

**MARCELO PARADISO MARINOVIC**

**INVESTIGAÇÃO DA FUNÇÃO HEPÁTICA DE CAMUNDONGOS  
NOCAUTE PARA ADIPONECTINA INDUZIDOS A OBESIDADE POR  
DIETA HIPERLIPÍDICA E SUPLEMENTADOS COM CHÁ VERDE**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo para a obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Farmacologia

Orientadora: Profa Dra Alice Cristina Rodrigues

Coorientadora: Profa Dra Rosemari Otton

Versão original

**São Paulo  
2020**

**RESUMO**

---

MARINOVIC, M.P. **Investigação da função hepática de camundongos nocaute para adiponectina induzidos a obesidade por dieta hiperlipídica e suplementados com chá verde. 2020. 115p.**Tese(Doutorado em Farmacologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

A obesidade está envolvida com o desenvolvimento de diversas comorbidades, dentre elas a doença gordurosa hepática não alcoólica (NAFLD). Tal condição está associada com a redução dos níveis séricos de adiponectina, reduzindo assim a sinalização hepática, principalmente via AdipoR2, e como consequência, redução de vias oxidativas dependentes de PPAR $\alpha$ . O tratamento com chá verde (GT, do inglês *green tea*) está envolvido com o aumento de adiponectina circulante e melhora da esteatose hepática. Nosso objetivo foi investigar se a melhora da NAFLD induzida pelo tratamento com GT depende da ação da adiponectina. Utilizamos nesse estudo camundongos machos (selvagens) e nocautes para adiponectina (AdipoKO) que receberam alimentação e água *ad libitum* por um período total de 20 semanas, sendo 8 semanas iniciais de indução de obesidade e 12 semanas com a suplementação com o extrato de GT. Na última semana de experimentação os animais foram submetidos ao teste de tolerância à glicose e tolerância a insulina, seguido da avaliação do gasto energético por calorimetria indireta. Após o período de experimentação, os animais foram eutanasiados e o fígado retirado para posteriores análises das rotas metabólicas por meio de expressão gênica (RT-PCR) e proteica (*Western Blotting*). Os animais AdipoKO tratados com GT apresentaram maior peso corporal e dos depósitos adiposos, associado a uma diminuição no gasto energético, assim como hiperinsulinemia em relação aos selvagens. Nesses animais houve uma piora na esteatose hepática, além do aumento na maquinaria lipogênica hepática. Observamos também que houve uma redução no *output* de glicose e na beta oxidação hepática, indicando que a presença da adiponectina é importante para os efeitos do GT. Adicionalmente, as catequinas do GT atuam sob a lipogênese e a beta oxidação de forma dependente de PPAR $\alpha$ , e, em particular, as catequinas EGC e EC podem ligar diretamente no PPAR $\alpha$ . Podemos concluir que os efeitos do GT são dependentes de adiponectina e também envolvem o PPAR $\alpha$ .

**Palavras-Chave:** Chá Verde. Catequinas. Esteatose. Obesidade. Metabolismo.

**ABSTRACT**

---

MARINOVIC, M.P. **Investigation of hepatic function of knockout mice for adiponectin induced obesity by hyperlipid diet and supplemented with green tea. 2020. 115 p.Ph. D. these** (Department of Pharmacology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Obesity is involved with the development of several comorbidities including non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). This condition is associated with a reduction in serum adiponectin levels, thus reducing liver signaling, mainly via AdipoR2, and, as a consequence reduction of PPAR $\alpha$ -dependent oxidative pathways. The treatment with green tea (GT) is involved with the increase of circulating levels of this adipokine and improvement of liver steatosis. Our objective was to investigate if the improvement of NAFLD induced by treatment with green tea was dependent of adiponectin. In this study, we used male mice (wild-type) and knockout animals for adiponectin (AdipoKO) that received food and water ad libitum for a total period of 20 weeks, with an initial 8 weeks of obesity induction and 12 weeks with supplementation with GT extract. In the last week of experimentation, the animals were submitted to a glucose tolerance and insulin intolerance test, followed by an evaluation of energy expenditure by indirect calorimetry. After the experimentation period, the animals were euthanized and the liver removed for further analysis of the metabolic routes by means of gene expression (RT-PCR) and protein (Western Blotting). AdipoKO animals treated with GT had higher body weight and fat deposits, associated with a decrease in energy expenditure, as well as hyperinsulinemia. Regarding the liver of these animals, we can observe a worsening in hepatic steatosis accompanied by an increase in the levels of triglycerides and hepatic cholesterol, in addition to an increase in the hepatic lipogenic machinery. We also observed that there was a reduction in glucose output and hepatic beta oxidation, indicating that the presence of adiponectin is important for the effects of GT. In addition, GT catechins act on lipogenesis and beta oxidation in a PPAR $\alpha$ -dependent manner and particularly that the catechins EGC and EC can directly activate PPAR $\alpha$ . We can conclude that the effects of GT are dependent on adiponectin and also on PPAR $\alpha$ .

**Keywords:** Green tea. Catechins. Steatosis. Obesity. Metabolism

---

## 1.0. INTRODUÇÃO

### 1.1. Compostos naturais e chá verde

Compostos naturais representam qualquer substância retirada de fonte vegetal e/ou animal (Newman e Cragg, 2016) que apresentam propriedades benéficas à saúde humana, além de possuir um valor nutricional básico, o que significa que muitos destes compostos podem ser considerados como nutracêuticos (Rochlani *et al.*, 2017).

Os compostos naturais têm sido utilizados em diversas condições devido a sua ampla gama de efeitos benéficos. Dentre estes efeitos, destacam-se a modulação da proteína ATP sintase (Gibellini *et al.*, 2015), diminuição na produção de espécies reativas de oxigênio (Gibellini *et al.*, 2015), ação anti-inflamatória por ação sobre enzimas como a ciclooxigenase (COX) e a lipoxigenase (LOX), além de inibição da transcrição do fator de transcrição NFκB (nuclear factor kappa B) (Koeberle e Werz, 2014), dentre outros efeitos.

Adicionalmente diversos compostos naturais tem apresentado importantes ações metabólicas como: (1) aumento nos níveis de adiponectina e diminuição dos níveis de leptina plasmática (Rochlani *et al.*, 2017), (2) melhora da sensibilidade à insulina (Padiya *et al.*, 2011), (3) melhora do perfil glicêmico e lipídico plasmático (Ziegenfuss *et al.*, 2006), (4) diminuição da lipogênese (Yang *et al.*, 2012), (5) diminuição da atividade de glicosidases (Bhat *et al.*, 2011) e (6) diminuição da adipogênese (Leihner *et al.*, 2016), entre outros.

As plantas representam uma fonte importante de compostos naturais. Estes compostos podem em alguns casos, não serem importantes para o metabolismo da planta, mas exercem importantes ações sobre os mecanismos de defesa desempenhando atividade antimicrobiana (Ncube *et al.*, 2008) e antioxidante por exemplo (Rates, 2001; Samuelsson e Bohlin, 2017).

A escolha, de se estudar um determinado composto natural deve ser embasada nas características químicas, conteúdo disponível para prospecção, toxicidade e efeitos adversos. Uma das estratégias mais comuns para se iniciar os estudos sobre um determinado composto é conhecer sua aplicação *in natura* em diferentes condições de culturas celulares (Dixon, 2001; Samuelsson e Bohlin, 2017).

O estudo e o desenvolvimento de fármacos a partir de drogas encontradas em plantas têm sido alvo de diversos estudos (Dixon, 2001; Rates, 2001; Samuelsson e Bohlin, 2017). No entanto, o isolamento de determinado composto em meio a um extrato qualquer pode representar um alto custo financeiro e ambiental, visto que, em muitos casos é necessário utilizar grandes quantidades de matéria bruta para se extrair pequenas quantidades do composto ativo (Dixon, 2001; Rates, 2001; Samuelsson e Bohlin, 2017). Diante disto é viável, ao invés de se isolar determinada substância, utilizar o próprio extrato na sua forma bruta e investigar suas funções fisiológicas.

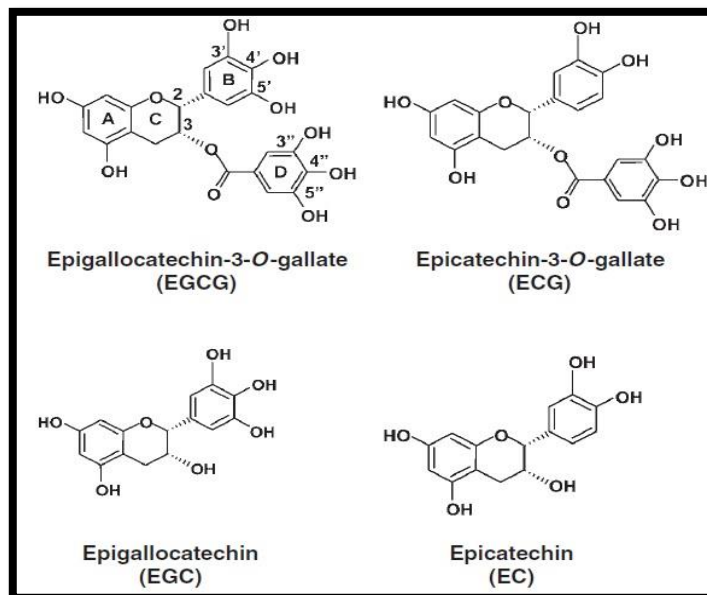
O chá verde (no inglês *green tea* - GT) produzido a partir da planta *Camelia sinensis* é uma bebida amplamente utilizada no mundo há milhares de anos, principalmente em países orientais (Tomata *et al.*, 2016; Zhao *et al.*, 2017). O GT apresenta diversas atividades biológicas como: a diminuição dos níveis de leptina sérica, inibição da formação de tromboxano, redução da agregação plaquetária, redução da pressão arterial, supressão do metabolismo dos lipídios como diminuição do LDL colesterol e aumento do HDL colesterol, diminuição do ganho peso além da inibição da esteatose (Mukhtar e Ahmad, 2000; Skrzydlewska *et al.*, 2002; Yokozawa *et al.*, 2002; Crespy e Williamson, 2004; Henning *et al.*, 2004; Negishi *et al.*, 2004; Cheng, 2006).

No entanto os efeitos biológicos mais bem estudados do GT são a atividade antioxidante (Delwing-Dal Magro *et al.*, 2016; Gerolis *et al.*, 2017) e anti-inflamatória (Li *et al.*, 2017), sendo que estes efeitos têm sido fortemente relacionados com a presença de grandes quantidades de compostos conhecidos como catequinas (Marinovic *et al.*, 2015).

As catequinas são classificadas como polifenóis e estão incluídas na subclasse de flavan-3-ols (Moser *et al.*, 2014; Watrelot *et al.*, 2016). As quatro principais catequinas encontradas no GT são epicatequina (EC), epicatequina 3-galato (ECG), epigallocatequina (EGC) e epigallocatequina 3-galato (EGCG), sendo a EGCG a mais estudada e mais abundante (Figura 1) (Cooper *et al.*, 1994; Negishi *et al.*, 2004).

---

**Figura 1:** Estrutura química das catequinas.



Adaptado de Negishi, H., J. W. Xu, et al. (2004). "Black and green tea polyphenols attenuate blood pressure increases in stroke-prone spontaneously hypertensive rats." *J Nutr* **134**(1): 38-42.

Uma vez dentro das células, estes compostos, podem atuar em diversas vias, modulando desta forma o processo inflamatório. Segundo (Singh *et al.*, 2010), a EGCG pode interagir com a via das MAP quinases, atuando na inibição da fosforilação da Janus Kinase (JNK), sem apresentar efeitos sobre a proteína de 38 kDa (p38) e a quinase de resposta extracelular (ERK). No entanto, a ação sobre a JNK já é suficiente para a diminuição do AP1, um fator de transcrição envolvido com a expressão de agentes pró-inflamatórios.

