TIAGO EUGÊNIO OLIVEIRA DA SILVA

INGESTÃO DE DIETA HIPERLIPÍDICA RICA EM ÓLEO DE PEIXE
AUMENTA O GASTO ENERGÉTICO INDEPENDENTEMENTE DE
UCP1

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

São Paulo
2018

TIAGO EUGÊNIO OLIVEIRA DA SILVA

INGESTÃO DE DIETA HIPERLIPÍDICA RICA EM ÓLEO DE PEIXE
AUMENTA O GASTO ENERGÉTICO INDEPENDENTEMENTE DE
UCP1

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

Área de concentração: Fisiologia Humana

Orientador: Prof. Dr. William Tadeu Lara
Festuccia

Versão original

São Paulo
2018

RESUMO

SILVA, T.E.O. **Ingestão de dieta hiperlipídica rica em óleo de peixe aumenta o gasto energético independentemente de UCP1.** Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Introdução: Estudos realizados em nosso laboratório encontraram que o aumento do conteúdo corporal de ácidos graxos ômega 3 (N3) pela expressão da enzima dessaturase de *C. elegans* que converte ômega 6 em N3, protege camundongos do ganho de peso corporal e obesidade induzidos por dieta hiperlipídica. **Objetivo:** Investigar os efeitos da ingestão de dieta hiperlipídica rica em óleo de peixe no peso corporal, balanço energético, adiposidade, homeostase da glicose e composição lipídica dos tecidos adiposos inguinal (TAI) e marrom (TAM) de camundongos C57BL6/J selvagens e deficientes para a proteína desacopladora 1 (UCP1 KO). **Materiais e Métodos:** Protocolo 1- Camundongos C57BL6/J alimentados por 8 semanas com dieta normal (DN) contendo 10% de lipídeos oriundos do óleo de soja e banha de porco, dieta normal N3 (DNN3) contendo 10% de lipídeos oriundos do óleo de soja e óleo de peixe, dieta hiperlipídica (HFD) contendo 60% de lipídeos oriundos do óleo de soja e banha de porco e dieta hiperlipídica (HFDN3) contendo 60% de lipídeos oriundos do óleo de soja e óleo de peixe foram avaliados para o peso corporal, a eficiência energética, a ingestão alimentar, a calorimetria indireta, adiposidade, tolerância à glicose e à insulina, o consumo de oxigênio tecidual lipidôma dos tecidos adiposos inguinal (TAI) e marrom (TAM). Protocolo 2- Camundongos selvagens e UCP1 KO alimentados por 8 semanas com dieta HFD e HFDN3 foram avaliados para o peso corporal, a eficiência energética, a ingestão alimentar, a calorimetria indireta, a adiposidade, a tolerância à glicose, e o consumo de oxigênio tecidual. **Resultados:** Protocolo 1- Não houve diferenças significativas no ganho de peso, adiposidade, ingestão alimentar, consumo de oxigênio e tolerância à glicose entre camundongos C57BL6/J alimentados com as dietas DN e DNN3. Entretanto, camundongos alimentados com dieta HFDN3, apresentaram reduzido ganho de peso corporal, massa dos tecidos adiposos e eficiência energética quando comparados a camundongos alimentados com dieta HFD. Esses efeitos aconteceram na ausência de alterações significativas na ingestão alimentar medida tanto em gramas quanto em Kcal entre esses grupos. Corroborando a menor eficiência energética, camundongos C57BL6/J alimentados com dieta HFDN3 apresentaram maior consumo de oxigênio e similar atividade locomotora espontânea que camundongos alimentados com dieta HFD. Demonstramos que o consumo de oxigênio do TAI foi maior no grupo HFDN3 quando comparado ao grupo HFD. Por fim, análise lipidômica do TAI e TAM revelou alterações importantes na composição dos triacilgliceróis (TAG) desses tecidos, caracterizadas sobretudo por um enriquecimento de ácidos graxos altamente insaturados (HUFA) após ingestão de dieta HFDN3. Protocolo 2- Demonstramos que a dieta HFDN3 protege os camundongos UCP1 KO contra o ganho de peso corporal, aumenta o gasto energético e melhora a tolerância à glicose de maneira independente da UCP1. **Conclusão:** A substituição da banha de porco pelo óleo de peixe na dieta hiperlipídica aumenta o gasto energético de camundongos reduzindo o ganho de peso corporal e a adiposidade de maneira independente da UCP1. Digno de nota, o enriquecimento dos TAG com HUFA, pode ser um importante fenótipo para respostas observadas no balanço energético dos camundongos C57BL6/J no grupo HFDN3. Acreditamos, em parte, que uma alta mobilização dos HUFA para a beta-oxidação possa estar acontecendo em paralelo com a ativação de vias alternativas de gasto energético. Os mecanismos responsáveis por estas ações serão investigados futuramente.

Palavras-chave: Óleo de peixe. Ácidos graxos N3. Balanço energético. Gasto de energia. Obesidade. Tecido adiposo. Lipidômica.

INTRODUÇÃO

O crescimento econômico, a industrialização e a urbanização promoveram diversas mudanças no estilo de vida da população como o aumento do consumo de dietas com alto conteúdo calórico, gorduras saturadas e o sedentarismo (MALIK; WILLETT; HU, 2013), que estão diretamente associados ao aumento da prevalência atual da obesidade no mundo (MOUSSAVI; GAVINO; RECEVEUR, 2008). Estudos epidemiológicos destacam que a obesidade e o sobrepeso, são os principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e certos tipos de câncer (FINUCANE et al., 2011; MUNRO & GARG, 2013). Os mecanismos pelos quais o excesso de peso corporal está relacionado com a maior incidência destas doenças ainda não foram completamente elucidados, embora evidências indiquem que a inflamação crônica de baixa intensidade, um fenótipo frequentemente associado com a obesidade, possa ter um papel importante (CASAZZA et al., 2013)

Dados recentes sugerem que dietas ricas em ácidos graxos saturados promovem inflamação hipotalâmica caracterizada pelo aumento da produção local de mediadores pró-inflamatórios como o fator de necrose tumoral (TNF)- α e a interleucina (IL)-1 β . Como consequência, este processo inflamatório hipotalâmico pode resultar em resistência as ações anorexigênicas e termogênicas de importantes hormônios como leptina e insulina (BLOUET et al., 2009; DE SOUZA et al., 2005; JO et al., 2009; MARTÍNEZ DE MORENTIN et al., 2010; MILANSKI et al., 2009; MORTON & SCHWARTZ, 2006; TAKEDA & AKIRA, 2005), prejudicando assim a homeostase energética, ou seja, o equilíbrio entre a quantidade de calorias ingeridas/absorvidas e o gasto de energia, que a longo prazo determina o peso corporal (OLIVEIRA et al., 2015; SCHWARTZ et al., 2000; SILVA, V. R. R. et al., 2014; WILLIAMS & ELMQUIST, 2012).

