biology of leptin: a review. **J. Anim. Sci.**, v. 76, p. 1405-1420, 1998.

HUANG, H.; FLETCHER, A.; NIU, Y.; WANG, T. T.; YU, L. Characterization of lipopolysaccharide-stimulated cytokine expression in macrophages and monocytes. **Inflamm. Res.**, v. 61, p. 1329-1338, 2012.

HUANG, W.; METLAKUNTA, A.; DEDOUSIS, N.; ZHANG, P.; SIPULA, I.; DUBE, J. J.; SCOTT, D. K.; O'DOHERTY, R. M. Depletion of liver Kupffer cells prevents the development of diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance. **Diabetes**, v. 59, p. 347-357, 2010.

IBRAHIM, M. M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. **Obes. Rev.**, v. 11, p. 11-18, 2010.

IFLAND, J. R.; PREUSS, H. G.; MARCUS, M. T.; ROURKE, K. M.; TAYLOR, W. C.; BURAU, K.; JACOBS, W. S.; KADISH, W.; MANSO, G. Refined food addiction: a classic substance use disorder. **Med. Hypotheses**, v. 72, p. 518-526, 2009.

IKEOKA, D.; MADER, J. K.; PIEBER, T. R. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 56, p. 116-121, 2010.

ISHIKADO, A.; NISHIO, Y.; MUKOSE, A.; MORINO, K.; MURAKAMI, Y.; SEKINE, O.; MAKINO, T.; MAEGAWA, H.; KASHIWAGI, A. Soy phosphatidylcholine inhibited TLR4-mediated MCP-1 expression in vascular cells. **Atherosclerosis**, v. 205, p. 404-412, 2009.

ISKEN, F.; KLAUSS, S.; OSTERHOFF, M.; PFEIFFER, A. F.; WEICKERT, M. O. Effects of long-term soluble vs. insoluble dietary fiber intake on high-fat diet-induced obesity in C57BL/6J mice. **J. Nutr. Biochem.**, v. 21, p. 278-284, 2010.

ITOH, M.; SUGANAMI, T.; SATOH, N.; TANIMOTO-KOYAMA, K.; YUAN, X.; TANAKA, M.; KAWANO, H.; YANO, T.; AOE, S.; TAKEYA, M.; SHIMATSU, A.; KUZUYA, H.; KAMEI, Y.; OGAWA, Y. Increased adiponectin secretion by highly purified eicosapentaenoic acid in rodent models of obesity and human obese subjects. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 27, p. 1918-1925, 2007.

JELENIK, T.; ROSSMEISL, M.; KUDA, O.; JILKOVA, Z. M.; MEDRIKOVA, D.; KUS, V.; HENSLER, M.; JANOVSKA, P.; MIKSIK, I.; BARANOWSKI, M.; GORSKI, J.; HÉBRARD, S.; JENSEN, T. E.; FLACHS, P.; HAWLEY, S.; VIOLLET, B.; KOPECKY, J. AMP-activated protein kinase  $\alpha 2$  subunit is required for the preservation of hepatic insulin sensitivity by n-3 polyunsaturated fatty acids. **Diabetes**, v. 59, p. 2737-2746, 2010.

JOHNSON, A. M.; OLEFSKY, J. M. The origins and drivers of insulin resistance. **Cell**, v. 152, p. 673-684, 2013.

JOHNSON, R. K.; APPEL, L. J.; BRANDS, M.; HOWARD, B. V.; LEFEVRE, M.; LUSTIG, R. H.; SACKS, F.; STEFFEN, L. M.; WYLIE-ROSETT, J. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 120, p. 1011-1020, 2009.

JOSEPH, C. K.; WRIGHT, S. D.; BORNMANN, W. G.; RANDOLPH, J. T.; KUMAR, E. R.; BITTMAN, R.; LIU, J.; KOLESNICK, R. N. Bacterial lipopolysaccharide has structural similarity to ceramide and stimulates ceramide-activates protein kinase in myeloid cells. **J. Biol. Chem.**, v. 269, p. 17606-17610, 1994.

JUANOLA-FALGARONA, M.; SALAS-SALVADO, J.; IBARROLA-JURADO, N.; RABASSA-SOLER, A.; DIAZ-LOPEZ, A.; GUASCH-FERRÉ, M.; HERNANDEZ-ALONSO, P.; BALANZA, R.; BULLO, M. Effect of the glycemic index of the diet on weight loss, modulation of satiety, inflammation, and other metabolic risk factors: a randomized controlled trial. **Am. J. Clin. Nutr.** 2014. [Epub ahead of print].

JUNG, U. J.; CHOI, M. S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 15, p. 6184-6223, 2014.

KALUPAHANA, N. S.; CLAYCOMBE, K. J.; MOUSTAID-MOUSSA, N. (n-3) Fatty acids alleviate adipose tissue inflammation and insulin resistance: mechanistic insights. **Adv. Nutr.**, v. 2, p. 304-316, 2011.

KALUPAHANA, N. S.; CLAYCOMBE, K. J.; NEWMAN, S. J.; STEWART, T.; SIRIWARDHANA, N.; MATTHAN, N.; LICHTENSTEIN, A. H.; MOUSTAID-MOUSSA,

N. Eicosapentaenoic acid prevents and reverses insulin resistance in high-fat diet-induced obese mice via modulation of adipose tissue inflammation. **J. Nutr.**, v. 140, p. 1915-1922.

KANEKO, H.; ANZAI, T.; HORIUCHI, K.; MORIMOTO, K.; ANZAI, A.; NAGAI, T.; SUGANO, Y.; MAEKAWA, Y.; ITOH, H.; YOSHIKAWA, T.; OKADA, Y.; OGAWA, S.; FUKUDA, K. Tumor necrosis factor- $\alpha$  converting enzyme inactivation ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance and altered energy homeostasis. **Circ. J.**, v. 75, p. 2482-2490, 2011.

KANG, J. Y.; LEE, J. O. Structural biology of the Toll-like receptor family. **Annu. Rev. Biochem.**, v. 80, p. 917-941, 2011.

KARMEN, A. A note on the spectrometric assay of glutamic-oxalacetic transaminase in human blood serum. **J. Clin. Invest.**, v. 34, p. 131-133, 1955.