Durante a obesidade há o desenvolvimento de uma condição conhecida como inflamação crônica de baixo grau, que é caracterizada pelo aumento nos níveis circulantes de citocinas pro-inflamatórias apesar de não haver os sinais clássicos desta resposta (Mraz e Haluzik, 2014; Bleau *et al.*, 2015; Cooke *et al.*, 2016). A inflamação crônica de baixo grau é um dos principais responsáveis pelo surgimento de resistência à insulina e desenvolvimento da síndrome metabólica (Ding *et al.*, 2015).

O desenvolvimento da síndrome metabólica tem sido inversamente relacionado com os níveis plasmáticos de adiponectina (Nigro *et al.*, 2014; Balsan *et*

*al.*, 2015; Ohashi *et al.*, 2015), uma adipocina com conhecida atividade antioxidante (Neumeier *et al.*, 2006; Liu *et al.*, 2015) e anti-inflamatória (Wang *et al.*, 2016; Boursereau *et al.*, 2017). Por outro lado, estudos demonstram que o tratamento com GT é capaz de aumentar os níveis circulantes de adiponectina tanto em camundongos (Otton *et al.*, 2018) como em ratos (Rocha *et al.*, 2016) expostos a diferentes tipos de dieta hiperlipídica e hipercalórica, respectivamente.

Adicionalmente estudos do grupo da pesquisadora Rosemari Otton, co-orientadora neste projeto, indicam, que apesar de não ter sido observado inflamação hepática, por meio da realização do escore de NAS (Brunt *et al.*, 2011) após 20 semanas de dieta hiperlipídica, foi possível correlacionar a redução nos níveis de adiponectina com o aumento nos marcadores inflamatórios circulantes como, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina1 beta (IL1- $\beta$ ), interleucina6 (IL-6) e a proteína ativadora de macrófagos 1 (MCP-1) (Otton *et al.*, 2018).

Por outro lado o tratamento com GT restabeleceu os níveis de adiponectina, reduzindo o ganho de peso, melhorando a sensibilidade a insulina e a inflamação crônica de baixo grau (Otton *et al.*, 2018).

Outros estudos realizados com GT nos últimos anos vêm propondo diversos mecanismos de ação para a redução do ganho de peso (Rains *et al.*, 2011). Uma das hipóteses propostas é o aumento do gasto energético através da inibição da enzima Catecol-O-metiltransferase (COMT) responsável pela degradação da norepinefrina. Outra possibilidade envolve a ação do GT sobre o coeficiente respiratório, induzindo uma maior oxidação de gordura por indivíduos que ingeriram 350mg de GT/dia (Dulloo *et al.*, 1999; Boschmann e Thielecke, 2007; Hursel *et al.*, 2011). Foi observado também recentemente, que as catequinas do GT atuam de forma dependente do receptor adrenérgico  $\beta$ -3, na indução de vias de gasto energético no tecido adiposo marrom (TAM) (Sousa-Filho *et al.*, 2020).

Uma terceira possibilidade é a capacidade do GT em reduzir a absorção de certos nutrientes, por meio da ação das catequinas sobre a  $\alpha$ -amilase e a  $\alpha$ -glicosidase, responsáveis por quebrar moléculas de carboidrato a fim de facilitar a absorção de glicose. Quando estas enzimas estão inibidas a absorção deste nutriente é diminuída favorecendo o processo de perda de peso (Rains *et al.*, 2011).

Por fim, tem sido sugerido que a suplementação com GT, modula o perfil energético hepático, induzindo vias oxidativas, aumentando a produção de ATP (Friedman, 2007; Maki *et al.*, 2009). Este efeito resulta na indução de sinais

---

enviados ao sistema nervoso central (SNC) pelo nervo vago, que sinalizam a redução do apetite (Friedman, 2007; Maki *et al.*, 2009). Assim, quando há uma redução na oxidação de gordura hepática, isto poderia estar relacionado com a redução nos níveis de ATP, reduzindo a transmissão de sinal ao SNC e o aumento de apetite (Rains *et al.*, 2011).

A abrangente produção científica acerca de possíveis mecanismos de ação antiobesidade do GT, juntamente com o crescimento epidemiológico da obesidade (Who, 2017), aumenta o interesse da aplicação do GT na obesidade e suas complicações como a resistência à insulina e a esteatose hepática, condições que juntas representam a síndrome metabólica.

## **1.2. Considerações gerais sobre obesidade**

A obesidade é definida como um acúmulo anormal ou excessivo de gordura capaz de causar danos à saúde (Rothberg e Halter, 2015). Estudos sugerem que a principal causa do desenvolvimento desta condição é o desbalanço entre a ingestão e o gasto calórico, situação em que a primeira supera a segunda, resultando em um acúmulo de gordura sob a forma de triglicerídeos no tecido adiposo –TA (Johnson *et al.*, 2016).

A localização da deposição de gordura corporal na obesidade pode ser diferenciada como central e periférica. A obesidade central (caracterizada por um aumento no depósito visceral) está correlacionada com o aumento do risco de se desenvolver complicações como Diabetes Melitus tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares (Ahmad *et al.*, 2016; Kuwabara *et al.*, 2017). Já a obesidade periférica (caracterizada por um aumento na massa do tecido subcutâneo) relaciona-se com a melhora da sensibilidade à insulina e menores riscos de se desenvolver complicações cardiovasculares, comparado a obesidade central (Misra *et al.*, 1997; Snijder *et al.*, 2003).

Diante disto, estudos observacionais têm demonstrado que a obesidade abdominal, especialmente no que se refere ao aumento da massa do TA visceral (St-Pierre *et al.*, 2002), juntamente com o acúmulo de gordura hepática (esteatose) (Naukkarinen *et al.*, 2014), são os dois principais preditores dos distúrbios cardiometabólicos e do desenvolvimento de DM2 (Bogl *et al.*, 2016).

A principal função do TA é o estoque de energia sob a forma de triglicerídeos (TG) realizado durante o período prandial. Em condições de jejum, o TG é liberado

---



na forma de ácidos graxos livres (AGL) e glicerol, por meio da ação de hormônios como o glucagon e a noradrenalina (Vazquez-Vela *et al.*, 2008). Muitos estudos demonstram que a exposição a uma dieta hiperlipídica tanto em ratos (8 semanas) (Chien *et al.*, 2016) como em camundongos (12 semanas) (Ding *et al.*, 2016) são capazes de induzir um quadro de obesidade evidenciado pelo aumento dos depósitos adiposos, acompanhado por alterações nos genes lipogênicos e lipolíticos principalmente no fígado (Ding *et al.*, 2016). Estudos têm demonstrado também que uma dieta hipercalórica (Rocha *et al.*, 2016; Nam *et al.*, 2018) provoca alterações nas vias de lipogênese e lipólise, resultando em um aumento nos depósitos adiposos, principalmente, o depósito visceral.

Além da capacidade já bem descrita do TA, de estocar e liberar substratos energéticos para outros tecidos (Cryer e Jones, 1979), nos últimos anos vêm se dando muita atenção a capacidade do TA em secretar inúmeras adipocinas, substâncias que podem ser hormônios, citocinas ou peptídeos com diversas funções biológicas (Meister, 2000; Morrison e Farmer, 2000; Fasshauer e Blüher, 2015; Arner *et al.*, 2018). Por estas razões, podemos dizer que o TA possui uma importante influência nos processos fisiológicos como, por exemplo: (1) controle do perfil lipídico sistêmico e (2) participação na homeostase energética devido ao controle hormonal (Vazquez-Vela *et al.*, 2008).

Entre as diversas adipocinas produzidas pelo tecido adiposo destacam-se a adiponectina, leptina, resistina, visfatina, quemerina entre outras. Estas moléculas podem atuar em diversos mecanismos regulatórios assim como patológicos dependendo das características fenotípicas e genotípicas do TA (Zorena *et al.*, 2020). Altos níveis plasmáticos de leptina estão diretamente relacionados com: (1) o aumento da massa e do tamanho dos adipócitos (Zorena *et al.*, 2020), (2) a produção de espécies reativas de oxigênio por células imunes como macrófagos e células natural killers (Hsu *et al.*, 2015), (3) aumento dos níveis séricos de lipídios (Zorena *et al.*, 2020), (4) inibição do apetite (Zorena *et al.*, 2020), (5) arteriosclerose (Morioka *et al.*, 2014), (6) neuropatia entre outros efeitos.

Outros exemplos de adipocinas envolvidas com as complicações da obesidade são a resistina e a visfatina. A resistina produzida principalmente por células inflamatórias periféricas, tem sido relacionado com o surgimento de distúrbios vasculares, inflamatórios e como indutor de DM2 (Reilly *et al.*, 2005). A visfatina, por sua vez, atua em pré adipócitos estimulando sua diferenciação e

---

induzindo respostas vasculares como a vasodilatação via produção de óxido nítrico (NO) e inflamação via produção de TNF- $\alpha$  (Gulcelik *et al.*, 2009).

Por outro lado a adiponectina está inversamente relacionada com o tamanho dos adipócitos e é bem descrita por apresentar efeitos anti-inflamatórios e indutores de vias oxidativas no próprio tecido adiposo como no fígado de forma dependente de FGF-21 e PPAR $\alpha$  (Zorena *et al.*, 2020).

Tem se observado que a suplementação de compostos bioativos, como, por exemplo, a curcumina (Ding *et al.*, 2016), o GT (Rocha *et al.*, 2016) e a EGCG (Chien *et al.*, 2016), em modelos animais de obesidade, resultou na modulação de um importante fator de transcrição para os adipócitos, o PPAR $\alpha$  e o PPAR $\gamma$ , além do aumento nos níveis de adiponectina.

### **1.3. PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptor) e Obesidade**

Os denominados PPARs são parte de uma superfamília de fatores de transcrição nucleares. Nesta classe, existem três isoformas, descritas como PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  e PPAR $\gamma$ , expressas pelos genes NR1C1, NR1C2 e NR1C3, respectivamente (Dubois *et al.*, 2017). Tais receptores apresentam distribuição, sensibilidade e vias de regulação e atividade metabólica distintos. São em sua maioria ativados por ligantes endógenos como os AG e seus derivados, além de alguns agonistas sintéticos (Dubois *et al.*, 2017). Em geral os agonistas interagem com o domínio de ligação causando ao fator de transcrição uma mudança conformacional seguido de uma heterodimerização com o RXR (Retinoid X receptor), e, por fim a ligação com o elemento responsivo ao PPAR (PPRE) (Dubois *et al.*, 2017; Gross *et al.*, 2017a).

Como mencionado acima, os PPARs podem ser ativados por: (1) AG, oriundos de lipídios provenientes da dieta, lipólise do tecido adiposo e pela produção hepática (processo conhecido como *de novo* lipogênese) e (2) agonistas sintéticos como a classe dos fibratos e das tiazolidinonas (TZDs) que podem ativar de forma seletiva ou inespecífica um ou mais subtipos de PPAR (Dubois *et al.*, 2017).

O PPAR $\alpha$ , é uma isoforma altamente expressa no fígado onde sua ativação regula a expressão de genes envolvidos no metabolismo de lipídios e de lipoproteínas durante fases de transição nutricional. Por exemplo, durante o jejum, o

---

PPAR $\alpha$  induz vias de captação e de transporte mitocondrial de AG (Pawlak *et al.*, 2015; Dubois *et al.*, 2017).

Durante a obesidade, a ativação do PPAR $\alpha$  suprime a resposta inflamatória, através da diminuição da hipertrofia de adipócitos e pela direta regulação de genes inflamatórios. Foi demonstrado que animais PPAR $^{-/-}$  suplementados com dieta hiperlipídica apresentaram maiores níveis de marcadores inflamatórios e aumento na massa de tecido adiposo e tecido estromal (Tsuchida *et al.*, 2005; Jernås *et al.*, 2006; Stienstra *et al.*, 2007).