O gasto energético total é composto por pelo menos três componentes: **1-** a taxa metabólica basal de repouso que representa a energia gasta na manutenção da homeostase, homeotermia, gradiente iônico, atividade cardiorrespiratória, entre outras; **2-** o efeito térmico dos alimentos que representa a energia gasta para digerir, absorver e estocar os nutrientes; e **3-** gasto energético associado a realização de trabalho e/ou atividade física. A contribuição de cada um destes componentes para o gasto energético total foi estimada em torno de 60%, 10% e 30%, respectivamente (SUMITHRAN & PROIETTO, 2013).

Uma das estratégias que tem sido investigada como alternativa para conter o crescimento exponencial da obesidade é o aumento do gasto energético pela ativação do processo de termogênese independente do tremor muscular. Mamíferos, inclusive

humanos adultos, possuem o tecido adiposo marrom (TAM), um tecido especializado que expressa uma proteína mitocondrial denominada proteína desacopladora 1 (UCP1), que quando ativada, libera energia proveniente da oxidação de substratos metabólicos como ácidos graxos e glicose na forma de calor. Especificamente, a ativação da UCP1 localizada na membrana mitocondrial interna dos adipócitos marrons por ácidos graxos oriundos da lipólise dos estoques intracelulares de triacilglicerol (TAG), desacopla o gradiente de prótons mitocondrial da síntese de ATP, dissipando energia na forma de calor (**Figura 1**).

Figura 1. Mecanismo de produção de calor pela proteína UCP1. Adaptado de Palou et al., 2004.

Além do maior número de mitocôndrias, o TAM é caracterizado por um padrão multilocular de distribuição das gotículas lipídicas, característica que o diferencia do tecido adiposo branco (TAB), que apresenta baixa quantidade de mitocôndrias e UCP1, alta capacidade de estoque energético na forma de triacilglicerol (TAG) e importante função endócrina pela síntese e secreção de várias adipocinas (SAELY, GEIGER & DREXEL, 2012; PIERCE, CAROBBIO & VIDAL-PUIG, 2014). De forma interessante, na década de 80 descobriu-se que roedores expostos ao frio ou tratados com agonistas beta-adrenérgico ou do receptor de ativação da proliferação peroxissomal gama (PPAR γ) apresentam aumento na expressão de UCP1 em alguns adipócitos brancos. Na época, foi

sugerido que adipócitos marrons infiltrados poderiam ser responsáveis pela expressão de UCP1 no TAB. Entretanto, recentemente foi identificado e caracterizado em roedores e humanos um terceiro tipo de adipócito denominado de “bege” que apresenta características mistas de adipócitos brancos e marrons, dependendo do estímulo vigente. Por exemplo, durante ingestão de dieta hiperlipídica, os adipócitos beges apresentam fenótipo clássico de adipócitos branco, caracterizado por gota unilocular de lipídeos e reduzido número de mitocôndrias. Em contraste, estímulo beta-adrenérgico promove biogênese mitocondrial, expressão de UCP1 e termogênese nos adipócitos beges, um fenômeno conhecido como *browning* (ISHIBASHI & SEALE, 2010; PETROVIC et al., 2010; YOUNG et al., 1984).

Estudos recentes utilizando tomografia por emissão de pósitrons demonstraram que humanos adultos também possuem quantidades relevantes de TAM com alta atividade metabólica, contudo, em regiões diferentes daquelas encontradas em roedores. Foi sugerido nestes estudos que humanos saudáveis possuem aproximadamente 50g de TAM, que quando estimulado pode aumentar em cerca de 20% o gasto energético diário (ROTWELL & STOCK, 1983; NEDERGAARD et al., 2007; CYPESS et al., 2009; van MARKEN LICHTENBELT et al., 2009; SEALE et al., 2013). Além disso, estudos demonstram uma importante contribuição do TAM na homeostase glicêmica e lipídica. Orava et al., 2011 observaram que adipócitos marrons de humanos apresentam maior captação de glicose comparados ao músculo esquelético quando estimulados pelo frio. A importância desse tecido no metabolismo dos lipídeos também é evidenciada. Durante exposição ao frio, o TAM, tanto de roedores quanto de humanos, aumenta a captação e a oxidação dos ácidos graxos. Esses efeitos são associados com redução da concentração plasmática de TAG (CANNON & NEDERGAARD, 2004; CYPESS et al., 2009; BARTELT et al., 2011). Além disso, foi observado que a administração de agonistas beta-adrenérgicos promove *browning* em adipócitos beges de humanos. Esse efeito está associado à aquisição do padrão de deposição de lipídeos multilocular, aumento no conteúdo da UCP1, na densidade mitocondrial e na capacidade respiratória mitocondrial desses adipócitos (SIDOSSIS et al., 2015).

O sistema nervoso simpático (SNS) é um importante regulador do TAM, pois controla tanto a termogênese pela ativação da lipólise, quanto também a proliferação e diferenciação de pré-adipócitos marrons em adipócitos marrons maduros, o conteúdo de mitocôndrias e UCP1 e assim a massa e a capacidade termogênica deste tecido (CANNON; NEDERGAARD, 2004). O SNS também participa ativamente no

recrutamento e ativação do processo de termogênese em adipócitos beges. O controle simpático destes processos se dá pela liberação de noradrenalina pela inervação tecidual que exerce suas ações via ativação de receptores beta-3 adrenérgicos nos adipócitos marrons e beges. Além do SNS, o hormônio tireoidiano T_3 (triiodotironina), produzido localmente pela enzima deiodinase do tipo 2, é um importante regulador da responsividade simpática, do conteúdo da UCP1 e da atividade termogênica do TAM (KAPTEIN; BEALE; CHAN, 2009; LEE et al., 2012). É importante ressaltar que além da termogênese independente do tremor muscular do TAM e adipócitos beges catalisada pela UCP1, os hormônios tireoidianos também aumentam a taxa metabólica basal e assim o gasto energético estimulando: **1-** a atividade da bomba Na^+/K^+ -ATPase, que consome ATP para manter o gradiente iônico celular de Na^+ e K^+ através do transporte deste íons contra seus gradientes de concentração (SILVA, J. E., 2006); **2-** a atividade de proteínas conhecidas como SERCAs 1 e 2 (Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Ca^{++} dependent ATPase) que transportam, contra seu gradiente de concentração, íons Ca^{++} do citoplasma para o retículo sarcoplasmático, processo este dependente da hidrólise de ATP (BARATA & DE MEIS, 2002; REIS et al., 2002; GAMU et al., 2014; LOPEZ, 2013; SIMONIDES et al., 2001) e **3-** ciclos fúteis que consistem na ativação simultânea de processos antagônicos como a síntese e a hidrólise de TAG, a glicólise/gliconeogênese, síntese e degradação proteica, entre outros (SILVA et al., 2006; UKROPEC et al., 2006; TAGLIAFERRO et al., 1990). A contribuição efetiva dos processos acima mencionados na determinação do gasto energético ainda não foi totalmente estabelecida.