KAUR, J. A Comprehensive review on metabolic syndrome. **Cardiol. Res. Pract.**, artigo 943162, 2014.

KELL, K. P.; CARDEL, M. I.; BOHAN BROWN, M. M.; FERNANDEZ, J. R. Added sugars in the diet are positively associated with diastolic blood pressure and triglycerides in children. **Am. J. Clin. Nutr.** 2014. [Epub ahead of print].

KETONEN, J.; SHI, J.; MARTONEN, E.; MERVAALA, E. Periadventitial adipose tissue promotes endothelial dysfunction via oxidative stress in diet-induced obese C57Bl/6 mice. **Circ. J.**, v. 74, p. 1479-1487, 2010.

KIM, F.; PHAM, M.; LUTTRELL, I.; BANNERMAN, D. D.; TUPPER, J.; THALER, J.; HAWN, T. R.; RAINES, E. W.; SCHWARTZ, M. W. Toll-like receptor-4 mediates vascular inflammation and insulin resistance in diet-induced obesity. **Circ. Res.**, v. 100, p. 1589-1596, 2007.

KIM, F.; PHAM, M.; MALONEY, E.; RIZZO, N. O.; MORTON, G. J.; WISSE, B. E.; KIRK, E. A.; CHAIT, A.; SCHWARTZ, M. W. Vascular inflammation, insulin resistance, and reduced nitric oxide production precede the onset of peripheral insulin resistance. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 28, p. 1982-1988, 2008.

KIM, J. J.; SEARS, D. D. TLR4 and Insulin Resistance. **Gastroenterol. Res. Pract.**, artigo 212563, p. 1-25, 2010.

KNIGHT, Z. A.; HANNAN, K. S.; GREENBERG, M. L.; FRIEDMAN, J. M. Hyperleptinemia is required for the development of leptin resistance. **Plos One**, v. 5, p. 11376-11385, 2010.

KRAUSS, R. M.; ECKEL, R. H.; HOWARD, B.; APPEL, L. J.; DANIELS, S. R.; DECKELBAUM, R. J.; ERDMAN, J. W. JR.; KRIS-ETHERTON, P.; GOLDBERG, I. J.; KOTCHEN, T. A.; LICHTENSTEIN, A. H.; MITCH, W. E.; MULLIS, R.; ROBINSON, K.; WYLIE-ROSE, J.; ST JEOR, S.; SUTTIE, K.; TRIBBLE, D. L.; BAZZARRE, T. L. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. **Stroke**, v. 31, p. 2751-2766, 2000.

KRIS-ETHERTON, P. M.; HARRIS, W. S.; APPEL, L. J. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. **Circulation**, v. 106, p. 2747-2757, 2002.

KUBOTA, N.; TERAUCHI, Y.; YAMAUCHI, T.; KUBOTA, T.; MOROI, M.; MATSUI, J.; ETO, K.; YAMASHITA, T.; KAMON, J.; SATOH, H.; YANO, W.; FROGUEL, P.; NAGAI, R.; KIMURA, S.; KADOWAKI, T.; NODA, T. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. **J. Biol. Chem.**, v. 277, p. 25863-25866, 2002.

KUMAR, G. S.; SWATHI, R.; KRISHNA, A.G. Fat-soluble nutraceuticals and their composition in heat-processed wheat germ and wheat bran. **Int. J. Food Sci. Nutr.**, v. 65, p. 327-334, 2014.

LAWRENCE, G. D. Dietary fats and health: dietary recommendations in the context of scientific evidence. **Adv. Nutr.**, v. 4, p. 294-302, 2013.

LEE, C. C.; AVALOS, A. M.; PLOEGH, H. L. Accessory molecules for Toll-like receptors and their function. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 12, p. 168-179, 2012.

LEE, H.; LEE, I. S.; CHOUE, R. Obesity, Inflammation and Diet. **Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.**, v. 16, p. 143-152, 2013.

LEE, J. Y.; PLAKIDAS, A.; LEE, W. H.; HEIKKINEN, A.; CHANMUGAM, P.; BRAY, G.; HWANG, D.H. Differential modulation of Toll-like receptors by fatty acids: preferential inhibition by n-3 polyunsaturated fatty acids. **J. Lipid Res.**, v. 44, p. 479-486, 2003.

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. **J. Biol. Chem.**, v. 276, p. 16683-16689, 2001.

LEHMAN, S. J.; MASSARO, J. M.; SCHLETT, C. L.; O'DONNELL, C. J.; HOFFMANN, U.; FOX, C. S. Peri-aortic fat, cardiovascular disease risk factors, and aortic calcification: the Framingham Heart Study. **Atherosclerosis**, v. 210, p. 656-661, 2010.

LEON-CABRERA, S.; SOLIS-LOZANO, L.; SUAREZ-ALVAREZ, K.; GONZALEZ-CHAVEZ, A.; BÉJAR, Y. L.; ROBLES-DIAZ, G.; ESCOBEDO, G. Hyperleptinemia is associated with parameters of low-grade systemic inflammation and metabolic dysfunction in obese human beings. **Front Integr. Neurosc.**, v. 7, p. 62-73, 2013.

LEVIN, B. E.; DUNN-MEYNELL, A. A. Defense of body weight against chronic caloric restriction in obesity-prone and -resistant rats. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 278, p. 231-237, 2000.

LEVIN, B. E.; TRISCARI, J.; HOGAN, S.; SULLIVAN, A.C. Resistance to diet-induced obesity: food intake, pancreatic sympathetic tone, and insulin. **Am. J. Physiol.**, v. 252, p. 471-478, 1987.

LI, H.; RUAN, X. Z.; POWIS, S. H.; FERNANDO, R.; MON, W. Y.; WHEELER, D. C.; MOORHEAD, J. F.; VARGHESE, Z. EPA and DHA reduce LPS-induced inflammation responses in HK-2 cells: evidence for a PAR-gamma-dependent mechanism. **Kidney Int.**, v. 67, p. 867-874, 2005.

LI, Q.; TAN, L.; WANG, C.; LI, N.; LI, Y.; XU, G.; LI, J. Polyunsaturated eicosapentaenoic acid changes lipid composition in lipid rafts. **Eur. J. Nutr.**, v. 45, p. 144-151, 2006.