O PPAR $\delta$ , também expresso em hepatócitos, assim como em células de Kupffer e células estreladas, possui um papel importante na inflamação e na fibrose hepática (Vega *et al.*, 2003; Group, 2010; Sengupta *et al.*, 2010). Tem sido mostrado que a ativação do PPAR $\delta$  no tecido adiposo causa uma redução na expansão do tecido e a redução de marcadores inflamatórios, em animais induzidos a obesidade, por estimular vias de oxidação hepática (Wang *et al.*, 2003).

Ao contrário aos PPAR $\alpha$  e PPAR $\delta$  que atuam induzindo vias de oxidação, o PPAR $\gamma$  atua, durante a obesidade, através de múltiplos mecanismos que resultam na melhora da sensibilidade à insulina e da utilização de glicose pelo fígado e outros tecidos periféricos (Dubois *et al.*, 2017). Estes efeitos podem ocorrer através da: (1) interferência na via de sinalização do NF $\kappa$ B e na diferenciação de macrófagos melhorando o perfil inflamatório do tecido adiposo (Okuno *et al.*, 1998; Ricote *et al.*, 1998; Lehrke e Lazar, 2005) e (2) pelo aumento da expansividade do TA captando uma maior quantidade de lipídios e diminuindo assim acúmulos ectópicos em tecidos como fígado e músculo esqueléticos. Este mecanismo resulta também da capacidade da sinalização de PPAR $\gamma$  induzindo um aumento da produção de adiponectina pelos adipócitos (Schadinger *et al.*, 2005; Yang *et al.*, 2006).

#### **1.4. Adiponectina e obesidade**

A adiponectina é uma proteína de 247 aminoácidos, estruturalmente formada por um domínio globular composto por 135 aminoácidos, uma porção mutável formada por colágeno e composta de 65 aminoácidos, uma sequência N-terminal sinal e um domínio variável (Ghadge *et al.*, 2018).

A adiponectina foi inicialmente identificada por quatro grupos de pesquisa, que utilizando diferentes métodos de identificação, designaram diferentes nomes

---

para a mesma molécula. Em 1995 Scherer e Lodish, associaram a adiponectina com a diferenciação de células 3T3 (linhagem de adipócitos brancos) e a nomearam de proteína de adipócitos relacionado ao complemento (ACRP30) (Scherer *et al.*, 1995). No ano seguinte, Spiegelman e colaboradores demonstraram a expressão específica desta no TA, e a chamaram de proteína AdipoQ (Hu *et al.*, 1996).

No ano seguinte, houve a identificação da expressão de uma proteína em humanos que mantinha 83% de similaridade com a adiponectina de camundongos, sendo assim, recebeu o nome de transcrito genético 1 mais abundante em adipócitos (apM1) (Maeda *et al.*, 1996). E por fim, neste mesmo ano, Tomita e colaboradores, descreveram os níveis plasmáticos de adiponectina, chamando-a de proteína ligante de gelatina 28 (GBP28) (Nakano *et al.*, 1996).

Posteriormente em 1998, foi definido a estrutura globular da adiponectina e três a quatro anos depois, foi demonstrada pela primeira vez suas atividades fisiológicas que estavam relacionadas com ações anti-inflamatórias (Scherer e Lodish, 1999).

Em 2003 foram identificados os receptores de adiponectina, que passaram a ser conhecidos como AdipoR1 e AdipoR2. Cerca de 5 anos depois (2008), foi identificado parte do processo de síntese e maturação desta proteína, que envolve a ação de duas chaperonas, conhecidas como ERp44 e ERO1, importantes para o dobramento da adiponectina (Wang e Scherer, 2016).

Posteriormente entre 2010 a 2016, foi desvendada a estrutura dos receptores de adiponectina e também demonstrado a atividade ceramidase desta adipocina. Esta atividade biológica é extremamente importante para o fígado, uma vez que, as ceramidas estão relacionadas com o desenvolvimento da esteohepatite por induzir processos como o estresse oxidativo, a inflamação, a resistência à insulina e a apoptose de hepatócitos (Wang e Scherer, 2016).

Por fim, em 2017, foi demonstrado que tal adipocina pode ser produzida por outros tipos celulares como osteoblastos, células do parênquima hepático, miócitos, células endoteliais entre outras (Achari e Jain, 2017).

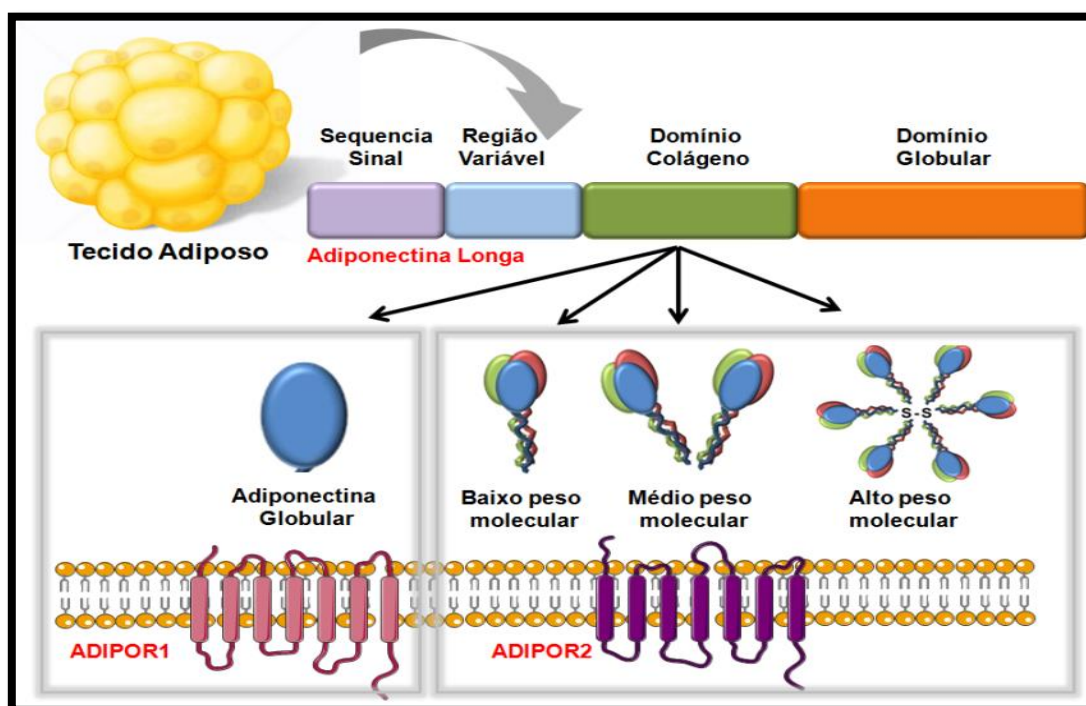
Nos dias de hoje conhecemos duas estruturas diferentes da adiponectina: (1) a forma longa (sendo adicionalmente subdividida em de baixo, médio e de alto peso molecular) e (2) globular, que sofre clivagem na sua porção colágena e resulta na separação da estrutura globular (Figura 2) (Fruebis *et al.*, 2001). As diferentes isoformas apresentam também diferentes efeitos biológicos. A adiponectina globular

---

é capaz de estimular a  $\beta$ -oxidação no músculo esquelético, enquanto que a adiponectina “longa”, que não passa por clivagem, atua diminuindo a produção de glicose hepática (Berg *et al.*, 2001; Fruebis *et al.*, 2001).

Seus efeitos pleiotrópicos têm sido reportados por meio de sua interação com o AdipoR1 e o AdipoR2 (Ghadge *et al.*, 2018). O AdipoR1 é mais expresso no músculo esquelético e é responsável por ativar a proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) (Ghadge *et al.*, 2018). O AdipoR2, predominantemente expresso no fígado, é responsável por regular o metabolismo lipídico e glicêmico, além do estresse oxidativo e processos inflamatórios (Kadowaki *et al.*, 2006; Ghadge *et al.*, 2018). Além de possuírem sítios e alvos diferentes, estes receptores possuem afinidades diferentes (Ghadge *et al.*, 2018). Por exemplo, o receptor AdipoR1 possui alta afinidade à adiponectina globular, e fraca afinidade à adiponectina longa, por outro lado o AdipoR2 apresenta sensibilidade inversa respondendo melhor à adiponectina longa que a globular (Figura 2) (Ghadge *et al.*, 2018).

**Figura 2:** Representação estrutural das isoformas da adiponectina e sua seletividade para determinados receptores.



Adaptado de Fruebis *et al.*, 2001 e Ghadge *et al.*, 2018.

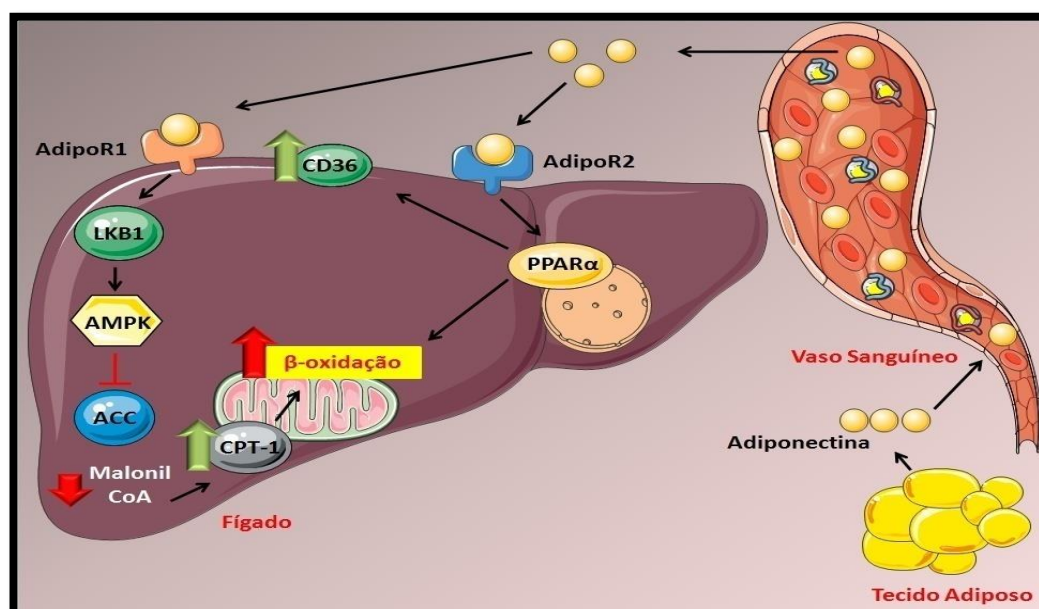
No fígado, a ação da adiponectina via seus receptores hepáticos pode induzir a redução da lipogênese e o aumento da beta oxidação por dois mecanismos

distintos. O primeiro deles envolve a sensibilização do receptor AdipoR1, ativando a serina-treonina quinase 11 (STK11) também conhecida como LKB1 (Boudeau *et al.*, 2003), responsável pela fosforilação da proteína quinase ativada por 5'AMP (AMPK) (Hardie e Pan, 2002).

Depois de ativada, a AMPK fosforila e inibe a enzima acetil CoA carboxilase (ACC), reduzindo a formação de malonil CoA, responsável pela inibição da *Carnitine palmitoyl transferase 1*(CPT-1), o que leva ao aumento da beta oxidação (Hardie e Pan, 2002) (Figura 3). A ativação de AdipoR1 também pode regular a capacidade do fígado em estocar gordura sob a forma de TG, pela diminuição da expressão do fator de transcrição SREBP1c, responsável pela regulação das enzimas lipogênicas hepáticas (Zietz *et al.*, 2003).