Como mencionado acima, ao longo da evolução humana, ocorreram mudanças importantes no padrão nutricional da população que podem estar associadas a maior prevalência da obesidade. Uma destas mudanças está relacionada com a maior ingestão de ácidos graxos saturados e ácidos graxos do tipo ômega 6 (N6) e menor ingestão de ácidos graxos do tipo ômega 3 (N3), uma importante classe de ácidos graxos essenciais composta basicamente pelos ácidos α -linolênico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosahexaenoico (DHA) (CALDER et al., 2012; EATON & KONNER, 1985; GOLAY & BOBBIONI, 1997). Essa mudança no perfil de ácidos graxos da dieta, está diretamente relacionado à saúde metabólica, uma vez que a ingestão de ácidos graxos N3 está associada à melhora na tolerância à glicose e na homeostase lipídica (CALDER et al., 2012; SIMOPOULOS, 2016).

Neste sentido, estudos recentes do nosso laboratório encontraram que o aumento do conteúdo corporal de ácidos graxos N3 pela ingestão de dieta rica em óleo de peixe

(não mostrado) ou pelo aumento da produção endógena estimulada pela expressão da enzima *FAT-1*, uma *dessaturase* naturalmente encontrada em *C. elegans* que converte N6 em N3 (**Figura 2**), protege camundongos do ganho de peso e obesidade induzida pela ingestão de dieta hiperlipídica (BELCHIOR et al., 2015). Interessantemente, estas ações dos ácidos graxos N3 ocorreram na ausência de alterações significativas na ingestão alimentar, indicando um provável aumento do gasto energético como mecanismo responsável (**Figura 2**).

Figura 2. Ganho de peso (A), ingestão calórica (B) e eficiência energética (C) de camundongos do grupo Controle (CTL) e *FAT-1* tratados com dieta normal (DN) ou hiperlipídica (DH) por 8 semanas. Dados estão apresentados como média $\pm$ SEM (n= 4 a 5 camundongos/grupo). Letras diferentes indicam diferença estatística (p<0,05).

Corroborando o menor ganho de peso corporal e a menor eficiência energética, camundongos *FAT-1* tratados com dieta hiperlipídica apresentaram maior gasto energético evidenciado pelo maior consumo de oxigênio tanto no período claro como no período escuro quando comparado ao grupo controle (**Figura 3**). Os mecanismos pelos quais os ácidos graxos N3 promovem aumento do gasto energético não foram ainda elucidados.

Figura 3. Consumo de oxigênio de camundongos do grupo controle (CTL) e *FAT-1* tratados com dieta hiperlipídica (DH) por 8 semanas. Dados estão apresentados como

média (n= 4 camundongos/grupo). Diferenças estatísticas foram assinaladas com * (p<0,05).

No final da década de 90, um estudo observou que a ingestão de ácidos graxos N3 promoveu um aumento do número de mitocôndrias, mas não alterou o conteúdo de UCP1 em ratos (OUDART et al., 1997). Mais recentemente, Kim et al., 2016 observaram que os ácidos graxos N3 promovem aumento no gasto energético de camundongos através da ativação de receptores localizados no trato gastrointestinal denominados de *Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1 Channel* (TRPV-1). Esses receptores transmitem sinal via nervo vago para o sistema nervoso central promovendo ativação simpática para o TAM e um consequente aumento da termogênese. Segundo os autores supracitados, a ingestão de dieta rica em ácidos graxos N3 promove aumento do conteúdo de UCP1 no TAM e tecido adiposo inguinal (TAI, browning), da temperatura corporal, do consumo de oxigênio e do *turnover* de noradrenalina.

Corroborando os dados obtidos no nosso laboratório, estudos de BARGUT et al., 2016 encontraram que camundongos alimentados com dieta rica em N3 apresentam reduzido ganho de peso corporal e aumento no gasto energético. Esses efeitos foram associados à redução da massa do tecido adiposo, aumento no conteúdo proteico de PGC-1 α , PPAR α , PPAR β , PPAR γ , GLUT-4, UCP1 e nos níveis de mRNA do receptor beta-3 adrenérgico, CD36 e CPT1b no TAM. Nesse sentido, estudos *in vitro* encontraram que o tratamento de adipócitos obtidos de humanos com sobrepeso com ácidos graxos N3 reduziu a lipogênese *de novo*, a expressão de enzimas envolvidas na reesterificação dos ácidos graxos, e promoveu aumento no conteúdo de proteínas envolvidas no metabolismo oxidativo, na biogênese mitocondrial e na expressão gênica de marcadores termogênicos como UCP1, PRDM16 e CIDEA (LAIGLESIA et al., 2016).

Apesar das evidências apresentadas acima sugerindo que os ácidos graxos N3 aumentam o gasto energético em roedores, ainda não está claro se estas ações envolvem um possível aumento da termogênese independente do termo muscular catalisada pelo TAM e adipócitos beges. Neste sentido, o uso de camundongos geneticamente modificados com deleção da UCP1 (UCP1 KO) poderá permitir a melhor compreensão do processo de termogênese independente do tremor muscular para o gasto energético após tratamento com ácidos graxos N3. Já foi demonstrado, por exemplo, que camundongos UCP1 KO alimentados com dieta normolipídica ou hiperlipídica desenvolvem obesidade quando mantidos em termoneutralidade (30°C), corroborando a

importância da termogênese independente do tremor muscular induzida pela dieta na manutenção do peso corporal (FELDMANN et al., 2008). Foi demonstrado também que animais UCP1 KO se adaptam a reduções graduais de temperatura e sobrevivem ao frio crônico (4°C) indicando a existência de outros processos de produção de calor independentes da UCP1. Neste sentido, foi encontrado no TAI destes animais um aumento do consumo de oxigênio, da expressão gênica da desidrase tipo 2, SERCA2a, glicerol 3 fosfato desidrogenase mitocondrial, PGC1- α , CoxII, DNA mitocondrial e no conteúdo proteico do fosfolambam (componente regulatório da atividade das SERCAs). Essas respostas poderiam contribuir para o aumento do gasto de energia e com a produção de calor necessária para a sobrevivência destes animais quando submetidos ao frio (UKROPEC et al., 2006). A melhor compreensão dos mecanismos existentes de produção de calor em mamíferos pode auxiliar no desenvolvimento de estratégias para o aumento do gasto energético almejando a prevenção/tratamento da obesidade.

Um outro aspecto pouco explorado até o momento em roedores submetidos às diferentes dietas hiperlipídicas é a caracterização detalhada das alterações de composição lipídica do TAI e do TAM frente a estas dietas. Considerando-se especificamente o tecido adiposo existe um pequeno número de publicações que realizaram uma análise detalhada do lipidoma destes tecidos. Dentre estes estudos destacam-se os estudos de Hoene et al (2014), reportando o perfil lipídico do TAI e TAM em camundongos macho e fêmea, e de May et al. (2017) em camundongos submetidos ao esforço físico. Os resultados destes trabalhos demonstraram importantes diferenças entre os adipócitos branco e marrom principalmente em relação aos níveis de TAG e fosfolipídeos, respectivamente. Este tipo de caracterização é de suma importância para o tecido adiposo, tendo em vista que a incorporação celular de ácidos graxos provenientes da dieta pode influenciar tanto a composição de fosfolipídeos de membrana como a de TAG. Por exemplo, a maior geração de mediadores anti-inflamatórios nos tecidos adiposos durante a ingestão de dieta rica em ácidos graxos N3, e a consequente melhora na tolerância à glicose e na homeostase lipídica, parecem estar associadas à incorporação preferencial desses ácidos graxos nos fosfolipídeos de membrana (FLACHS 2006; CALDER, 2012). Além dos fosfolipídeos de membrana, a hidrólise dos estoques intracelulares de TAG pode ser considerada uma importante via de geração de ácidos graxos que servem como precursores para a formação destes mediadores (DICHLBERGER et al., 2014).