LI, H.; XU, H.; SUN, B. Lipopolysaccharide regulates MMP-9 expression through TLR4/NF- $\kappa$ B signaling in human arterial smooth muscle cells. **Mol. Med. Rep.**, v. 6, p. 774-778, 2012.

LIU, H. Q.; QIU, Y.; MU, Y.; ZHANG, X. J.; LIU, L.; HOU, X. H.; ZHANG, L.; XU, X. N.; JI, A. L.; CAO, R.; YANG, R. H.; WANG, F. A high ratio of dietary n-3/n-6 polyunsaturated fatty acids improves obesity-linked inflammation and insulin resistance through suppressing activation of TLR4 in SD rats. **Nutr. Res.**, v. 33, p. 849-858, 2013.

LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 32, p. 2045-2051, 2012.

LIBBY, P.; ORDOVAS, K. M.; AUGER, K. R.; ROBBINS, A. H.; BIRINYI, L. K.; DINARELLO, C. A. Endotoxin and tumor necrosis factor induce interleukin-1 gene expression in adult human vascular endothelial cells. **Am. J. Pathol.**, v. 124, p. 179-185, 1986.

LIBBY, P.; RIDKER, P. M.; HANSSON, G. K. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 54, p. 2129-2138, 2009.

LICHTENSTEIN, A. H.; APPEL, L. J.; BRANDS, M.; CARNETHON, M.; DANIELS, S.; FRANCH, H. A.; FRANKLIN, B.; KRIS-ETHERTON, P.; HARRIS, W. S.; HOWARD, B.; KARANJA, N.; LEFEVRE, M.; RUDEL, L.; SACKS, F.; VAN HORN, L.; WINSTON, M.; WYLIE-ROSETT, J. Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations revision 2006. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 26, p. 2186-2191, 2006.

LILLIOJA, S.; MOTT, D. M.; SPRAUL, M.; FERRARO, R.; FOLEY, J. E.; RAYUSSIN, E.; KNOWLER, W. C.; BENNETT, P. H.; BOGARDUS, C. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. **N. Engl. J. Med.**, v. 329, p. 1988-1992, 1993.

LIN, S.; THOMAS, T. C.; STORLIEN, L. H.; HUANG, X. F. Development of high fat diet-induced obesity and leptin resistance in C57Bl/6J mice. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 24, p. 639-646, 2000.

LISTEMBERG, L. L.; HAN, X.; LEWIS, S. E.; CASES, S.; FARESE, R. V. JR.; ORY, D. S.; SCHAFFER, J. E. Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 100, p. 3077-3082, 2003.

LOPEZ-GARCIA, E.; SCHULZE, M. B.; MANSON, J. E.; MEIGS, J. B.; ALBERT, C. M.; RIFAI, N.; WILLETT, W. C.; HU, F. B. Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. **J. Nutr.**, v. 134, p. 1806-1811, 2004.

LIU, Y.; CHEN, F.; ODLE, J.; LIN, X.; JACOBI, S. K.; ZHU, H.; WU, Z.; HOU, Y. Fish oil enhances intestinal integrity and inhibits TLR4 and NOD2 signaling pathways in weaned pigs after LPS challenge. **J. Nutr.**, v. 142, p. 2017-2024, 2012.

LUCAS, K.; MAES, M. Role of the Toll Like Receptor (TLR) radical cycle in chorinic inflammation: possible treatments targeting the TLR4 pathway. **Mol. Neurobiol.**, v. 48, p. 190-204, 2013.

LUMENG, C. N.; SALTIEL, A. R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. **J. Clin. Invest.**, v. 121, p. 2111-2117, 2011.

MA, L.; MA, S.; HE, H.; YANG, D.; CHEN, X.; LUO, Z.; LIU, D.; ZHU, Z. Perivascular fat-mediated vascular dysfunction and remodeling through the AMPK/mTOR pathway in high-fat diet-induced obese rats. **Hyperten. Res.**, v. 33, p. 446-453, 2010.

MAEDA, N.; SHIMOMURA, I.; KISHIDA, K.; NISHIZAWA, H.; MATSUDA, M.; NAGARETANI, H.; FURUYAMA, N.; KONDO, H.; TAKAHASHI, M.; ARITA, Y.; KOMURO, R.; OUCHI, N.; KIHARA, S.; TOCHINO, Y.; OKUTOMI, K.; HORIE, M.; TAKEDA, S.; AOYAMA, T.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. **Nat. Med.**, v. 8, p. 731-737, 2002.

MAFFEI, M.; HALAAS, J.; RAVUSSIN, E.; PRATLEY, R. E.; LEE, G. H.; ZHANG, Y.; FEI, H.; KIM, S.; LALLONE, R.; RANGANATHAN, S. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. **Nat. Med.**, v. 1, p. 1155-1161, 1995.

MAKKI, K.; FROGUEL, P.; WOLOWCZUK, I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. **ISRN Inflamm.**, artigo 139239, 2013.

MALIK, V. S.; POPKIN, B. M.; BRAY, G. A.; DESPRÉS, J. P.; WILLETT, W. C.; HU, F.B. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 33, p. 2477-2483, 2010.

MALONEY, E.; SWEET, I. R.; HOCKENBERY, D. M.; PHAM, M.; RIZZO, N. O.; TATEYA, S.; HANDA, P.; SCHWARTZ, M. W.; KIM, F. Activation of NF-kappaB by palmitate in endothelial cells: a key role for NADPH oxidase-derived superoxide in response to TLR4 activation. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 29, p. 1370-1375, 2009.

MANN, J. I. Nutrition recommendation for the treatment and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome: an evidence-based review. **Nutr. Rev.**, v. 64, p. 422-427, 2006.

MANNINEN, A. H. A statement of the american heart association nutrition committee on dietary protein and weight reduction: a rigorous rebuttal. **Metab. Syndr. Relat. Disord.**, v. 2, p. 9-13, 2004.

MARCHESI, C.; EBRAHIMIAN, T.; ANGULO, O.; PARADIS, P.; SCHIFFRIN, E. L. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling and perivascular adipose oxidative stress and inflammation contribute to vascular dysfunction in a rodent model of metabolic syndrome. **Hypertension**, v. 54, p. 1384-1392, 2009.



MASEK, J.; FABRY, P. High-fat diet and the development of obesity in albino rats. **Experientia**, v. 15, p. 444-445, 1959.