O segundo mecanismo envolve a sensibilização do receptor AdipoR2, que é responsável por aumentar a atividade de PPAR $\alpha$  (Yamauchi *et al.*, 2003; Neumeier *et al.*, 2005). O PPAR $\alpha$  induz a maior captação de ácidos graxos pelo fígado pela translocação do transportador de ácidos graxos FAT/CD36, assim como uma maior atividade da CPT-1 estimulando a beta oxidação, prevenindo desta forma o estoque de TG (Figura 3) (Wierzbicki *et al.*, 2009).

**Figura 3:** Efeitos da adiponectina sobre as vias metabólicas hepáticas.



Adaptado de Buechler, C., J. Wanninger, et al. (2011). "Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases." *World J Gastroenterol*17(23): 2801-2811.

Como podemos observar, a adiponectina é uma importante indutora das rotas metabólicas hepáticas, porém ela não é expressa no fígado, e sim no tecido adiposo subcutâneo principalmente (Fisher *et al.*, 2002; Lihn *et al.*, 2004). Adicionalmente, estas sua concentração podem aumentar de 50 a 100 vezes durante a diferenciação de adipócitos, o que a caracteriza como um importante marcador de adipócitos maduros (Lihn *et al.*, 2005).

Este aumento, segundo alguns autores, pode ser induzido pelo aumento na expressão de PPAR $\gamma$  no TA funcionando como um mecanismo de proteção contra a obesidade (Phillips *et al.*, 2008; Liu e Liu, 2009; Shiomi *et al.*, 2015). Esta relação foi sugerida mostrando que o tratamento com tiazolidinadionas (TZDs), um agonista de PPAR $\gamma$ , está relacionado com maiores níveis de adiponectina (Adamia *et al.*, 2007). No entanto, o mesmo perfil não foi observado durante o tratamento com outros hipoglicemiantes orais (Adamia *et al.*, 2007), como a metformina que pode atuar sob o receptor de insulina (IR), assim como aumentar os níveis circulantes de GLP-1 (*glucagon like peptide 1*) (Viollet *et al.*, 2012), e as sulfoniluréias, que estimulam a secreção de insulina por bloquear os canais de potássio sensíveis ao ATP (Ashcroft, 1996).

Por outro lado, os níveis plasmáticos de adiponectina estão significativamente diminuídos e seus receptores estão menos expressos em indivíduos obesos comparado a sujeitos magros (Kadowaki *et al.*, 2006). Adicionalmente existe uma correlação inversa entre os níveis de adiponectina com a circunferência abdominal (Isomaa *et al.*, 2001; Orchard *et al.*, 2003; Ghadge *et al.*, 2018) e com o índice de massa corpórea (IMC), tanto em humanos como em animais (Lihn *et al.*, 2005; Jung e Choi, 2014).

Apesar da obesidade, estar diretamente associada com os menores níveis de adiponectina, há relatos que alterações genéticas que afetem a expressão desta adipocina podem predispor o desenvolvimento de distúrbios metabólicos (Chang *et al.*, 2018). Tsai e colaboradores demonstraram que uma alteração no alelo T do gene da adiponectina estava presente em todos os indivíduos classificados como obesos portadores de anormalidades metabólicas (Chang *et al.*, 2018). Outro estudo, também demonstrou uma relação inversa do polimorfismo do gene ADIPOQ com o IMC de jovens nigerianos (Ogundele *et al.*, 2018).

Nos últimos anos foi demonstrado que a adiponectina é capaz de modular a função hepática (Ghadge *et al.*, 2018). Existe uma correlação inversa entre os níveis

---

plasmáticos desta adipocina e biomarcadores de dano hepático como a transaminase oxaloacética glutâmica (TGO), a transaminase pirúvica glutâmica (TGP), a gamma glutamyl transferase (Gama GT) e a fosfatase alcalina (Ghadge *et al.*, 2018). Adicionalmente sabe-se que menores concentrações de adiponectina correlacionam-se com maior deposição de ácidos graxos hepáticos devido à diminuição da oxidação de AG neste tecido (Stern *et al.*, 2016).

### **1.5. Fígado e suas funções metabólicas**

O fígado é o maior órgão sólido do corpo humano e representa aproximadamente de 2% a 5% do peso corporal de uma pessoa adulta. Sua anatomia clássica distingue dois lobos principais, direito e esquerdo e dois acessórios, quadrado e caudado, além da vesícula biliar, que é um compartimento para armazenamento da bile produzida pelo próprio órgão (Protzer *et al.*, 2012; Hoekstra *et al.*, 2013).

Metabolicamente o fígado é o órgão mais versátil de todo o corpo, alternando diariamente entre o estado anabólico (alimentado), estimulado pela insulina, e catabólico (jejum), estimulado pelo glucagon (Bonnet *et al.*, 2011; Rui, 2014). Em condições pós-prandiais quando há saciedade e aumento plasmático de insulina (caracteristicamente um estado anabólico), o fígado por sinalização dependente deste hormônio direciona os açúcares simples como a glicose para diversas vias (Boon *et al.*, 2008). Entre elas, destacam-se: (i) para a conversão a piruvato pela via glicolítica, (ii) para o armazenamento sob a forma de glicogênio (iii) para a síntese de ácidos graxos (AG) (pela ativação da lipogênese *de novo*) e (iv) para a síntese de colesterol (Boon *et al.*, 2008).

Já em condições de jejum (estado caracteristicamente catabólico), o fígado inicia a produção de glicose estimulada pelo aumento do glucagon e queda da insulina (Camacho *et al.*, 2006; Byrne *et al.*, 2009; Ameer *et al.*, 2014). O estoque hepático de glicose sob a forma de glicogênio gera uma fonte energética eficiente, mas não muito duradoura, sendo usada como primeira opção em situações de queda da glicemia (Camacho *et al.*, 2006; Byrne *et al.*, 2009; Ameer *et al.*, 2014). Posteriormente, inicia-se a ativação da via gliconeogênica, que produz glicose a partir de precursores não carboidratos como o lactato, alguns aminoácidos, piruvato e glicerol (proveniente tanto da lipólise do tecido adiposo, músculo e o próprio fígado) (Muoio *et al.*, 1999).

---



A ação da insulina depende da integridade molecular e funcional de seu receptor (IR, *insulin receptor*) e de uma série de proteínas e moléculas de sinalização intracelulares, responsáveis pela transdução de seu sinal (Thaler e Schwartz, 2010). O receptor de insulina com atividade tirosina quinase intrínseca (IRTK) (Gondoin *et al.*, 2017), é rapidamente auto-fosforilado após a ligação ao hormônio, catalisando a fosforilação em tirosina de substratos intracelulares 1 e 2 do IR (IRS1 e IRS2). Estes, por sua vez, quando fosforilados, desenvolvem sítios de ligação para numerosas proteínas, dentre elas a PI3K (*phosphoinositide-3-kinase*), que por sua vez, ativa a proteína quinase B, também conhecida como Akt (PKB/Akt) (Gondoin *et al.*, 2017). Esta ativação induz a captação de glicose no músculo esquelético e no tecido adiposo por meio da translocação do GLUT-4 (*glucose transporter 4*). Em condições fisiológicas o GLUT4 fica armazenado em vesículas intracelulares. Essa translocação ocorre por meio da fosforilação de uma série de proteínas adaptadoras como as CAP, CBL e CRKII (Chang *et al.*, 2004; S Sahajpal e K Jain, 2016; Fontenelle *et al.*, 2018).

Por outro lado, o glucagon atua por meio da interação com seu receptor acoplado a proteína G estimulatória (Gs/Gq) (Zhang *et al.*, 2018). Quando o glucagon sensibiliza seu receptor, a subunidade alfa da proteína G se separa da beta/gama e ativa a adenilato ciclase, que por sua vez transforma moléculas de ATP em um importante segundo mensageiro conhecido como monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). O AMPc ativa a proteína quinase A (PKA), que por sua vez irá fosforilar diversas proteínas e fatores de transcrição ativando ou inibindo os mesmos (Rui, 2014).

No fígado, a insulina não regula a captação de glicose, uma vez que, este órgão expressa transportadores constitutivos de membrana como o GLUT1 e também o GLUT2 que são ativados em resposta a um alto gradiente de concentração (Rui, 2014). A insulina no fígado regula as principais vias anabólicas como, por exemplo, a glicogênese e a lipogênese (Kawaguchi *et al.*, 2011), Enquanto que o glucagon estimula vias de degradação (glicogenólise, beta oxidação e lipólise), além da síntese de glicose a partir de substratos não carboidratos (gliconeogênese) (Jerby *et al.*, 2010; Rui, 2014).

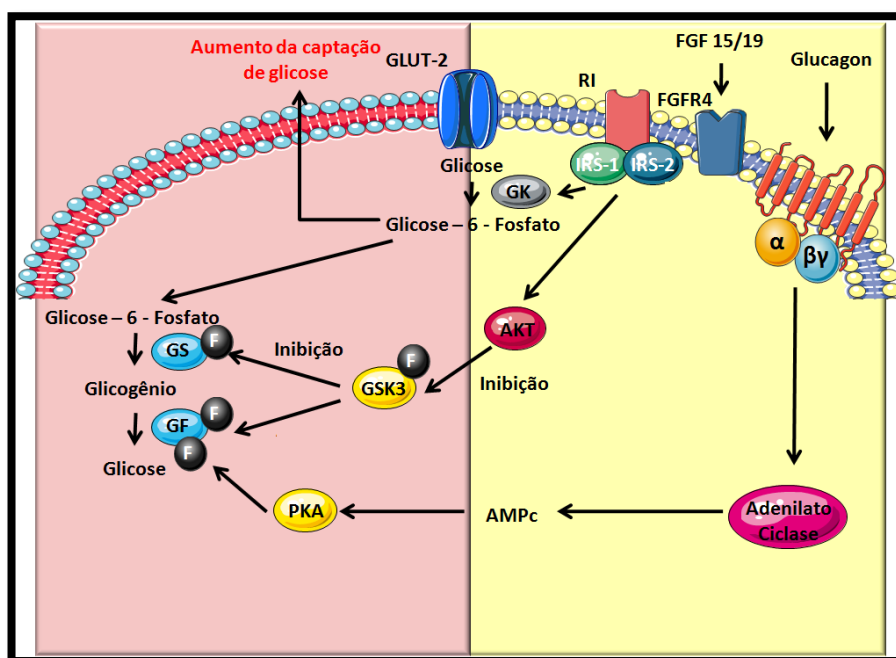
A glicogênese é estimulada pela sinalização da insulina aumentando a expressão da glicoquinase que converte a glicose captada pelo GLUT 2 formando glicose-6-fosfato. Esta conversão faz com que haja gradiente de concentração

---

elevado a favor do ambiente extracelular aumentando assim a captação hepática de glicose. A glicose-6-fosfato é convertida a glicogênio pela ação da enzima glicogênio sintase (GS), enquanto que este é posteriormente degradado pela enzima glicogênio fosforilase (GF), gerando uma nova molécula de glicose (Rui, 2014).

Ambas as proteínas GS e GF são fosforiladas por outra enzima, a glicogênio sintase quinase (GSK), e esta fosforilação inibe a ação da GS e estimula a ação da GF. A insulina quando age sobre seu receptor induz a ativação da AKT/PKB e esta quinase fosforila a GSK inibindo-a (Irimia *et al.*, 2010; Couturier *et al.*, 2011). Sendo assim, a insulina tanto inibe a enzima que bloqueia a glicogênese, quanto a que estimula a glicogenólise. Por outro lado, em condições catabólicas, o glucagon é liberado e por meio da ativação da PKA induz a fosforilação apenas da GF, o que resulta no processo de degradação do glicogênio (Rui, 2014) (Figura 4).