CONCLUSÃO

Demonstramos que a substituição da banha de porco pelo óleo de peixe na dieta aumenta o gasto de energia, protege contra o ganho de peso corporal induzido por dieta hiperlipídica e melhora da homeostase da glicose de camundongos. De forma interessante, nosso estudo é o primeiro a observar que esses efeitos foram independentes da UCP1 e que o perfil de ácidos graxos da dieta pode modificar a composição dos lipídeos de armazenamento e de membrana dos TAI e TAM. Acreditamos que o enriquecimento dos TAG com HUFA, pode ser importante para as respostas observadas no gasto de energia dos animais C57BL6/J alimentados com dieta HFDN3, em parte, pela alta mobilização dos HUFA para a beta-oxidação em paralelo com a ativação de vias alternativas de gasto energético. No momento, não podemos afirmar se esses efeitos se repetem nos animais selvagens e UCP1 KO. Os mecanismos responsáveis por estas ações serão investigados futuramente. Compreender como os ácidos graxos podem controlar o balanço energético poderá trazer novas contribuições para a prevenção e tratamento da obesidade.

REFERÊNCIAS

ANUNCIADO-KOZA, R.; UKROPEC, J.; KOZA, R. A.; KOZAK, L. P. Inactivation of UCP1 and the glycerol phosphate cycle synergistically increases energy expenditure to resist diet-induced obesity. **Journal of Biological Chemistry**, v. 283, n. 41, p. 27688–27697, 2008.

BARBER, E.; SINCLAIR, A. J.; CAMERON-SMITH, D. Comparative actions of omega-3 fatty acids on in-vitro lipid droplet formation. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 89, n. 5, p. 359–366, 2013.

BARGUT, T. C. L.; FRANTZ, E. D. C.; MANDARIM-DE-LACERDA, C. A.; AGUILA, M. B. Effects of a diet rich in n-3 polyunsaturated fatty acids on hepatic lipogenesis and beta-oxidation in mice. **Lipids**, v. 49, n. 5, p. 431–444, 2014.

BARGUT, T. C. L.; SILVA-E-SILVA, A. C. A. G.; SOUZA-MELLO, V.; MANDARIM-DE-LACERDA, C. A.; AGUILA, M. B. Mice fed fish oil diet and upregulation of brown adipose tissue thermogenic markers. **European Journal of Nutrition**, v. 55, n. 1, p. 159–169, 2016.

BARQUISSAU, V.; BEUZELIN, D.; PISANI, D. F.; BERANGER, G. E.; MAIRAL, A.; MONTAGNER, A.; ROUSSEL, B.; TAVERNIER, G.; MARQUES, M. A.; MORO, C.; GUILLOU, H.; AMRI, E. Z.; LANGIN, D. White-to-brite conversion in human adipocytes promotes metabolic reprogramming towards fatty acid anabolic and catabolic pathways. **Molecular Metabolism**, v. 5, n. 5, p. 352–365, 2016.

BARTELT, A.; BRUNS, O. T.; REIMER, R.; HOHENBERG, H.; ITTRICH, H.; PELDSCHUS, K.; KAUL, M. G.; TROMSDORF, U. I.; WELLER, H.; WAURISCH, C.; EYCHMÜLLER, A.; GORDTS, P. L. S. M.; RINNINGER, F.; BRUEGELMANN, K.; FREUND, B.; NIELSEN, P.; MERKEL, M.; HEEREN, J. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. **Nature Medicine**, v. 17, n. 2, p. 200–206, 2011.

BARTESAGHI, S.; HALLEN, S.; HUANG, L.; SVENSSON, P.-A.; MOMO, R. A.; WALLIN, S.; CARLSSON, E. K.; FORSLÖW, A.; SEALE, P.; PENG, X.-R. Thermogenic Activity of UCP1 in Human White Fat-Derived Beige Adipocytes. **Molecular Endocrinology**, v. 29, n. 1, p. 130–139, 2015.

BELCHIOR, T.; PASCHOAL, V. A.; MAGDALON, J.; CHIMIN, P.; FARIAS, T. M.; CHAVES-FILHO, A. B.; GORJÃO, R.; ST.-PIERRE, P.; MIYAMOTO, S.; KANG, J. X.; DESHAIES, Y.; MARETTE, A.; FESTUCCIA, W. Omega-3 fatty acids protect from diet-induced obesity, glucose intolerance, and adipose tissue inflammation through PPAR α -dependent and PPAR α -independent actions. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 59, n. 5, p. 957–967, 2015.

BLOUET, C.; JO, Y.-H.; LI, X.; SCHWARTZ, G. J. Mediobasal Hypothalamic Leucine Sensing Regulates Food Intake through Activation of a Hypothalamus-Brainstem Circuit. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 26, p. 8302–8311, 2009.

CALDER, P. C. P. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. **The Journal of nutrition**, v. 142, n. 3, p. 592S–599S, 2012.

CANNON, B.; NEDERGAARD, J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. **Physiological reviews**, v. 84, n. 1, p. 277–359, 2004.

CASAZZA, K.; FONTAINE, K. R.; ASTRUP, A.; BIRCH, L. L.; BROWN, A. W.; BOHAN BROWN, M. M.; DURANT, N.; DUTTON, G.; FOSTER, E. M.; HEYMSFIELD, S. B.; MCIVER, K.; MEHTA, T.; MENACHEMI, N.; NEWBY, P. K.; PATE, R.; ROLLS, B. J.; SEN, B.; SMITH, D. L.; THOMAS, D. M.; et al. Myths, presumptions, and facts about obesity. **The New England journal of medicine**, v. 368, n. 5, p. 446–54, 2013.

CASTRO, É.; SILVA, T. E. O.; FESTUCCIA, W. T. Critical review of beige adipocyte thermogenic activation and contribution to whole-body energy expenditure. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, v. 31, n. 2, p. 1–9, 2017.

CHECHI, K.; CARPENTIER, A. C.; RICHARD, D. Understanding the brown adipocyte as a contributor to energy homeostasis. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 24, n. 8, p. 408–420, 2013.

CHICCO, A. J.; SPARAGNA, G. C. Role of cardiolipin alterations in mitochondrial dysfunction and disease. **AJP: Cell Physiology**, v. 292, n. 1, p. C33–C44, 2006.

CONNER, W. E.; LIN, D. S.; COLVIS, C. Differential mobilization of fatty acids from adipose tissue. **Journal of lipid research**, v. 37, n. 2, p. 290–8, 1996.