MATTHEWS, D. R.; HOSKER, J. P.; RUDENSKI, A. S.; NAYLOR, B. A.; TREACHER, D. F.; TURNER, R. C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, p. 412-419, 1985.

MCALLEN, R. M.; TANAKA, M.; OOTSUKA, Y.; MCKINLEY, M. J. Multiple thermoregulatory effectors with independent central controls. **Eur. J. Appl. Physiol.**, v. 109, p. 27-33, 2010.

MCCRORY, M. A.; BURKE, A.; ROBERTS, S. B. Dietary (sensory) variety and energy balance. **Physiol. Behav.**, v. 107, p. 576-583, 2012.

MELKONIAN, K. A.; OSTERMEYER, A. G.; CHEN, J. Z.; ROTH, M. G.; BROWN, D. A. Role of lipid modifications in targeting proteins to detergent-resistant membrane rafts. Many raft proteins are acylated, while few are prenylated. **J. Biol. Chem.**, v. 274, p. 3910-3917, 1999.

MILANSKI, M.; DEGASPERI, G.; COOPE, A.; MORARI, J.; DENIS, R.; CINTRA, D. E.; TSUKUMO, D. M.; ANHE, G.; AMARAL, M. E.; TAKAHASHI, H. K.; CURI, R.; OLIVEIRA, H. C.; CARVALHEIRA, J. B.; 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. **J. Neurosci.**, v. 29, p. 359-370, 2009.

NAGAI, Y.; WATANABE, Y.; TAKATSU, K. The TLR family protein RP105/MD-1 complex: A new player in obesity and adipose tissue inflammation. **Adipocyte**, v. 2, p. 61-66, 2013.

NAKAMOTO, N.; KANAI, T. Role of Toll-Like receptors in immune activation and tolerance in the liver. **Front. Immunol.**, v. 5, p. 221-243, 2014.

NAVAS-CARRETERO, S.; PÉREZ-GRANADOS, A. M.; SCHOPPEN, S.; VAQUERO, M. P. An oily fish diet increases insulin sensitivity compared to a red meat diet in Young iron-deficient women. **Br. J. Nutr.**, v. 102, p. 546-553, 2009.

NELSON, G. J.; SCHMIDT, P. C.; KELLEY, D. S. Low-fat diets do not lower plasma cholesterol levels in healthy men compared to high-fat diets with similar fatty acid composition at constant caloric intake. **Lipids**, v. 30, p. 969-976, 1995.

NESCHEN, S.; MORINO, K.; DONG, J.; WANG-FISCHER, Y.; CLINE, G. W.; ROMANELLI, A. J.; ROSSBACHER, J. C.; MOORE, I. K.; REGITTNIG, W.; MUNOS, D. S.; KIM, J. H.; SHULMAN, G. I. n-3 Fatty acids preserve insulin sensitivity in vivo in a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-dependent manner. **Diabetes**, v. 56, p. 1034-1041, 2007.

NEUHOFER, A.; WERNLY, B.; LEITNER, L.; SARABI, A.; SOMMER, N. G.; STAFFLER, G.; ZEYDA, M.; STULNIG, T. M. An accelerated mouse model for

atherosclerosis and adipose tissue inflammation. **Cardiovasc. Diabetol.**, doi: 10.1186/1475-2840-13-23, 2014.

NGUYEN, D. M., EL-SERAG, H. B. The epidemiology of obesity. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, v. 39, p. 1-7, 2010.

NORDMANN, A. J.; NORDMANN, A.; BRIEL, M.; KELLER, U.; YANCY, W. S. JR.; BREHM, B. J.; BUCHER, H. C. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Arch. Intern. Med.**, v. 166, p. 285-293, 2006.

NORRIS, P. C.; DENNIS, E. A. Omega-3 fatty acids cause dramatic changes in TLR4 and purinergic eicosanoid signaling. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 109, p. 8517-8522, 2012.

NUUTILA, P. Brown adipose tissue thermogenesis in humans. **Diabetologia**, v. 56, p. 2110-2112, 2013.

OKADA-IWABU, M.; YAMAUCHI, T.; IWABU, M.; HONMA, T.; HAMAGAMI, K.; MATSUDA, K.; YAMAGUCHI, M.; TANABE, H.; KIMURA-SOMEYA, T.; SHIROUZU, M.; OGATA, H.; TOKUYAMA, K.; UEKI, K.; NAGANO, T.; TANAKA, A.; YOKOYAMA, S.; KADOWAKI, T. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature*, v. 503, p. 493-499, 2013.

O'KEEFE, J. H. JR.; ABUISSA, H.; SASTRE, A.; STEINHAUS, D. M.; HARRIS, W. S. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. **Am. J. Cardiol.**, v. 97, p. 1127-1130, 2006.

OLEFSKY, J. M.; GLASS, C. K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. **Annu. Rev. Physiol.**, v. 72, p. 219-246, 2010.

OLIVER, E.; MCGILLICUDDY, F.; PHILLIPS, C.; TOOMEY, S.; ROCHE, H. M. The role of inflammation and macrophage accumulation in the development of obesity-induced type 2 diabetes mellitus and the possible therapeutic effects of long-chain n-3 PUFA. **Proc. Nutr. Soc.**, v. 69, p. 232-243, 2010.

ORAVA, J.; NUUTILA, P.; NOPONEN, T.; PARKKOLA, R.; VILJANEN, T.; ENERBACK, S.; RISSANEN, A.; PIETILAINEN, K. H.; VIRTANEN, K. A. Blunted metabolic responses to cold and insulin stimulation in brown adipose tissue of obese humans. **Obesity**, v. 21, p. 2279-2287, 2013.

O'ROURKE, R. W.; WHITE, A. E.; METCALF, M. D.; OLIVAS, A. S.; MITRA, P.; LARISON, W. G.; CHEANG, E. C.; VARLAMOV, O.; CORLESS, C. L.; ROBERTS, C. T. JR.; MARKS, D. L. Hypoxia-induced inflammatory cytokine secretion in human adipose tissue stromovascular cells. **Diabetologia**, v. 54, p. 1480-1490, 2011.

OUCHI, N.; PARKER, J. L.; LUGUS, J. J.; WALSH, K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 11, p. 85-97, 2011.