**Figura 4:** Representação da via bioquímica da glicogênese (esquerda) e via de regulação (direita).



Adaptado de RUI, L. Energy metabolism in the liver. Comprehensive physiology, 2014. ISSN 0470650710.

A lipogênese parte da formação de piruvato pela via glicolítica, que será então convertido a acetil-CoA pela piruvato desidrogenase (PDH). O acetil CoA será então conjugado com o oxaloacetato para formar citrato pela ação da enzima citrato sintase dentro da mitocôndria. O citrato então é exportado para o citoplasma e reconvertido a acetil CoA pela acetil citrato liase (ACL), e em seguida carboxilado

pela acetil-CoA carboxilase (ACC) formando malonil-CoA. O malonil-CoA servirá como substrato para a ação da ácido graxo sintase (FAS) que gerará ácido palmítico. Posteriormente, o ácido palmítico poderá ser alongado pela ELOVL, desaturado pela esteoril desaturase 1 (SCD) e esterificado pela glicerol-3-fosfato acetil transferase (GPAT) e/ou pela diacilglicerol transferase (DGAT) formando TG (Lambert *et al.*, 2014; Rui, 2014) (Figura 5).

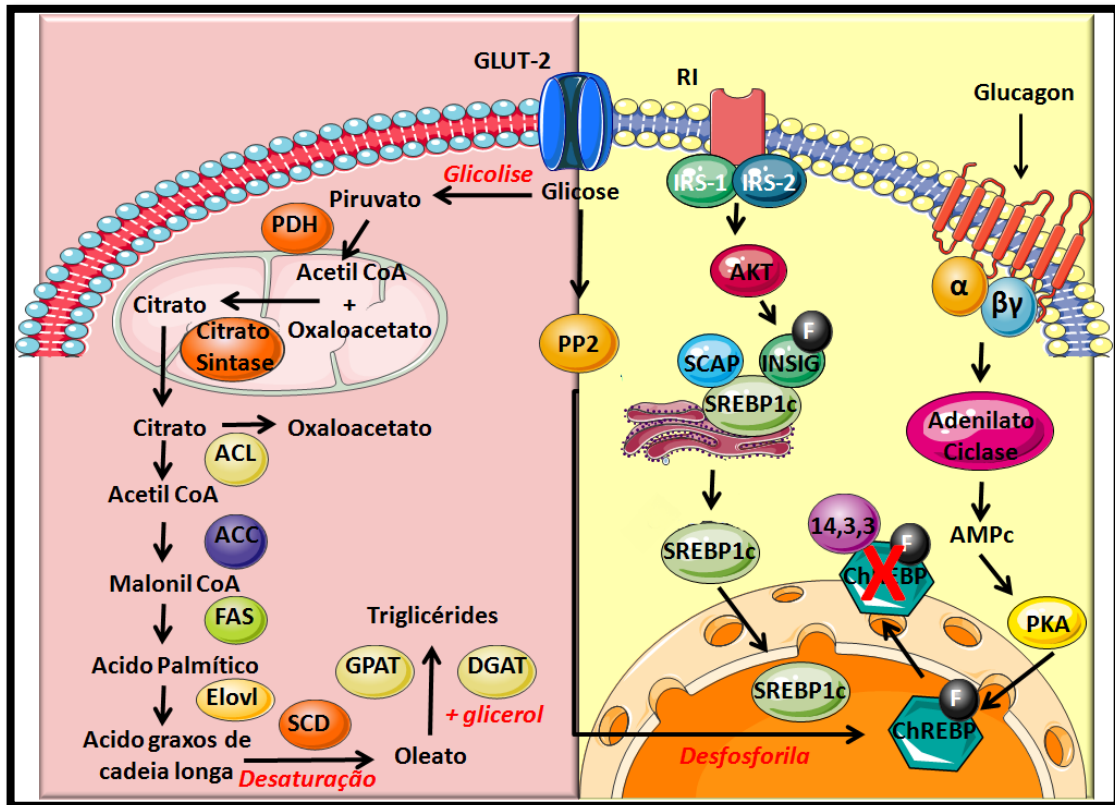
A insulina é capaz de induzir avia lipogênica por meio da ativação da AKT/PKB, que fosforila a *insulin induced gene* (INSIG) que, em seguida libera o *Sterol regulatory element binding protein* (SREBP1c) (Shao e Espenshade, 2012). Neste ponto, o SREBP é liberado para migrar até o núcleo e induzir a transcrição das enzimas envolvidas na lipogênese (ACC, FAS, SCD, GPAT, entre outras) (Ferre e Fougelle, 2010; Pettinelli e Videla, 2011; Rui, 2014) (Figura 5).

A maior disponibilidade de glicose intracelular também pode induzir vias lipogênicas pela via das pentoses, resultando na ativação de *phosphatase protein 2* (PP2), que por sua vez, desfosforila a *Carbohydrate – responsive element binding protein* (ChREBP) e mantém este fator de transcrição ativo no núcleo (Eissing *et al.*, 2013; Rui, 2014) (Figura 5).

Em condições catabólicas o glucagon por meio da atividade quinase da PKA resulta na fosforilação do ChREBP, conseqüentemente este fator de transcrição sai do núcleo e se associa com a proteína 14-3-3 sendo então degradado pelo sistema proteossomal (Eissing *et al.*, 2013; Rui, 2014) (Figura 5).

**Figura 5:** Representação da via bioquímica da lipogênese (esquerda) e via de regulação (direita).

---



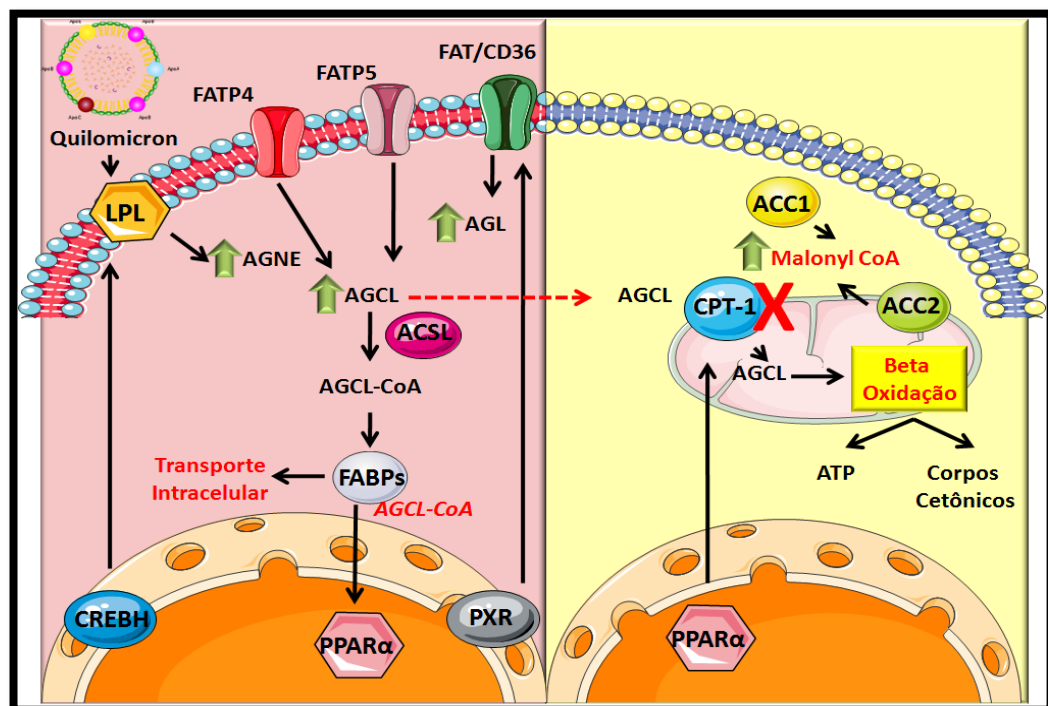
Adaptado de RUI, L. Energy metabolism in the liver. *Comprehensive physiology*, 2014. ISSN 0470650710.

Em condições catabólicas, o glucagon, além de outros hormônios como, a adrenalina e a noradrenalina, podem aumentar as vias oxidativas hepáticas e também adiposas (Rui, 2014). A maior disponibilidade de AG na corrente sanguínea, resultado do estímulo da lipólise pelo glucagon (Lefebvre, 1983; Frühbeck *et al.*, 2014), provoca uma maior captação de gordura pelo fígado. Este mecanismo ocorre principalmente via proteínas membranares integrais como a lipoproteína lípase (LPL), as *Fatty acid transporter protein (FATP)* e os translocadores de ácidos graxos *fatty acid transporter CD36 (FAT/CD36)* (Hagenfeldt *et al.*, 1972; Park *et al.*, 2017).

Estas proteínas captadoras são transcritas pelo *Pregnance X Receptor (PXR)* e pelo *Endoplasmic Reticulum-Bound Transcription Factor (CREBH)*. A principal diferença entre estes transportadores é a seletividade por determinados ácidos graxos. Por exemplo, (1) a captação derivada de quilomícrons ocorre pela ação da LPL, que capta principalmente ácidos graxos livres (AGL) (Miquilena-Colina *et al.*, 2011; Rui, 2014), assim como o FAT/CD36 (Miquilena-Colina *et al.*, 2011; Rui, 2014); (2) enquanto que o FATP possui maior afinidade para ácidos graxos de cadeia longa (AGCL) (Figura 6).

É bem conhecido que a presença de AG no hepatócito serve como indutor da ativação de fatores de transcrição nucleares como o *Peroxisome proliferator-activated receptor alpha* (PPAR $\alpha$ ) (Watt *et al.*, 2004; Pawlak *et al.*, 2015). A ativação deste fator de transcrição ocorre pela formação de AGCL-CoA pela ação da *Long-chain acylCoA synthetase* (ACSL)(Houten e Wanders, 2010; Rui, 2014). A ativação de PPAR- $\alpha$  serve como um elo entre a captação de AG aumentada e a ativação de vias oxidativas. O PPAR $\alpha$  é capaz de induzir a transcrição da CPT-1, uma proteína chave no processo de beta-oxidação gerando moléculas de adenosina-3-fosfato (ATP) e corpos cetônicos (Houten e Wanders, 2010; Rui, 2014). A principal forma de inibição desta via é a síntese de malonil-CoA que age como inibidor da CPT bloqueando a beta oxidação (Houten e Wanders, 2010; Rui, 2014) (Figura 6).

**Figura 6:** Representação da via bioquímica da captação de AG (esquerda) e beta oxidação hepática (direita).



Adaptado de RUI, L. Energy metabolism in the liver. Comprehensive physiology, 2014. ISSN 0470650710. Vide texto para detalhes das vias.

O processo de beta-oxidação, no entanto é um processo muito mais complexo. Ele ocorre principalmente na mitocôndria, utilizando como substrato principalmente ácido palmítico, ácido oléico e ácido linoléico (Bargut *et al.*, 2014; Baruteau *et al.*, 2014). Este mecanismo ocorre fisiologicamente em períodos de jejum prolongado a fim de impedir a degradação de proteína e a perda de massa

magra (Bargut *et al.*, 2014; Baruteau *et al.*, 2014) gerando energia sob a forma de corpos cetônicos (Lee *et al.*, 2016; Bjørndal *et al.*, 2018).

Além do aumento de vias de oxidação, o glucagon pode aumentar a síntese de glicose a partir de substratos não carboidratos (lactato, glicerol e determinados aminoácidos), processo conhecido como gliconeogênese (Rui, 2014). Um dos principais substratos é o lactato, produzido a partir do metabolismo anaeróbico (Derussi *et al.*, 2015).