CYPESS MD, PHD, MMSC, A. M.; LEHMAN MB, BS, S.; WILLIAMS MB, BS, PHD, G.; TAL PHD, I.; RODMAN MD, D.; GOLDFINE MD, A. B.; KUO MD, PHD, F. C.; PALMER MD, E. L.; TSENG PHD, Y.-H.; DORIA MD, PHD, MPH, A.; KOLODNY MD, G. M.; KAHN MD, C. R. Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. **The New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 15, p. 1509–1517, 2009.

DAANEN, H. A. M.; VAN MARKEN LICHTENBELT, W. D. Human whole body cold adaptation. **Temperature**, v. 3, n. 1, p. 104–118, 2016.

DE SOUZA, C. T.; ARAUJO, E. P.; BORDIN, S.; ASHIMINE, R.; ZOLLNER, R. L.; BOSCHERO, A. C.; SAAD, M. J. A.; VELLOSO, L. A. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. **Endocrinology**, v. 146, n. 10, p. 4192–4199, 2005.

DEROGIS, P. B. M. C.; FREITAS, F. P.; MARQUES, A. S. F.; CUNHA, D.; APPOLINÁRIO, P. P.; DE PAULA, F.; LOURENÇO, T. C.; MURGU, M.; DIMASCIO, P.; MEDEIROS, M. H. G.; MIYAMOTO, S. The Development of a Specific and Sensitive LC-MS-Based Method for the Detection and Quantification of Hydroperoxy- and Hydroxydocosaheptaenoic Acids as a Tool for Lipidomic Analysis. **PLoS ONE**, v. 8, n. 10, p. 1–13, 2013.

DICHLBERGER, A.; SCHLAGER, S.; MAANINKA, K.; SCHNEIDER, W. J.; KOVANEN, P. T. Adipose triglyceride lipase regulates eicosanoid production in activated human mast cells. **Journal of Lipid Research**, v. 55, n. 12, p. 2471–2478, 2014.

EATON, S. B.; KONNER, M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. **The New England journal of medicine**, v. 312, n. 5, p. 283–9, 1985.

EICHMANN, T. O.; KUMARI, M.; HAAS, J. T.; FARESE, R. V.; ZIMMERMANN, R.; LASS, A.; ZECHNER, R. Studies on the substrate and stereo/regioselectivity of adipose triglyceride lipase, hormone-sensitive lipase, and diacylglycerol-O- acyltransferases. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 49, p. 41446–41457, 2012.

ELDHO, N. V.; FELLER, S. E.; TRISTRAM-NAGLE, S.; POLOZOV, I. V.; GAWRISCH, K. Polyunsaturated docosaheptaenoic vs docosapentaenoic acid -

Differences in lipid matrix properties from the loss of one double bond. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 21, p. 6409–6421, 2003.

FAUST, I. M.; JOHNSON, P. R.; STERN, J. S.; HIRSCH, J. Diet-induced adipocyte number increase in adult rats: a new model of obesity. **The American journal of physiology**, v. 235, n. 3, p. E279–E286, 1978.

FELDMANN, H. M.; GOLOZOUBOVA, V.; CANNON, B.; NEDERGAARD, J. UCP1 Ablation Induces Obesity and Abolishes Diet-Induced Thermogenesis in Mice Exempt from Thermal Stress by Living at Thermoneutrality. **Cell Metabolism**, v. 9, n. 2, p. 203–209, 2009.

FELLER, S. E.; GAWRISCH, K. Properties of docosahexaenoic-acid-containing lipids and their influence on the function of rhodopsin. **Current Opinion in Structural Biology**, v. 15, n. 4, p. 416–422, 2005.

FELLER, S. E.; GAWRISCH, K.; MACKERELL, A. D. Polyunsaturated fatty acids in lipid bilayers: Intrinsic and environmental contributions to their unique physical properties. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 2, p. 318–326, 2002.

FINUCANE, M. M.; STEVENS, G. A.; COWAN, M. J.; DANAELI, G.; LIN, J. K.; PACIOREK, C. J.; SINGH, G. M.; GUTIERREZ, H. R.; LU, Y.; BAHALIM, A. N.; FARZADFAR, F.; RILEY, L. M.; EZZATI, M. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.7 million participants. **The Lancet**, v. 377, n. 9765, p. 557–567, 2011.

FJÆRE, E.; AUNE, U. L.; RØEN, K.; KEENAN, A. H.; MA, T.; BORKOWSKI, K.; KRISTENSEN, D. M.; NOVOTNY, G. W.; MANDRUP-POULSEN, T.; HUDSON, B. D.; MILLIGAN, G.; XI, Y.; NEWMAN, J. W.; HAJ, F. G.; LIASET, B.; KRISTIANSEN, K.; MADSENA, L. Indomethacin treatment prevents high fat diet-induced obesity and insulin resistance but not glucose intolerance in C57BL/6J mice. **Journal of Biological Chemistry**, v. 289, n. 23, p. 16032–16045, 2014.

FLACHS, P.; MOHAMED-ALI, V.; HORAKOVA, O.; ROSSMEISL, M.; HOSSEINZADEH-ATTAR, M. J.; HENSLER, M.; RUZICKOVA, J.; KOPECKY, J. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat

diet. **Diabetologia**, v. 49, n. 2, p. 394–397, 2006.

FLACHS, P.; RÜHL, R.; HENSLER, M.; JANOVSKA, P.; ZOUHAR, P.; KUS, V.; MACEK JILKOVA, Z.; PAPP, E.; KUDA, O.; SVOBODOVA, M.; ROSSMEISL, M.; TSENOV, G.; MOHAMED-ALI, V.; KOPECKY, J. Synergistic induction of lipid catabolism and anti-inflammatory lipids in white fat of dietary obese mice in response to calorie restriction and n-3 fatty acids. **Diabetologia**, v. 54, n. 10, p. 2626–2638, 2011.

FLECKENSTEIN-ELSEN, M.; DINNIES, D.; JELENIK, T.; RODEN, M.; ROMACHO, T.; ECKEL, J. Eicosapentaenoic acid and arachidonic acid differentially regulate adipogenesis, acquisition of a brite phenotype and mitochondrial function in primary human adipocytes. **Molecular nutrition & food research**, v. 60, n. 9, p. 2065–2075, 2016.

FORMAN, B. M.; TONTONOZ, P.; CHEN, J.; BRUN, R. P.; SPIEGELMAN, B. M.; EVANS, R. M. 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J₂ is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR γ . **Cell**, v. 83, n. 5, p. 803–812, 1995.

GALARRAGA, M.; CAMPIÓN, J.; MUÑOZ-BARRUTIA, A.; BOQUÉ, N.; MORENO, H.; MARTÍNEZ, J. A.; MILAGRO, F.; ORTIZ-DE-SOLÓRZANO, C. Adiposoft: automated software for the analysis of white adipose tissue cellularity in histological sections. **Journal of Lipid Research**, v. 53, n. 12, p. 2791–2796, 2012.

GARCÍA-RUIZ, E.; REYNÉS, B.; DÍAZ-RÚA, R.; CERESI, E.; OLIVER, P.; PALOU, A. The intake of high-fat diets induces the acquisition of brown adipocyte gene expression features in white adipose tissue. **International Journal of Obesity**, v. 39, n. 11, p. 1619–1629, 2015.