- PALERMO, A.; MAGGI, D.; MAURIZI, A. R.; POZZILLI, P.; BUZZETTI, R. Prevention of type 2 diabetes mellitus: is it feasible? **Diabetes Metab. Res. Rev.**, v. 30, suppl. 1, p. 4-12, 2014.
- PANENI, F.; COSTANTINO, S.; COSENTINO, F. Insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk. **Curr. Atheroscler. Rep.**, v. 16, p. 419-427, 2014.
- PARRA, D.; RAMEL, A.; BANDARRA, N.; KIELY, M.; MARTÍNEZ, J. A.; THORSODOTTIR, I. A diet rich in long chain omega-3 fatty acids modulates satiety in overweight and obese volunteers during weight loss. **Appetite**, v. 51, p. 676-680, 2008.
- PARK, S. Y.; CHO, Y. R.; KIM, H. J.; HIGASHIMORI, T.; DANTON, C.; LEE, M. K.; DEY, A.; ROTHERMEL, B.; KIM, Y. B.; KALINOWSKI, A.; RUSSELL, K. S.; KIM, J. K. Unraveling the temporal pattern of diet-induced insulin resistance in individual organs and cardiac dysfunction in C57BL/6 mice. **Diabetes**, v. 54, p. 3530-3540, 2005.
- PARK, B. S.; SONG, D. H.; KIM, H. M.; CHOI, B. S.; LEE, H.; LEE, J. O. The structural basis of lipopolysaccharide recognition by the TLR4-MD-2 complex. **Nature**, v. 458, p. 1191-1195, 2009.
- PARKS, E. J.; HELLERSTEIN, M. K. Carbohydrate-induced hypertriacylglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 71, p. 412-433, 2000.
- PATTERSON, E.; WALL, R.; FITZGERALD, G. F.; ROSS, R. P.; STANTON, C. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids. **J. Nutr. Metab.**, artigo 539426, p. 1-16, 2012.
- PÉREZ-MATUTE, P.; PÉREZ-ECHARRI, N.; MARTÍNEZ, J. A.; MARTI, A.; MORENO-ALIAGA, M. J. Eicosapentaenoic acid actions on adiposity and insulin resistance in control and high-fat-fed rats: role of apoptosis, adiponectin and tumour necrosis factor-alpha. **Br. J. Nutr.**, v. 97, p. 389-398, 2007.
- PETERSEN, K. F.; SHULMAN, G. I. Etiology of insulin resistance. **Am. J. Med.**, v. 199, p. 10-16, 2006.
- PITOMBO, C.; ARAUJO, E. P.; DE SOUZA, C. T.; PAREJA, J. C.; GELONEZE, B.; VELLOSO, L. A. Amelioration of diet-induced diabetes mellitus by removal of visceral fat. **J. Endocrinol.**, v. 191, p. 699-706, 2006.
- POGGI, M.; BASTELICA, D.; GUAL, P.; IGLESIAS, M. A.; GREMEAUX, T.; KNAUF, C.; PEIRETTI, F.; VERDIER, M.; JUHAN-VAGUE, I.; TANTI, J. F.; BURCELIN, R.; ALESSI, M. C. CeH/HeJ mice carrying a toll-like receptor 4 mutation are protected against the development of insulin resistance in white adipose tissue in response to a high-fat diet. **Diabetologia**, v. 50, p. 1267-1276, 2007.
- POLTORAK, A.; HE, X.; SMIRNOVA, I.; LIU, M. Y.; VAN HUFFEL, C.; DU, X.; BIRDWELL, D.; ALEJOS, E.; SILVA, M.; GALANOS, C.; FREUDENBERG, M.; RICCIARDI-CASTAGNOLI, P.; LAYTON, B.; BEUTLER, B. Defective LPS signaling in

C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. **Science**, v. 282, p. 2085-2088, 1998.

POPPITT, S.D.; KEOGH, G. F.; PRENTICE, A. M.; WILLIAMS, D. E.; SONNEMANS, H. M.; VALK, E. E.; ROBINSON, E.; WAREHAM, N. J. Long-term effects of ad libitum low-fat, high-carbohydrate diets on body weight and serum lipids in overweight subjects with metabolic syndrome. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 75, p. 11-20, 2002.

POPPITT, S. D.; PRENTICE, A. M. Energy density and its role in the control of food intake: evidence from metabolic and community studies. **Appetite**, v. 26, p. 153-174, 1996.

RABEN, A.; MACDONALD, I.; ASTRUP, A. Replacement of dietary fat by sucrose or starch: effects on 14 d ad libitum energy intake, energy expenditure and body weight in formerly obese and never-obese subjects. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 21, p. 846-859, 1997.

RAMEL, A.; MARTINÉZ, A.; KIELY, M.; MORAIS, G.; BANDARRA, N. M.; THORSODDOTTIR, I. Beneficial effects of long-chain n-3 fatty acids included in an energy-restricted diet on insulin resistance in overweight and obese European young adults. **Diabetologia**, v. 51, p. 1261-1268, 2008.

RESH, M. D. Membrane targeting of lipid modified signal transduction proteins. **Subcell Biochem.**, v. 37, p. 217-232, 2004.

RITTIG, K.; STAIB, K.; MACHANN, J.; BOTTCHER, M.; PETER, A.; SCHICK, F.; CLAUSSEN, C.; STEFAN, N.; FRITSCHKE, A.; HARING, H. U.; BALLETSCHOFER, B. Perivascular fatty tissue at the brachial artery is linked to insulin resistance but not to local endothelial dysfunction. **Diabetologia**, v. 51, p. 2093-2099, 2008.

ROCHA, V. Z.; LIBBY, P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. **Nat. Rev. Cardiol.**, v. 6, p. 399-409, 2009.

ROSSI, A. S.; LOMBARDO, Y. B.; LACORTE, J. M.; CHICCO, A. G.; ROUAULT, C.; SLAMA, G.; RIZKALLA, S. W. Dietary fish oil positively regulates plasma leptin and adiponectin levels in sucrose-fed, insulin-resistant rats. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 289, p. 286-294, 2005.

ROTHWELL, N. J.; STOCK, M. J. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. **Nature**, v. 281, p. 31-35, 1979.