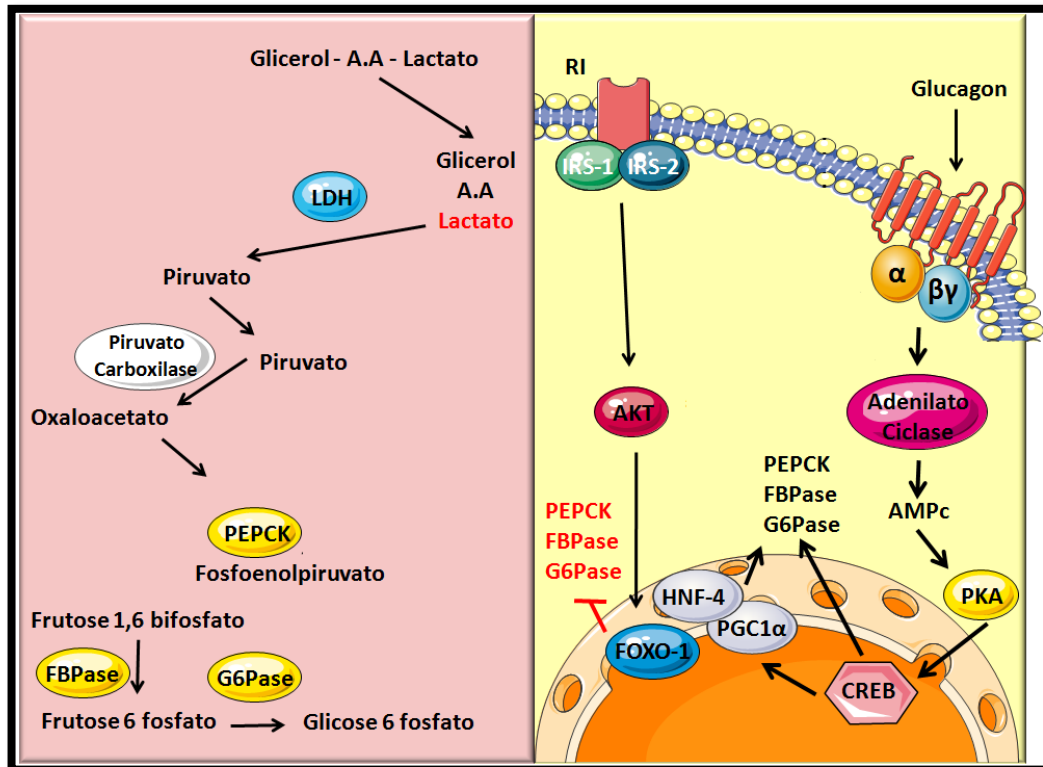
O lactato é convertido a piruvato pela lactato desidrogenase (LDH), o piruvato dentro da mitocôndria será convertido a oxaloacetato, que quando exportado para o citoplasma, servirá de substrato para a fosfoenol piruvato carboxiquinase (PEPCK) para a formação de fosfoenol piruvato. Este por sua vez dará origem à frutose-1,6 bifosfato que sofrerá ação da frutose-bi-fosfatase (FBPase) gerando frutose-6-fosfato, que por fim será convertida em glicose-6-fosfato pela ação da glicose-6-fosfatase (G6Pase) (Figura 7) (Rui, 2014).

O principal estímulo para a gliconeogênese é a sinalização de glucagon responsável pela ativação da PKA, que fosforila o fator de transcrição CREB. Uma vez ativado, este fator de transcrição induzirá diretamente ou por meio da heterodimerização com o *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha* (PGC1 $\alpha$ ) a transcrição das enzimas gliconeogênicas (PEPCK, FBPase e G6Pase) (Li *et al.*, 2010; Rui, 2014) (Figura 7).

Em contrapartida a insulina bloqueia a síntese de glicose por induzindo a ativação de PKB/AKT e assim a fosforilação da *Forkhead Box protein O1* (FOXO-1). Este fator de transcrição, quando fosforilado, é exportado do núcleo e deixa de estimular a gliconeogênese (Li *et al.*, 2010; Rui, 2014) (Figura 7).

**Figura 7:** Representação da via bioquímica da gliconeogênese (esquerda) e via de regulação (direita).

---



Adaptado de RUI, L. Energy metabolism in the liver. Comprehensive physiology, 2014. ISSN 0470650710.

Com base no que foi descrito até aqui podemos afirmar que o fígado é um órgão metabolicamente muito versátil, por sofrer ação de diversos hormônios e neurotransmissores. Adicionalmente, o metabolismo hepático pode ser alterado por diversas condições metabólicas, principalmente pela obesidade (Dietrich e Hellerbrand, 2014). O ganho de peso está relacionado com o desenvolvimento da resistência à insulina, alterações no perfil da expressão de PPARs (Gross *et al.*, 2017b; Motawi *et al.*, 2017) e também com a diminuição dos níveis de adiponectina (Jung e Choi, 2014). Ambos os fatores podem alterar o funcionamento das vias descritas acima.

### 1.6. Efeitos da obesidade e do PPAR no metabolismo hepático

Diversos modelos animais têm sido utilizados para se estudar a evolução de doenças hepáticas como a doença gordurosa hepática não alcoólica (NAFLD) e esteohepatite não alcoólica (NASH), com diferentes métodos de indução de obesidade (dieta hiperlipídica, dietas hipercalóricas e dietas deficientes de colina), e a participação dos PPARs neste processo (London e George, 2007; Hebbard e George, 2011; Maher, 2016).

Animais obesos, induzidos com dieta deficiente de colina, tratados com agonistas de PPAR $\alpha$ , na sua maioria da classe dos fibratos, tem demonstrado efeitos sobre o desenvolvimento de esteohepatite, acompanhado por redução nos níveis de triglicérides, ALT e aumento nos níveis de adiponectina (Peters *et al.*, 2003; Liss e Finck, 2017). A aplicação de benzofibrato, um agonista de PPAR $\alpha$ , tem demonstrado capacidade de aumentar a expressão de genes envolvidos com a oxidação de AG hepáticos reduzindo assim o desenvolvimento da NAFLD e da NASH (Nakano *et al.*, 2008; Liss e Finck, 2017).

Há muitas variações entre estudos que avaliam a participação do PPAR $\alpha$  em modelos de animais e de humanos. Tais efeitos podem ser explicados pela diferença na expressão deste fator de transcrição entre as espécies, sendo que, os roedores apresentam uma expressão cerca de 10x maior que humanos (Shan *et al.*, 2008).

Pouco dos efeitos do PPAR $\delta$  sobre a obesidade é conhecido, no entanto, a falta deste fator de transcrição em hepatócitos favorece o desenvolvimento de fibrose hepática. A aplicação de agonistas farmacológicos do PPAR $\delta$  tem demonstrado efeitos como a melhora da sinalização da insulina em animais obesos (Tanaka *et al.*, 2003; Liss e Finck, 2017). Foi observado também que uma dieta deficiente em colina apresentou aumento nos níveis de triglicérides hepáticos acompanhado por um aumento nos níveis de ALT (Nagasawa *et al.*, 2006; Liss e Finck, 2017). A aplicação de GW501516 (agonista de PPAR $\delta$ ) resultou em uma redução nos níveis de triglicérides, devido a aumento na expressão de genes envolvidos na oxidação de AG (Nagasawa *et al.*, 2006; Liss e Finck, 2017). No entanto, a redução nos níveis de ALT não foi observada o que pode sugerir que a reversão da esteatose pode não acompanhar a recuperação do tecido (Liss e Finck, 2017).

A aplicação de GFT505, um agonista duplo de PPAR $\alpha$  e PPAR $\delta$ , em um modelo de obesidade genético tem demonstrado uma redução na esteohepatite e também uma redução no perfil inflamatório hepático demonstrando a interação entre os dois fatores de transcrição (Staels *et al.*, 2013).

Apesar do PPAR $\gamma$  não ser classicamente muito expresso no fígado tem sido mostrado que sua ativação pode contribuir para a diminuição do acúmulo ectópico de lipídios no fígado. A ativação de PPAR $\gamma$  diminui a lipólise hepática o que por sua vez reduz a oferta de AG na corrente sanguínea (Esposito *et al.*, 2006; Liss e Finck, 2017). Outros estudos utilizando agonistas bem descritos de PPAR $\gamma$ , como as

---



glitazonas, têm demonstrado que o tratamento durante 48 semanas em indivíduos obesos tem demonstrado uma melhora na tolerância a glicose acompanhado da melhora histológica, diminuição dos níveis de marcadores de dano como a ALT e menor incidência de NASH (Neuschwander-Tetri *et al.*, 2003; Liss e Finck, 2017; De Mendonça *et al.*, 2019).

Outros estudos randomizados aplicaram a rosiglitazona em indivíduos obesos. Estes estudos foram nomeados como FLIRT e FLIRT2. O primeiro demonstrou o efeito do tratamento na esteatose hepática, no entanto, não foi observado o mesmo efeito em outros parâmetros histológicos como fibrose, balonamento e inflamação (Ali e Cusi, 2009). O segundo estudo aplicou o mesmo protocolo em um período de dois anos e os resultados se mantiveram iguais aos do primeiro (Ratziu *et al.*, 2010).

A obesidade é responsável por uma redução na expressão de todos os tipos de PPARs, tanto no tecido adiposo como no fígado. A redução da expressão do PPAR $\gamma$  diminui a capacidade plástica do tecido adiposo diminuindo assim a capacidade de estoque fisiológico de gordura. A diminuição da adipogênese é acompanhada da diminuição dos níveis de adiponectina e a redução da sua ação hepática. A diminuição desta sinalização provoca a redução da expressão de PPAR $\alpha$  e PPAR $\delta$ , ambos clássicos indutores de vias oxidativas hepáticas. Sendo assim podemos afirmar que a adiponectina atua na sinalização dos PPAR e assim nos mecanismos de controle da obesidade (Liss e Finck, 2017; Ishtiaq *et al.*, 2019).

### **1.7. Efeitos da obesidade e da adiponectina no metabolismo hepático**

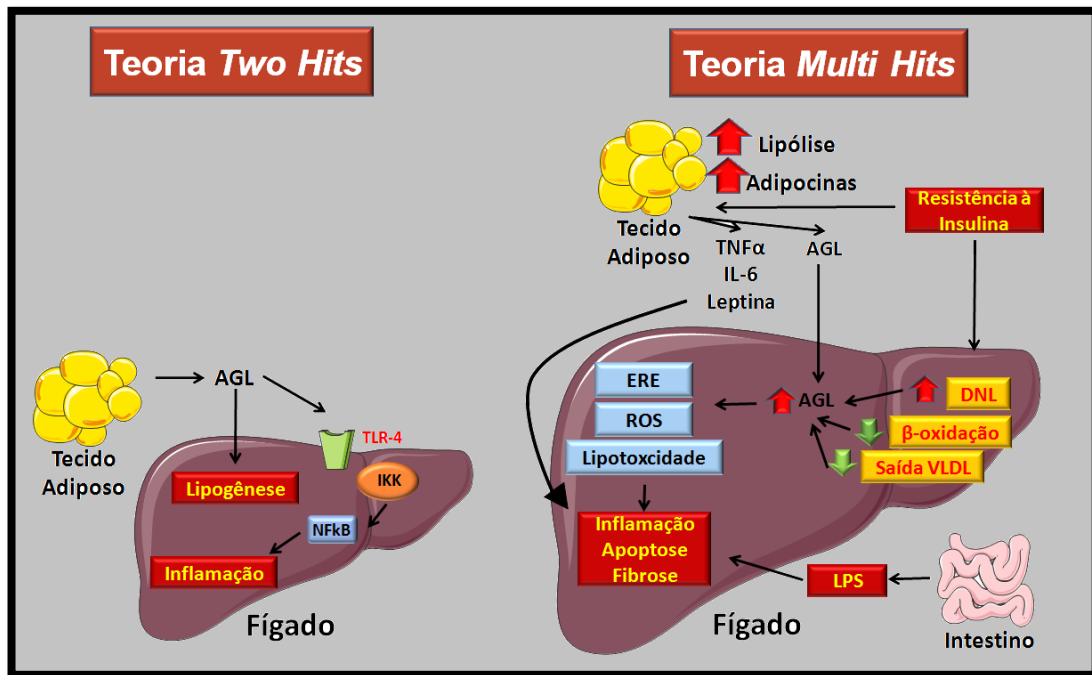
Com o desenvolvimento da obesidade, o fígado é um dos órgãos mais afetados, e apresenta um acúmulo importante de triglicerídeos (TG), na etapa inicial dessa doença que caracteriza a NAFLD (Polyzos *et al.*, 2010). O processo de lesão hepática como um todo se inicia com o surgimento da NAFLD e diante disto, muitos grupos de pesquisa direcionaram a atenção para o entendimento do processo de evolução desta condição (Mcperson *et al.*, 2015; Leung *et al.*, 2016; Umpheby *et al.*, 2016). Posteriormente foram elaboradas duas teorias que explicam o desenvolvimento da NAFLD, sendo que a primeira divide este processo em duas etapas enquanto a segunda, em múltiplas etapas (Byrne e Targher, 2015).