GAVINO, V. C.; GAVINO, G. R. Adipose hormone-sensitive lipase preferentially releases polyunsaturated fatty acids from triglycerides. **Lipids**, v. 27, n. 12, p. 950–954, 1992.

GHANDOUR, R. A.; COLSON, C.; GIROUD, M.; MAURER, S.; REKIMA, S.; AILHAUD, G. P.; KLINGENSPOR, M.; AMRI, E.; PISANI, D. F. Impact of dietary ω 3 polyunsaturated fatty acid supplementation on brown and brite adipocyte function. **Journal of Lipid Research**, p. jlr.M081091, 2018.

GONZALEZ-PERIZ, A.; HORRILLO, R.; FERRE, 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 ω -3 fatty acids: a role for resolvins and protectins. **The FASEB Journal**, v. 23, n. 6, p. 1946–1957, 2009.

GRANNEMAN, J. G.; BURNAZI, M.; ZHU, Z.; SCHWAMB, L. A. White adipose tissue contributes to UCP1-independent thermogenesis. **American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism**, v. 285, n. 6, p. E1230–E1236, 2003.

HALLIWELL, K. J.; FIELDING, B. A.; SAMRA, J. S.; HUMPHREYS, S. M.; FRAYN, K. N. Release of individual fatty acids from human adipose tissue in vivo after an overnight fast. **J.Lipid Res.**, v. 37, n. 0022–2275 SB–IM, p. 1842–1848, 1996.

HARMS, M.; SEALE, P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. **Nature medicine**, v. 19, n. 10, p. 1252–63, 2013.

HILL O., J. NIH Public Access. **Circulation**, v. 126, n. 1, p. 126–132, 2012.

HOENE, M.; LI, J.; HÄRING, H. U.; WEIGERT, C.; XU, G.; LEHMANN, R. The lipid profile of brown adipose tissue is sex-specific in mice. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1841, n. 10, p. 1563–1570, 2014.

HORVATH, S. E.; DAUM, G. Lipids of mitochondria. **Progress in Lipid Research**, v. 52, n. 4, p. 590–614, 2013.

IKEDA, K.; KANG, Q.; YONESHIO, T.; CAMPOREZ, J. P.; MAKI, H.; HOMMA, M.; SHINODA, K.; CHEN, Y.; LU, X.; MARETICH, P.; TAJIMA, K.; AJUWON, K. M.; SOGA, T.; KAJIMURA, S. UCP1-independent signaling involving SERCA2b-mediated calcium cycling regulates beige fat thermogenesis and systemic glucose homeostasis. **Nature Medicine**, v. 23, n. 12, p. 1454–1465, 2017.

ISHIBASHI, J.; SEALE, P. Beige Can Be Slimming. **Science**, v. 328, n. 5982, p. 1113–1114, 2010.

JANOVSKA, P.; FLACHS, P.; KAZDOVA, L.; KOPECKY, J. Anti-obesity effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids in mice fed high-fat diet is independent of cold-induced

thermogenesis. **Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca**, v. 62, n. 2, p. 153–161, 2013.

JO, Y.-H.; SU, Y.; GUTIERREZ-JUAREZ, R.; CHUA, S. Oleic Acid Directly Regulates POMC Neuron Excitability in the Hypothalamus. **Journal of Neurophysiology**, v. 101, n. 5, p. 2305–2316, 10 dez. 2008.

KAPTEIN, E. M.; BEALE, E.; CHAN, L. S. Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: A systematic review. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n. 10, p. 3663–3675, 2009.

KAZAK, L.; CHOUCANI, E. T.; JEDRYCHOWSKI, M. P.; ERICKSON, B. K.; SHINODA, K.; COHEN, P.; VETRIVELAN, R.; LU, G. Z.; LAZNIK-BOGOSLAVSKI, D.; HASENFUSS, S. C.; KAJIMURA, S.; GYGI, S. P.; SPIEGELMAN, B. M. A Creatine-Driven Substrate Cycle Enhances Energy Expenditure and Thermogenesis in Beige Fat. **Cell**, v. 163, n. 3, p. 643–655, 2015.

KAZAK, L.; CHOUCANI, E. T.; STAVROVSKAYA, I. G.; LU, G. Z.; JEDRYCHOWSKI, M. P.; EGAN, D. F.; KUMARI, M.; KONG, X.; ERICKSON, B. K.; SZPYT, J.; ROSEN, E. D.; MURPHY, M. P.; KRISTAL, B. S.; GYGI, S. P.; SPIEGELMAN, B. M. UCP1 deficiency causes brown fat respiratory chain depletion and sensitizes mitochondria to calcium overload-induced dysfunction. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 114, n. 30, p. 7981–7986, 2017.

KEIPERT, S.; JASTROCH, M. Brite/beige fat and UCP1 - Is it thermogenesis? **Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics**, v. 1837, n. 7, p. 1075–1082, 2014.

KIM, M.; GOTO, T.; YU, R.; UCHIDA, K.; TOMINAGA, M.; KANO, Y.; TAKAHASHI, N.; KAWADA, T. Fish oil intake induces UCP1 upregulation in brown and white adipose tissue via the sympathetic nervous system. **Scientific Reports**, v. 5, n. April, p. 18013, 2015.

LAIGLESIA, L. M.; LORENTE-CEBRIÁN, S.; PRIETO-HONTORIA, P. L.; FERNÁNDEZ-GALILEA, M.; RIBEIRO, S. M. R.; SÁINZ, N.; MARTÍNEZ, J. A.; MORENO-ALIAGA, M. J. Eicosapentaenoic acid promotes mitochondrial biogenesis and beige-like features in subcutaneous adipocytes from overweight subjects. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 37, p. 76–82, 2016.

LEE, J.-Y.; TAKAHASHI, N.; YASUBUCHI, M.; KIM, Y.-I.; HASHIZAKI, H.; KIM, M.-J.; SAKAMOTO, T.; GOTO, T.; KAWADA, T. Triiodothyronine induces UCP-1 expression and mitochondrial biogenesis in human adipocytes. **American journal of physiology. Cell physiology**, v. 302, n. 2, p. C463-72, 2012.

LENG, S.; WINTER, T.; AUKEMA, H. M. Dietary linoleic acid and sex effects on oxylipin profiles in rat kidney, liver and serum differ from their effects on polyunsaturated fatty acids. **Journal of Lipid Research**, v. 58, n. 8, p. 1702–1712, 2017.

LOPEZ, M. Central control of metabolism by thyroid hormone. **83rd Annual meeting of the american thyroid association**, v. 2013, 2013.

LUMENG, C. N.; DELPROPOSTO, J. B.; WESTCOTT, D. J.; SALTIEL, A. R. Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes. **Diabetes**, v. 57, n. 12, p. 3239–3246, 2008.

MALIK, V. S.; WILLETT, W. C.; HU, F. B. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. **Nature reviews. Endocrinology**, v. 9, n. 1, p. 13–27, 2013.