ROWE, D. C.; MCGETTRICK, A. F.; LATZ, E.; MONKS, B. G.; GAY, N. J.; YAMAMOTO, M.; AKIRA, S.; O'NEIL, L. A.; FITZGERALD, K. A.; GOLENBOCK, D. T. The myristoylation of TRIF-related adaptor molecule is essential for Toll-like receptor 4 signal transduction. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, v. 103, p. 6299-6304, 2006.

RUZICKOVA, J.; ROSSMEISL, M.; PRAZAK, T.; FLACHS, P.; SPONAROVA, J.; VECK, M.; TVRZICKA, E.; BRYHN, M.; KOPECKY, J. Omega-3 PUFA of marine origin limit diet-induced obesity in mice by reducing cellularity of adipose tissue. **Lipids**, v.39, p. 1177-1185, 2004.

SAMPEY, B. P.; VANHOOSE, A. M.; WINFIELD, H. M.; FREEMERMAN, A. J.; MUEHKBAUER, M. J.; FUEGER, P. T.; NEWGARD, C. B.; MAKOWSKI, L. Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. **Obesity**, v. 19, p. 1109-1117, 2011.

SAMUEL, V. T.; SHULMAN, G. I. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. **Cell**, v. 148, p. 852-871, 2012.

SANTANIEMI, M.; UKKOLA, O.; MALO, E.; BLOIGU, R.; KESANIEMI, Y. A. Metabolic syndrome in the prediction of cardiovascular events: The potential additive role of hsCRP and adiponectin. **Eur. J. Prev. Cardiol.** 2013. [Epub ahead of print].

SAUTER, N. S.; SCHULTHESS, F. T.; GALASSO, R.; CASTELLANI, L. W.; MAEDLER, K. The antiinflammatory cytokine interleukin-1 receptor antagonist protects from high-fat diet-induced hyperglycemia. **Endocrinology**, v. 149, p. 2208-2218, 2008.

SCHAFFER, J. E. Lipotoxicity: when tissues overeat. **Curr. Opin. Lipidol.**, v. 14, p. 281-287, 2003.

SCHEMMELE, R.; MICKELSEN, O.; GILL, J. L. Dietary obesity in rats: Body weight and body fat accretion in seven strains of rats. **J. Nutr.**, v. 100, p. 1041-1048, 1970.

SCHENK, S.; SABERI, M.; OLEFSKY, J. M. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. **J. Clin. Invest.**, v. 118, p. 2992-3002, 2008.

SCHULZE, M. B.; MANSON, J. E.; LUDWIG, D. S.; COLDITZ, G. A.; STAMPFER, M. J.; WILLETT, W. C.; HU, F. B. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. **JAMA**, v. 292, p. 927-934, 2004.

SCHUSDZIARRA, V.; HAUSMANN, M.; WIEDEMANN, C.; HESS, J.; BARTH, C.; WAGENPFEIL, S.; ERDMANN, J. Successful weight loss and maintenance in everyday clinical practice with an individually tailored change of eating habits on the basis of food energy density. **Eur. J. Nutr.**, v. 50, p. 351-361, 2011.

SCHWINGSHACKL, L.; HOFFMANN, G. Long-term effects of low-fat diets either low or high in protein on cardiovascular and metabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis. **Nutr. J.**, v. 15, p. 12-48, 2013.

SEIMON, T.; TABAS, I. Mechanisms and consequences of macrophage apoptosis in atherosclerosis. **J. Lipid Res.**, v. 50, p. 382-387, 2009.

SENER, A.; ZHANG, Y.; BULUR, N.; LOUCHAMI, K.; MALAISSE, W. J.; CARPENTIER, Y. A. The metabolic syndrome of omega3-depleted rats. II. Body weight, adipose tissue mass and glycemic homeostasis. **Int. J. Mol. Med.**, v. 24, p. 125-129, 2009.

SERHAN, C. N.; HONG, S.; GRONERT, K.; COLGAN, S. P.; DEVCHAND, P. R.; MIRICK, G.; MOUSSIGNAC, R. L. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. **J. Exp. Med.**, v. 196, p. 1025-1037, 2002.

SHAW, O. M.; POOL, B.; DALBETH, N.; HARPER, J. L. The effect of diet-induced obesity on the inflammatory phenotype of non-adipose-resident macrophages in an in vivo model of gout. **Rheumatology**. 2014. [Epub ahead of print].

SHI, H.; KOKOEVA, M. V.; INOUE, K.; TZAMELI, I.; YIN, H.; FLIER, J. S. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. **J. Clin. Invest.**, v. 116, p. 3015-3025, 2006.

SILVEIRA, L. R.; FIAMONCINI, J.; HIRABARA, S. M.; PROCOPIO, J.; CAMBIAGHI, T. D.; PINHEIRO, C. H.; LOPES, L. R.; CURI, R. Updating the effects of fatty acids on skeletal muscle. **J. Cell Physiol.**, v. 217, p. 1-12, 2008.

SIMOPOULOS, A. P. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. **Biomed. Pharmacother.**, v. 60, p. 502-507, 2006.

SORISKY, A.; MOLGAT, A. S.; GAGNON, A. Macrophage-induced adipose tissue dysfunction and the preadipocyte: should I stay (and differentiate) or should I go? **Adv. Nutr.**, v. 4, p. 67-75, 2013.

SPRANGER, J.; KROKE, A.; MOHLIG, M.; HOFFMANN, K.; BERGMANN, M. M.; RISTOW, M.; BOEING, H.; PFEIFFER, A. F. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. **Diabetes**, v. 52, p. 812-817, 2003.

STEINBERG, D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. **Nat. Med.**, v. 8, p. 1211-1217, 2002.

STOCK, M. J. The role of brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. **Proc. Nutr. Soc.**, v. 48, p. 189-196, 1989.

STOVER, A. G.; DA SILVA CORREIA, J.; EVANS, J. T.; CLUFF, C. W.; ELLIOTT, M. W.; JEFFERY, E. W.; JOHNSON, D. A.; LACY, M. J.; BALDRIDGE, J. R.; PROBST, P.; ULEVITCH, R. J.; PERSING, D. H.; HERSHBERG, R. M. Structure-activity relationship of synthetic toll-like receptor 4 agonists. **J. Biol. Chem.**, v. 6, p. 4440-4449, 2004.