A primeira teoria proposta (duas etapas ou *two hits*) descreve o desenvolvimento da esteatose hepática a partir do aumento da disponibilidade de

AGL em resposta a uma maior liberação destes compostos pelo TA. O excesso de lipídios sob a forma de AGL pode tanto ser direcionado para a lipogênese gerando TG, como também servir como indutores de vias inflamatórias (Figura 8) (Buzzetti *et al.*, 2016). No entanto, a teoria mais aceita e atual é a de múltiplas etapas ou *Multi Hits*, mais ampla e complexa, parte da resistência à insulina (RI) como evento principal, sendo este processo responsável por aumentar a lipólise e a produção de adipocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6 e leptina) pelo TA. Adicionalmente, a RI também induz vias lipogênicas hepáticas e inibe vias de oxidação (beta – oxidação) e de efluxo lipídico (secreção de VLDL). Os efeitos da RI no TA e também no fígado, resultam em um aumento nos níveis de AG no interior do hepatócito (Buzzetti *et al.*, 2016; Fotbolcu e Zorlu, 2016). O aumento do conteúdo lipídico hepático pode levar a indução do estresse de retículo endoplasmático (ERE), ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e indução de lipotoxicidade. Todos esses eventos juntamente com o aumento dos níveis circulantes de adipocinas e o aumento da absorção de LPS intestinal provocado pela disbiose intestinal, pode levar ao desenvolvimento de inflamação, vias apoptóticas e posteriormente acúmulo de fibrina (Buzzetti *et al.*, 2016; Fotbolcu e Zorlu, 2016; Leung *et al.*, 2016). Como já destacado a obesidade induzida tanto por dieta hipercalórica (Rocha *et al.*, 2016) quanto por hiperlipídica (Nakamura e Terauchi, 2013), além de ser capaz de induzir o quadro de RI levando ao desenvolvimento de NALFD (Anstee e Goldin, 2006), reduz os níveis de adiponectina.

**Figura 8:** Teorias do desenvolvimento da NALFD hepática, teoria de *two hits* (esquerda) e *multi hits* (direita)

---



.Adaptado de: Takei, Y. and N. Sato (2006). "[Adipokine interrelationship with the liver]." *Nihon Rinsho* 64(6): 1083-1087.

Esta correlação entre RI e adiponectina é importante, uma vez que, a adiponectina possui diversos efeitos hepáticos que ocorrem por meio de sua interação com os receptores AdipoR1 e AdipoR2 presentes no fígado (Trujillo, M. E. e Scherer, P. E., 2006). A ativação destes receptores resulta em uma melhora na sensibilidade à insulina seja por aumento no perfil oxidativo hepático ou pela indução da expressão de APPL1 (*PH domain and leucine zipper 1*), uma proteína adaptadora que é estimulada a partir da ligação de adiponectina, e está envolvida com o aumento na sensibilidade à insulina (Hosch *et al.*, 2006).

Um dos efeitos mais importantes da adiponectina é sua capacidade de reduzir os níveis séricos de lipídios (Ayina *et al.*, 2016; Katsiki *et al.*, 2017; Yanai e Yoshida, 2019). Assim como demonstrado estudos que evidenciaram a correlação negativa da adiponectina com os níveis plasmáticos de triglicérides e a apolipoproteína B (ApoB), o que sugere a capacidade desta adipocina em reduzir a liberação de VLDL hepática (Matsubara *et al.*, 2002; Zietz *et al.*, 2003).

Além da capacidade de reduzir o acúmulo de gordura hepática, a adiponectina também é capaz de atuar como antioxidante e anti-inflamatório. A atividade antioxidante ocorre principalmente devido a inibição da aldeído oxidase

(AOX1), uma importante fonte de espécies reativas de oxigênio (Neumeier *et al.*, 2006). Ela também induz enzimas antioxidantes, como a catalase (CAT) e a superóxido dismutase (SOD) via sensibilização do receptor AdipoR2 (Yamauchi *et al.*, 2007). O efeito anti-inflamatório ocorre devido a capacidade da adiponectina em bloquear a via do NFκB, diminuindo assim a ocorrência de inflamação crônica de baixo grau (Buechler *et al.*, 2011).

Diante das ações biológicas da adiponectina destacadas até aqui, podemos afirmar que as alterações plasmáticas que ocorrem com a obesidade, como o aumento de TNFα (Hui *et al.*, 2004; Ozturk e Soylyu, 2014) e de AGL podem estar relacionados aos menores níveis de adiponectina (Trujillo, Maria E e Scherer, Philipp E, 2006).

Para finalizar o que se associa hoje com a obesidade e os menores níveis circulantes de adiponectina, é: (i) o acúmulo de gordura no fígado resultado da maior quantidade de AGL (Fabbrini *et al.*, 2010), (ii) indução de estresse oxidativo (Savini *et al.*, 2013), (iii) indução de quadro de inflamação crônica sistêmica de baixo grau (Monteiro e Azevedo, 2010) e (iv) o desenvolvimento da RI (Hardy *et al.*, 2012). Foi demonstrado que o tratamento com GT restaura os níveis de adiponectina (no modelo de obesidade por dieta hiperlipídica) juntamente com a inibição de PPARγ e indução de PPARα no fígado (Bolin *et al.*, 2020; Ferreira *et al.*, 2020).

Diante do exposto, a hipótese desse trabalho é que o GT atua como um redutor da esteatose por alterar o perfil metabólico do fígado para um perfil catabólico, de maneira dependente da adiponectina.

## 2.0. CONCLUSÃO

Com base nos nossos resultados, podemos concluir que a melhora, induzida pelo GT, da resistência à insulina e da NAFLD, através da indução do gasto energético e de vias oxidativas hepáticas é dependente de adiponectina, enquanto que a ação das catequinas provavelmente ocorre pela indução do PPARα, bloqueando vias lipogênicas e induzindo vias de beta oxidação em células HepG2.

## 3.0. REFERÊNCIAS

ACHARI, A. E.; JAIN, S. K. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 6, p. 1321, 2017. ISSN 1422-0067. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5486142/>>.

ADAMIA, N. et al. Effect of metformin therapy on plasma adiponectin and leptin levels in obese and insulin resistant postmenopausal females with type 2 diabetes. **Georgian Med News**, n. 145, p. 52-5, Apr 2007. ISSN 1512-0112 (Print)  
1512-0112 (Linking).

AHMAD, F. S. et al. Hypertension, obesity, diabetes, and heart failure-free survival: the cardiovascular disease lifetime risk pooling project. **JACC: Heart Failure**, v. 4, n. 12, p. 911-919, 2016. ISSN 2213-1779.

ALI, R.; CUSI, K. New diagnostic and treatment approaches in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Annals of medicine**, v. 41, n. 4, p. 265-278, 2009. ISSN 0785-3890.

AMEER, F. et al. De novo lipogenesis in health and disease. **Metabolism**, n. 0, 2014. ISSN 0026-0495. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049514001115> >.

ANSTEE, Q. M.; GOLDIN, R. D. Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 87, n. 1, p. 1-16, 2006. ISSN 0959-9673  
1365-2613. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2517349/> >.

ARNER, P. et al. Screening of potential adipokines identifies S100A4 as a marker of pernicious adipose tissue and insulin resistance. **International Journal of Obesity**, p. 1, 2018. ISSN 1476-5497.

ASHCROFT, F. M. Mechanisms of the glycaemic effects of sulfonylureas. **Horm Metab Res**, v. 28, n. 9, p. 456-63, Sep 1996. ISSN 0018-5043 (Print)  
0018-5043 (Linking).

AYINA, C. N. A. et al. Association of serum leptin and adiponectin with anthropomorphic indices of obesity, blood lipids and insulin resistance in a Sub-Saharan African population. **Lipids in health and disease**, v. 15, n. 1, p. 96, 2016. ISSN 1476-511X.

BALSAN, G. A. et al. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 61, n. 1, p. 72-80, 2015. ISSN 0104-4230.

BARGUT, T. C. L. et al. 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. ISSN 0024-4201.

BARUTEAU, J. et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study from 187 patients. Complementary data. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 37, n. 1, p. 137-139, 2014. ISSN 0141-8955.

BERG, A. H. et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. **Nat Med**, v. 7, n. 8, p. 947-53, Aug 2001. ISSN 1078-8956 (Print)  
1078-8956 (Linking).

BHAT, M. et al. Antidiabetic Properties of *Azadiracta indica* and *Bougainvillea spectabilis*: In Vivo Studies in Murine Diabetes Model. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, 2011. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1093/ecam/nep033> >.

---

BJØRNDAL, B. et al. Associations between fatty acid oxidation, hepatic mitochondrial function, and plasma acylcarnitine levels in mice. **Nutrition & metabolism**, v. 15, p. 10-10, 2018. ISSN 1743-7075. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29422939> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC5789604/> >.

BLEAU, C. et al. Crosstalk between intestinal microbiota, adipose tissue and skeletal muscle as an early event in systemic low-grade inflammation and the development of obesity and diabetes. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 31, n. 6, p. 545-561, 2015. ISSN 1520-7560.

BOGL, L. H. et al. Abdominal obesity and circulating metabolites: A twin study approach. **Metabolism**, v. 65, n. 3, p. 111-121, 2016. ISSN 0026-0495. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049515003339> >.

BOLIN, A. P. et al. Polyphenol-rich green tea extract induces thermogenesis in mice by a mechanism dependent on adiponectin signaling. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 78, p. 108322, 2020. ISSN 0955-2863.

BONNET, F. et al. Liver enzymes are associated with hepatic insulin resistance, insulin secretion, and glucagon concentration in healthy men and women. **Diabetes**, v. 60, n. 6, p. 1660-1667, 2011. ISSN 0012-1797.

BOON, H. et al. Intravenous AICAR administration reduces hepatic glucose output and inhibits whole body lipolysis in type 2 diabetic patients. **Diabetologia**, v. 51, n. 10, p. 1893-900, Oct 2008. ISSN 0012-186X (Print)  
0012-186X (Linking).

BOSCHMANN, M.; THIELECKE, F. The effects of epigallocatechin-3-gallate on thermogenesis and fat oxidation in obese men: a pilot study. **J Am Coll Nutr**, v. 26, n. 4, p. 389S-395S, Aug 2007. ISSN 0731-5724 (Print)  
0731-5724 (Linking).

BOUDEAU, J.; SAPKOTA, G.; ALESSI, D. R. LKB1, a protein kinase regulating cell proliferation and polarity. **FEBS Lett**, v. 546, n. 1, p. 159-65, Jul 03 2003. ISSN 0014-5793 (Print)  
0014-5793 (Linking).