MANUSCRIPT, A. Beige can be slimming. v. 328, n. 5982, p. 1113–1114, 2010.

MARTÍNEZ DE MORENTIN, P. B.; VARELA, L.; FERNØ, J.; NOGUEIRAS, R.; DIÉGUEZ, C.; LÓPEZ, M. Hypothalamic lipotoxicity and the metabolic syndrome. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1801, n. 3, p. 350–361, mar. 2010.

MAY, F. J.; BAER, L. A.; LEHNIG, A. C.; SO, K.; CHEN, E. Y.; GAO, F.; NARAIN, N. R.; GUSHCHINA, L.; ROSE, A.; DOSEFF, A. I.; KIEBISH, M. A.; GOODYEAR, L. J.; STANFORD, K. I. Lipidomic Adaptations in White and Brown Adipose Tissue in Response to Exercise Demonstrate Molecular Species-Specific Remodeling. **Cell Reports**, v. 18, n. 6, p. 1558–1572, 2017.

MILANSKI, M.; DEGASPERI, G.; COOPE, A.; MORARI, J.; DENIS, R.; CINTRA, D. E.; TSUKUMO, D. M. L.; ANHE, G.; AMARAL, M. E.; TAKAHASHI, H. K.; CURI, R.; OLIVEIRA, H. C.; CARVALHEIRA, J. B. C.; BORDIN, S.; SAAD, M. J.; VELLOSO, L. A. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly

through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 29, n. 2, p. 359–370, 2009.

MORRISON, S. F.; MADDEN, C. J.; TUPONE, D. Central neural regulation of brown adipose tissue thermogenesis and energy expenditure. **Cell Metabolism**, v. 19, n. 5, p. 741–756, 2014.

MORTON, G.; SCHWARTZ, M. Central nervous system control of food intake and body weight. **Nature Reviews**, v. 443, n. 7109, p. 289–95, 2006.

MOUSSAVI, N.; GAVINO, V.; RECEVEUR, O. Could the Quality of Dietary Fat, and Not Just Its Quantity, Be Related to Risk of Obesity? **Obesity (Silver Spring)**, v. 16, n. 1, p. 7–15, 2008.

MUNRO, I. A.; GARG, M. L. Dietary supplementation with long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and weight loss in obese adults. **Obesity research & clinical practice**, v. 7, n. 3, p. e173-81, 2013.

NEDERGAARD, J.; BENGTSSON, T.; CANNON, B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. **American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism**, v. 293, p. 444–452, 2007.

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

OH, D. Y.; TALUKDAR, S.; BAE, E. J.; IMAMURA, T.; MORINAGA, H.; FAN, W. Q.; LI, P.; LU, W. J.; WATKINS, S. M.; OLEFSKY, J. M. GPR120 Is an Omega-3 Fatty Acid Receptor Mediating Potent Anti-inflammatory and Insulin-Sensitizing Effects. **Cell**, v. 142, n. 5, p. 687–698, 2010.

OH, D. Y.; WALENTA, E. Omega-3 fatty acids and FFAR4. **Frontiers in Endocrinology**, v. 5, n. JUL, p. 2–6, 2014.

OLIVEIRA, V.; MARINHO, R.; VITORINO, D.; SANTOS, G. A.; MORAES, J. C.; DRAGANO, N.; SARTORI-CINTRA, A.; PEREIRA, L.; CATHARINO, R. R.; DA SILVA, A. S. R.; ROPELLE, E. R.; PAULI, J. R.; DE SOUZA, C. T.; VELLOSO, L. A.; CINTRA, D. E. Diets containing α -linolenic (ω 3) or oleic (ω 9) fatty acids rescues obese mice from insulin resistance. **Endocrinology**, v. 156, n. 11, p. 4033–4046, 2015a.

OLIVEIRA, V.; MARINHO, R.; VITORINO, D.; SANTOS, G. A.; MORAES, J. C.; DRAGANO, N.; SARTORI-CINTRA, A.; PEREIRA, L.; CATHARINO, R. R.; DA SILVA, A. S. R.; ROPELLE, E. R.; PAULI, J. R.; DE SOUZA, C. T.; VELLOSO, L. A.; CINTRA, D. E. Diets containing α -linolenic (ω 3) or oleic (ω 9) fatty acids rescues obese mice from insulin resistance. **Endocrinology**, v. 156, n. 11, p. 4033–4046, 2015b.

LOUDART, H.; GROSCOLAS, R.; CALGARI, C.; NIBBELINK, M.; LERAY, C.; LE MAHO, Y.; MALAN, A. Brown fat thermogenesis in rats fed high-fat diets enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids. **International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 21, n. 11, p. 955–62, 1997.

OUELLET, V.; LABBÉ, S. M.; BLONDIN, D. P.; PHOENIX, S.; GUÉRIN, B.; HAMAN, F.; TURCOTTE, E. E.; RICHARD, D.; CARPENTIER, A. C. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during cold exposure in humans. **Journal of clinical investigation**, v. 122, n. 2, p. 545, 2012.

PÆRREGAARD, S. I.; AGERHOLM, M.; SERUP, A. K.; MA, T.; KIENS, B.; MADSEN, L.; KRISTIANSEN, K.; JENSEN, B. A. H. FFAR4 (GPR120) Signaling Is Not Required for Anti-Inflammatory and Insulin-Sensitizing Effects of Omega-3 Fatty Acids. **Mediators of inflammation**, v. 2016, p. 1536047, 2016.

PARADIES, G.; PARADIES, V.; DE BENEDICTIS, V.; RUGGIERO, F. M.; PETROSILLO, G. Functional role of cardiolipin in mitochondrial bioenergetics. **Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics**, v. 1837, n. 4, p. 408–417, 2014.

PARRISH, C. C.; PATHY, D. A.; ANGEL, A. Dietary Fish Oils Limit Adipose Tissue Hypertrophy in Rats. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 39, n. 3, p. 217–219, 1990.

PEIRCE, V.; CAROBBIO, S.; VIDAL-PUIG, A. The different shades of fat. **Nature**, v.

510, n. 7503, p. 76–83, 2014.

PETROVIC, N.; WALDEN, T. B.; SHABALINA, I. G.; TIMMONS, J. A.; CANNON, B.; NEDERGAARD, J. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. **Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 10, p. 7153–7164, 2010.

PISANI, D. F.; GHANDOUR, R. A.; BERANGER, G. E.; LE FAUDER, P.; CHAMBARD, J. C.; GIROUD, M.; VEGIOPOULOS, A.; DJEDAINI, M.; BERTRAND-MICHEL, J.; TAUC, M.; HERZIG, S.; LANGIN, D.; AILHAUD, G.; DURANTON, C.; AMRI, E. Z. The ω 6-fatty acid, arachidonic acid, regulates the conversion of white to brite adipocyte through a prostaglandin/calcium mediated pathway. **Molecular Metabolism**, v. 3, n. 9, p. 834–847, 2014.

RABINOVICH, A. L.; RIPATTI, P. O. On the conformational, physical properties and functions of polyunsaturated acyl chains. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)/Lipids and Lipid Metabolism**, v. 1085, n. 1, p. 53–62, 1991.