ST-PIERRE, A. C.; CANTIN, B.; MAURIÈGE, P.; BERGERON, J.; DAGENAIS, G. R.; DEPRÉS, J. P.; LAMARCHE, B. Insulin resistance syndrome, body mass index and the risk of ischemic heart disease. **CMAJ**, v. 172, p. 1301-1305, 2005.

STRANDBERG, L.; VERDRENGH, M.; ENGE, M.; ANDERSSON, N.; AMU, S.; ONNHEIM, K.; BENRICK, A.; BRISLERT, M.; BYLUND, J.; BOKAREWA, M.; NILSSON, S.; JANSSON, J. O. Mice chronically fed high-fat diet have increased mortality and disturbed immune response in sepsis. **Plos One**, v. 4, doi: 10.1371/journal.pone.0007605, 2009.

STULNIG, T. M.; HUBER, J.; LEITINGER, N.; IMRE, E. M.; ANGELISOVA, P.; NOWOTNY, P.; WALDHAUSL, W. Polyunsaturated eicosapentaenoic acid displaces

proteins from membrane rafts by altering raft lipid composition. **J. Biol. Chem.**, v. 276, p. 37335-37340, 2001.

SUGANAMI, T.; MIEDA, T.; ITOH, M.; SHIMODA, Y.; KAMEI, Y.; OGAWA, Y. Attenuation of obesity-induced adipose tissue inflammation in C3H/HeJ mice carrying a Toll-like receptor 4 mutation. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 354, p. 45-49, 2007.

SUTER, P. M. Carbohydrates and dietary fiber. **Handb. Exp. Pharmacol.**, v. 170, p. 231-261, 2005.

SZASZ, T.; BOMFIM, G. F.; WEBB, R. C. The influence of perivascular adipose tissue on vascular homeostasis. **Vasc. Health Risk Manag.**, v. 9, p. 105-116, 2013.

TAKAHASHI, Y.; IDE, T. Effects of soy protein and isoflavone on hepatic fatty acid synthesis and oxidation and mRNA expression of uncoupling proteins and peroxisome proliferator-activates receptor gamma in adipose tissue of rats. **J. Nutr. Biochem.**, v. 19, p. 682-693, 2008.

TAKEUCHI, O.; AKIRA, S. Pattern recognition receptors and inflammation. **Cell**, v. 140, p. 805-820, 2010.

TALUKDAR, S.; OH DA, Y.; BANDYOPADHYAY, G.; LI, D.; XU, J.; McNELIS, J.; LU, M.; LI, P.; YAN, Q.; ZHU, Y.; OFRECIO, J.; LIN, M.; BRENNER, M. B.; OLEFSKY, J. M. Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. **Nat. Med.**, v. 18, p. 1407-1412, 2012.

TCHERNOF, A.; DESPRÉS, J. P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. **Physiol. Rev.**, v. 93, p. 359-404, 2013.

THIES, F.; GARRY, J. M.; YAQOUB, P.; RERKASEM, K.; WILLIAMS, J.; SHEARMAN, C. P.; GALLAGHER, P. J.; CALDER, P. C.; GRIMBLE, R. F. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. **Lancet**, v. 361, p. 477-485, 2003.

TOWNSEND, K. L.; TSENG, Y. H. Brown fat fuel utilization and thermogenesis. **Trends Endocrinol. Metab.**, v. 25, p. 168-177, 2014.

TRIANTAFILOU, M.; MIYAKE, K.; GOLENBOCK, D. T.; TRIANTAFILOU, K. Mediators of innate immune recognition in lipid rafts and facilitate lipopolysaccharide-induced cell activation. **J. Cell Sci.**, v. 115, p. 2603-2611, 2002.

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

TURLEY, M. L.; SKEAFF, C. M.; MANN, J. I.; COX, B. The effect of a low-fat, high-carbohydrate diet on serum high density lipoprotein cholesterol and triglyceride. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v. 52, p. 728-732, 1998.

TURNER, N.; BRUCE, C. R.; BEALE, S. M.; HOEHN, K. L.; SO, T.; ROLPH, M. S.; COONEY, G. J. Excess lipid availability increases mitochondrial fatty acid oxidative capacity in muscle: evidence against a role for reduced fatty acid oxidation in lipid-induced insulin resistance in rodents. **Diabetes**, v. 56, p. 2085-2092, 2007.

UESHIMA, H.; STAMLER, J.; ELLIOTT, P.; CHAN, Q.; BROWN, I. J.; CARNETHON, M. R.; DAVIGLUS, M. L.; HE, K.; MOAG-STAHLEBERG, A.; RODRIGUEZ, B. L.; STEFFEN, L. M.; VAN HORN, L.; YARNELL, J.; ZHOU, B. Food omega-3 fatty acid intake of individuals (total, linolenic acid, long-chain) and their blood pressure: INTERMAP study. **Hypertension**, v. 50, p. 313-319, 2007.

UNGER, R. H. Lipotoxic diseases. **Annu. Rev. Med.**, v. 53, p. 319-336, 2002.

URSO, C.; HOPPS, E.; CAIMI, G. Adhesion molecules and diabetes mellitus. **Clin. Ter.**, v. 161, p. 17-24, 2010.

VE, T.; GAY, N. J.; MANSELL, A.; KOBE, B.; KELLIE, S. Adaptors in Toll-like receptor signalling and their potential as therapeutic targets. **Curr. Drug Targets**, v. 13, p. 1360-1374, 2012.

VIEIRA, V. J.; VALENTINE, R. J.; WILUND, K. R.; ANTAO, N.; BAYNARD, T.; WOODS, J. A. Effects of exercise and low-fat diet on adipose tissue inflammation and metabolic complications in obese mice. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 296, p. 1164-1171, 2009.

VIJAY-KUMAR, M.; AITKEN, J. D.; CARVALHO, F. A.; CULLENDER, T. C.; MWANGI, S.; SRINIVASAN, S.; SITARAMAN, S. V.; KNIGHT, R.; LEY, R. E.; GEWIRTZ, A. T. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. **Science**, v. 328, p. 228-231, 2010.

VIJAY-KUMAR, M.; AITKEN, J. D.; CARVALHO, F. A.; ZIEGLER, T. R.; GEWIRTZ, A. T.; GANJI, V. Loss of function mutation in toll-like receptor-4 does not offer protection against obesity and insulin resistance induced by a diet high in trans fat in mice. **J. Inflamm.**, v. 8, p. 1-14, 2011.

VILADOMIU, M.; HONTECILLAS, R.; YUAN, L.; LU, P.; BASSAGANYA-RIERA, J. Nutritional protective mechanisms against gut inflammation. **J. Nutr. Biochem.**, v. 24, p. 929-939, 2013.

VINOLO, M. A.; RODRIGUES, H. G.; FESTUCCIA, W. T.; CRISMA, A. R.; ALVES, V. S.; MARTINS, A.R.; AMARAL, C. L.; FIAMONCINI, J.; HIRABARA, S. M.; SATO, F. T.; FOCK, R. A.; MALHEIROS, G.; DOS SANTOS, M. F.; CURI, R. Tributyrin attenuates obesity-associated inflammation and insulin resistance in high-fat-fed mice. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 302, p. 272-282, 2012.

VIRTANEN, J. K.; MOZAFFARIAN, D.; CHIUVE, S. E.; RIMM, E. B. Fish consumption and risk of major chronic disease in men. **Am. J. Clin., Nutr.**, v. 88, p. 1618-1625, 2008.



VOLKOW, N. D.; FOWLER, J. S.; WANG, G. J.; SWANSON, J. M.; TELANG, F. Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. **Arch. Neurol.**, v. 64, p. 1575-1579, 2007.

VOLKOW, N. D.; WANG, G. J.; TOMASI, D.; BALER, R. D. Obesity and addiction: neurobiological overlaps. **Obes. Rev.**, v. 14, p. 2-18, 2013.

VOLPE, C. M.; NOGUEIRA-MACHADO, J. A. The dual role of free fatty acid signaling in inflammation and therapeutics. **Recent. Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.**, v. 7, p. 189-197, 2013.

VOZARAVA, B.; WEYER, C.; LINDSAY, R. S.; PRATLEY, R. E.; BOGARDUS, C.; TATARANNI, P. A. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 51, p. 455-461, 2002.

WANG, J. Consumption of added sugars and development of metabolic syndrome components among a sample of youth at risk of obesity. **Appl. Physiol. Nutr. Metab.**, v. 39, p.512-523, 2014.

WANG, C. H.; LEUNG, C. H.; LIU, S. C.; CHUNG, C. H. Safety and effectiveness of rosiglitazone in type 2 diabetes patients with nonalcoholic fatty liver disease. **J. Formos. Med. Assoc.**, v. 105, p. 743-752, 2006.

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, p. 815-825, 2011.

WANG, Q.; LIANG, X.; WANG, L.; LU, X.; HUANG, J.; CAO, J.; LI, H.; GU, D. Effect of omega-3 fatty acids supplementation function: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Atherosclerosis**. v. 221, p. 536-543, 2012.

WARNICK, R. J. **Handbook of lipoprotein testing**. Washington: AACC Press, 1997.

WEISBERG, S. P.; MCCANN, D.; DESAI, M.; ROSENBAUM, M.; LEIBEL, R. L.; FERRANTE, A. W. JR. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **J. Clin. Invest.**, v. 112, p. 1796-1808, 2003.

WEST, D. B.; BOOZER, C. N.; MOODY, D. L.; ATKINSON, R. L. Dietary obesity in nine inbred mouse strains. **Am. J. Physiol.**, v. 262, p. 1025-1032, 1992.

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, p. 3066-3073, 2010.

WHITING, D. R.; GUARIGUATA, L.; WEIL, C.; SHAW, J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 94, p. 311-321, 2011.

WINER, S.; WINER, D. A. The adaptive immune system as a fundamental regulator of adipose tissue inflammation and insulin resistance. **Immunol. Cell Biol.**, v. 90, p. 755-762, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global status report on noncommunicable diseases 2013. Genebra: WHO; 2013. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458_eng.pdf). Acessado em junho de 2014.

XU, H.; BARNES, G. T.; YANG, Q.; TAN, G.; YANG, D.; CHOU, C. J.; SOLE, J.; NICHOLS, A.; ROSS, J. S.; TARTAGLIA, L. A.; CHEN, H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. **J. Clin. Invest.**, v. 112, p. 1821-1830, 2003.

YAMAZAKI, R. K.; BRITO, G. A.; COELHO, I.; PEQUITTO, D. C.; YAMAGUCHI, A. A.; BORGHETTI, G.; SCHIESSEL, D. L.; KRYCZYK, M.; MACHADO, J.; ROCHA, R. E.; AIKAWA, J.; IAGHER, F.; NALIWAIKO, K.; TANHOFFER, R. A.; NUNES, E. A.; FERNANDES, L. C. Low fish oil intake improves insulin sensitivity, lipid profile and muscle metabolism on insulin resistant MSG-obese rats. **Lipids Health Dis.**, v.10, p. 66-80, 2011.

YAMAZAKI, Y.; KAKIZAKI, S.; TAKIZAWA, D.; ICHIKAWA, T.; SATO, K.; TAKAGI, H.; MORI, M. Interstrain differences in susceptibility to non-alcoholic steatohepatitis. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 23, p. 276-282, 2008.

YAQOOB, P.; SHAIKH, S. R. The nutritional and clinical significance of lipid rafts. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Meatb. Care**, v. 13, p. 156-166, 2010.

YASUTAKE, K.; KOHJIMA, M.; NAKASHIMA, M.; NAKAMUTA, M.; ENJOJI, M. Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease. **World J. Gastroenterol.**, v. 21, p. 1756-1767, 2014.

ZEYDA, M.; STAFFLER, G.; HOREJSI, V.; WALDHAUSL, W.; STULNIG, T. M. LAT displacement from lipid rafts as a molecular mechanism for the inhibition of T cell signaling by polyunsaturated fatty acids. **J. Biol. Chem.**, v. 277, p. 28418-28423, 2002.

ZHANG, H.; CUI, J., ZHANG, C. Emerging role of adipokines as mediators in atherosclerosis. **World J. Cardiol.**, v. 2, p. 370-376, 2010.

ZHANG, J.; WANG, C.; LI, L.; MAN, Q.; SONG, P.; MENG, L.; DU, Z. Y.; FROYLAND, L. Inclusion of Atlantic salmon in the Chinese diet reduces cardiovascular adult men. **Nutr. Res.**, v. 30, p. 447-454, 2010.