RACLOT, T. Selective mobilization of fatty acids from adipose tissue triacylglycerols. **Progress in Lipid Research**, v. 42, n. 4, p. 257–288, 2003.

RACLOT, T.; GROSCOLAS, R. Differential mobilization of white adipose tissue fatty acids according to chain length, unsaturation, and positional isomerism. **Journal of lipid research**, v. 34, n. 9, p. 1515–26, 1993.

RACLOT, T.; HOLM, C.; LANGIN, D. Fatty acid specificity of hormone-sensitive lipase. Implication in the selective hydrolysis of triacylglycerols. **J Lipid Res**, v. 42, n. 12, p. 2049–2057, 2001.

ROTHWELL, N.; STOCK, M. Luxuskonsumption, dietinduced thermogenesis and brown fat: the case in favour. **Clin. Sci. (Lond)**, v. 64, p. 19–23, 1983.

SADURSKIS, A.; DICKER, A.; CANNON, B.; NEDERGAARD, J. Polyunsaturated fatty acids recruit brown adipose tissue: increased UCP content and NST capacity. **The American journal of physiology**, v. 269, n. 2 Pt 1, p. E351–E360, 1995.

SAELY, C. H.; GEIGER, K.; DREXEL, H. Brown versus white adipose tissue: A mini-review. **Gerontology**, v. 58, n. 1, p. 15–23, 2011.

SAITO, M. Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. **Diabetes and Metabolism Journal**, v. 37, n. 1, p. 22–29, 2013.

SCHLAME, M.; RUA, D.; GREENBERG, M. L. The biosynthesis and functional role of cardiolipin. **Progress in Lipid Research**, v. 39, n. 3, p. 257–288, 2000.

SCHWARTZ, M. W.; WOODS, S. C.; PORTE, D.; SEELEY, R. J.; BASKIN, D. G. Central nervous system control of food intake. **Nature**, v. 404, n. 6778, p. 661–671, 2000.

SHABALINA, I.; PETROVIC, N.; DEJONG, J. A.; KALINOVICH, A.; CANNON, B.; NEDERGAARD, J. UCP1 in Brite/Beige adipose tissue mitochondria is functionally thermogenic. **Cell Reports**, v. 5, n. 5, p. 1196–1203, 2013.

SHU, L.; HOO, R. L. C.; WU, X.; PAN, Y.; LEE, I. P. C.; CHEONG, L. Y.; BORNSTEIN, S. R.; RONG, X.; GUO, J.; XU, A. A-FABP mediates adaptive thermogenesis by promoting intracellular activation of thyroid hormones in brown adipocytes. **Nature Communications**, v. 8, p. 1–16, 2017.

SIDOSSIS, L. S.; PORTER, C.; SARAF, M. K.; BØRSHEIM, E.; RADHAKRISHNAN, R. S.; CHAO, T.; ALI, A.; CHONDRONIKOLA, M.; MLCAR, R.; FINNERTY, C. C.; HAWKINS, H. K.; TOLIVER-KINSKY, T.; HERNDON, D. N. Browning of Subcutaneous White Adipose Tissue in Humans after Severe Adrenergic Stress. **Cell Metabolism**, v. 22, n. 2, p. 219–227, 2015.

SILVA, J. E. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. **Physiological reviews**, v. 86, n. 2, p. 435–464, 2006.

SILVA, V. R. R.; MICHELETTI, T. O.; PIMENTEL, G. D.; KATASHIMA, C. K.; LENHARE, L.; MORARI, J.; MENDES, M. C. S.; RAZOLLI, D. S.; ROCHA, G. Z.; DE SOUZA, C. T.; RYU, D.; PRADA, P. O.; VELLOSO, L. A.; CARVALHEIRA, J. B. C.; PAULI, J. R.; CINTRA, D. E.; ROPELLE, E. R. Hypothalamic S1P/S1PR1 axis controls energy homeostasis. **Nature communications**, v. 5, n. May, p. 4859, 2014.

SIMONIDES, W. S.; THELEN, M. H. M.; VAN DER LINDEN, C. G.; MULLER, A.;

VAN HARDEVELD, C. Mechanism of thyroid-hormone regulated expression of the SERCA genes in skeletal muscle: Implications for thermogenesis. **Bioscience Reports**, v. 21, n. 2, p. 139–154, 2001.

SIMOPOULOS, A. P. An increase in the Omega-6/Omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. **Nutrients**, v. 8, n. 3, p. 1–17, 2016.

SPITE, M.; CLÀRIA, J.; SERHAN, C. N. Resolvins, specialized proresolving lipid mediators, and their potential roles in metabolic diseases. **Cell Metabolism**, v. 19, n. 1, p. 21–36, 2014.

SPRECHER, H. Metabolism of highly unsaturated n-3 and n-6 fatty acids. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1486, n. 2–3, p. 219–231, 2000.

SUMITHRAN, P.; PROIETTO, J. The defence of body weight: a physiological basis for weight regain after weight loss. **Clinical science (London, England : 1979)**, v. 124, n. 4, p. 231–41, 2013.

TAKEDA, K.; AKIRA, S. Toll-like receptors in innate immunity. **International Immunology**, v. 17, n. 1, p. 1–14, 2005.

UKROPEC, J.; ANUNCIADO, R. P.; RAVUSSIN, Y.; HULVER, M. W.; KOZAK, L. P. UCP1-independent thermogenesis in white adipose tissue of cold-acclimated Ucp1-/- mice. **Journal of Biological Chemistry**, v. 281, n. 42, p. 31894–31908, 2006.

VALENTINE, R. C.; VALENTINE, D. L. Omega-3 fatty acids in cellular membranes: A unified concept. **Progress in Lipid Research**, v. 43, n. 5, p. 383–402, 2004.

VAN MARKEN LICHTENBELT, W. D.; VANHOMMERIG, J. W.; SMULDERS, N. M.; DROSSAERTS, J. M. A. F. L.; KEMERINK, G. J.; BOUVY, N. D.; SCHRAUWEN, P.; TEULE, G. J. J. Cold-Activated Brown Adipose Tissue in Healthy Men. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 15, p. 1500–1508, 2009.

WAHLI, W.; MICHALIK, L. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 23, n. 7, p. 351–363, 2012.

WHITE, P. J.; ST-PIERRE, P.; CHARBONNEAU, A.; MITCHELL, P. L.; ST-AMAND,

E.; MARCOTTE, B.; MARETTE, A. Protectin DX alleviates insulin resistance by activating a myokine-liver glucoregulatory axis. **Nature Medicine**, v. 20, n. 6, p. 664–669, 2014.

WILLIAMS, K. W.; ELMQUIST, J. K. From neuroanatomy to behavior: central integration of peripheral signals regulating feeding behavior. **Nature Neuroscience**, v. 15, n. 10, p. 1350–1355, 2012.

YONESHIRO, T.; AITA, S.; MATSUSHITA, M.; KAMEYA, T.; NAKADA, K.; KAWAI, Y.; SAITO, M. Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men. **Obesity**, v. 19, n. 1, p. 13–16, 2011.