BOURSERAU, R. et al. New targets to alleviate skeletal muscle inflammation: role of microRNAs regulated by adiponectin. **Scientific reports**, v. 7, p. 43437, 2017. ISSN 2045-2322.

BRUNT, E. M. et al. The NAS and The Histopathologic Diagnosis in NAFLD: Distinct Clinicopathologic Meanings. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 53, n. 3, p. 810-820, 2011. ISSN 0270-9139  
1527-3350. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3079483/> >.

BUECHLER, C.; WANNINGER, J.; NEUMEIER, M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. **World J Gastroenterol**, v. 17, n. 23, p. 2801-11, Jun 21 2011. ISSN 2219-2840 (Electronic)  
1007-9327 (Linking).

BUZZETTI, E.; PINZANI, M.; TSOCHATZIS, E. A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Metabolism-Clinical and Experimental**, v. 65, n. 8, p. 1038-1048, 2016. ISSN 0026-0495.

---

BYRNE, C. D. et al. Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. **Clin Sci (Lond)**, v. 116, n. 7, p. 539-64, Apr 2009. ISSN 1470-8736 (Electronic) 0143-5221 (Linking).

BYRNE, C. D.; TARGHER, G. NAFLD: a multisystem disease. **Journal of hepatology**, v. 62, n. 1, p. S47-S64, 2015. ISSN 0168-8278.

CAMACHO, R. C. et al. Energy state of the liver during short-term and exhaustive exercise in C57BL/6J mice. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 290, n. 3, p. E405-8, Mar 2006. ISSN 0193-1849 (Print) 0193-1849 (Linking).

CHANG, C.-S. et al. Role of adiponectin gene variants, adipokines and hydrometry-based percent body fat in metabolically healthy and abnormal obesity. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 12, n. 1, Supplement 1, p. 49-61, 2018/01/01/ 2018. ISSN 1871-403X. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871403X1630031X> >.

CHANG, L.; CHIANG, S.-H.; SALTIEL, A. R. Insulin Signaling and the Regulation of Glucose Transport. **Molecular Medicine**, v. 10, n. 7-12, p. 65-71, Jul-Dec 2004. ISSN 1076-1551 1528-3658. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1431367/> >.

CHENG, T. O. All teas are not created equal: the Chinese green tea and cardiovascular health. **Int J Cardiol**, v. 108, n. 3, p. 301-8, Apr 14 2006. ISSN 0167-5273 (Print) 0167-5273 (Linking).

CHIEN, M.-Y. et al. Effects of herbal mixture extracts on obesity in rats fed a high-fat diet. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 24, n. 3, p. 594-601, 2016. ISSN 1021-9498. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1021949816300357> >.

COOKE, A. A. et al. Fatty acids and chronic low grade inflammation associated with obesity and the metabolic syndrome. **European journal of pharmacology**, v. 785, p. 207-214, 2016. ISSN 0014-2999.

COOPER, C. E. et al. A hydrogen-donating monohydroxamate scavenges ferryl myoglobin radicals. **Free Radic Res**, v. 20, n. 4, p. 219-27, Apr 1994. ISSN 1071-5762 (Print) 1029-2470 (Linking).

COUTURIER, K. et al. Cinnamon increases liver glycogen in an animal model of insulin resistance. **Metabolism-Clinical and Experimental**, v. 60, n. 11, p. 1590-1597, 2011. ISSN 0026-0495.

CRESPY, V.; WILLIAMSON, G. A review of the health effects of green tea catechins in in vivo animal models. **J Nutr**, v. 134, n. 12 Suppl, p. 3431S-3440S, Dec 2004. ISSN 0022-3166 (Print) 0022-3166 (Linking).

CRYER, A.; JONES, H. M. The early development of white adipose tissue. Effects of litter size on the lipoprotein lipase activity of four adipose-tissue depots, serum immunoreactive insulin and tissue cellularity during the first four weeks of life in the rat. **Biochem J**, v. 178, n. 3, p. 711-24, Mar 15 1979. ISSN 0264-6021 (Print) 0264-6021 (Linking).

DE MENDONÇA, M. et al. Adiponectin is required for pioglitazone-induced improvements in hepatic steatosis in mice fed a high-fat diet. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 493, p. 110480,

---

2019/08/01/ 2019. ISSN 0303-7207. Disponível em: <  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720719301820>>.

DELWING-DAL MAGRO, D. et al. Protective effect of green tea extract against proline-induced oxidative damage in the rat kidney. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 83, p. 1422-1427, 2016. ISSN 0753-3322. Disponível em: <  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075333221630645X>>.

DERUSSI, A. et al. Evaluation of glucose and lactate production by canine luteal cells in early cyclic and gestational diestrus. **Animal Reproduction**, v. 12, n. 3, p. 569-569, 2015. ISSN 1984-3143.

DIETRICH, P.; HELLERBRAND, C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 28, n. 4, p. 637-653, 2014. ISSN 1521-6918.

DING, L. et al. Curcumin rescues high fat diet-induced obesity and insulin sensitivity in mice through regulating SREBP pathway. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 304, p. 99-109, 2016. ISSN 0041-008X. Disponível em: <  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X1630117X>>.

DING, Y. et al. Association of homeostasis model assessment of insulin resistance, adiponectin, and low-grade inflammation with the course of the metabolic syndrome. **Clinical biochemistry**, v. 48, n. 7-8, p. 503-507, 2015. ISSN 0009-9120.

DIXON, R. A. Natural products and plant disease resistance. **Nature**, v. 411, p. 843, 2001. Disponível em: <  
<http://dx.doi.org/10.1038/35081178>>.

DUBOIS, V. et al. Distinct but complementary contributions of PPAR isotypes to energy homeostasis. **The Journal of clinical investigation**, v. 127, n. 4, p. 1202-1214, 2017. ISSN 0021-9738.

DULLOO, A. G. et al. Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. **Am J Clin Nutr**, v. 70, n. 6, p. 1040-5, Dec 1999. ISSN 0002-9165 (Print)  
0002-9165 (Linking).

EISSING, L. et al. De novo lipogenesis in human fat and liver is linked to ChREBP- $\beta$  and metabolic health. **Nature communications**, v. 4, p. 1528, 2013. ISSN 2041-1723.

ESPOSITO, K. et al. Effect of rosiglitazone on endothelial function and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome. **Diabetes Care**, v. 29, n. 5, p. 1071-1076, 2006. ISSN 0149-5992.

FABBRINI, E.; SULLIVAN, S.; KLEIN, S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. **Hepatology**, v. 51, n. 2, p. 679-89, Feb 2010. ISSN 1527-3350 (Electronic)  
0270-9139 (Linking).

FASSHAUER, M.; BLÜHER, M. Adipokines in health and disease. **Trends in pharmacological sciences**, v. 36, n. 7, p. 461-470, 2015. ISSN 0165-6147.

---



FERRE, P.; FOUFELLE, F. Hepatic steatosis: a role for de novo lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 12, n. s2, p. 83-92, 2010. ISSN 1463-1326.

FERREIRA, L. T. et al. Green tea polyphenols positively impact hepatic metabolism of adiponectin-knockout lean mice. **Journal of Functional Foods**, v. 64, p. 103679, 2020. ISSN 1756-4646.

FISHER, F. M. et al. Differences in adiponectin protein expression: effect of fat depots and type 2 diabetic status. **Horm Metab Res**, v. 34, n. 11-12, p. 650-4, Nov-Dec 2002. ISSN 0018-5043 (Print) 0018-5043 (Linking).

FONTENELLE, L. C. et al. The role of selenium in insulin resistance. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 54, n. 1, 2018. ISSN 1984-8250.

FOTBOLCU, H.; ZORLU, E. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 16, p. 4079-4090, 2016. ISSN 1007-9327 2219-2840. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4837427/> >.

FRIEDMAN, M. I. Obesity and the hepatic control of feeding behavior. **Drug News Perspect**, v. 20, n. 9, p. 573-8, Nov 2007. ISSN 0214-0934 (Print) 0214-0934 (Linking).

FRUEBIS, J. et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 98, n. 4, p. 2005-10, Feb 13 2001. ISSN 0027-8424 (Print) 0027-8424 (Linking).

FRÜHBECK, G. et al. Regulation of adipocyte lipolysis. **Nutrition Research Reviews**, v. 27, n. 1, p. 63-93, 2014. ISSN 0954-4224. Disponível em: < <https://www.cambridge.org/core/article/regulation-of-adipocyte-lipolysis/08D91A549DE1C469D6265EDB5985B95A> >.

GEROLIS, L. G. L. et al. Effect of gamma radiation on antioxidant capacity of green tea, yerba mate, and chamomile tea as evaluated by different methods. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 130, p. 177-185, 2017. ISSN 0969-806X. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969806X16302742> >.

GHADGE, A. A.; KHAIRE, A. A.; KUVALEKAR, A. A. Adiponectin: A potential therapeutic target for metabolic syndrome. **Cytokine Growth Factor Rev**, v. 39, p. 151-158, Feb 2018. ISSN 1879-0305 (Electronic) 1359-6101 (Linking).

GIBELLINI, L. et al. Natural compounds modulating mitochondrial functions. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, 2015. ISSN 1741-427X.

GONDOIN, A. et al. Identification of insulin-sensitizing molecules acting by disrupting the interaction between the Insulin Receptor and Grb14. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 16901, 2017. ISSN 2045-2322.

GROSS, B. et al. PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 1, p. 36, 2017a. ISSN 1759-5037.

---

\_\_\_\_\_. PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 1, p. 36-49, 2017/01/01 2017b. ISSN 1759-5037. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.135> >.

GROUP, A. S. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 17, p. 1563-1574, 2010. ISSN 0028-4793.

GULCELİK, N. E. et al. Serum vaspin levels in type 2 diabetic women in relation to microvascular complications. **Eur J Endocrinol**, v. 160, n. 1, p. 65-70, Jan 2009. ISSN 1479-683X (Electronic) 0804-4643 (Linking).

HAGENFELDT, L. et al. Uptake of individual free fatty acids by skeletal muscle and liver in man. **J Clin Invest**, v. 51, n. 9, p. 2324-30, Sep 1972. ISSN 0021-9738 (Print) 0021-9738 (Linking).

HARDIE, D. G.; PAN, D. A. Regulation of fatty acid synthesis and oxidation by the AMP-activated protein kinase. **Biochem Soc Trans**, v. 30, n. Pt 6, p. 1064-70, Nov 2002. ISSN 0300-5127 (Print) 0300-5127 (Linking).

HARDY, O. T.; CZECH, M. P.; CORVERA, S. What causes the insulin resistance underlying obesity? **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 19, n. 2, p. 81-87, 2012. ISSN 1752-296X 1752-2978. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4038351/> >.

HEBBARD, L.; GEORGE, J. Animal models of nonalcoholic fatty liver disease. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 8, n. 1, p. 35, 2011. ISSN 1759-5053.

HENNING, S. M. et al. Bioavailability and antioxidant activity of tea flavanols after consumption of green tea, black tea, or a green tea extract supplement. **Am J Clin Nutr**, v. 80, n. 6, p. 1558-64, Dec 2004. ISSN 0002-9165 (Print) 0002-9165 (Linking).

HOEKSTRA, L. T. et al. Physiological and biochemical basis of clinical liver function tests: a review. **Ann Surg**, v. 257, n. 1, p. 27-36, Jan 2013. ISSN 1528-1140 (Electronic) 0003-4932 (Linking).

HOSCH, S. E.; OLEFSKY, J. M.; KIM, J. J. APPLIED mechanics: Uncovering how adiponectin modulates insulin action. **Cell metabolism**, v. 4, n. 1, p. 5-6, 2006/07/01/ 2006. ISSN 1550-4131. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413106002063> >.

HOUTEN, S. M.; WANDERS, R. J. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 33, n. 5, p. 469-477, 2010. ISSN 0141-8955.

HSU, P.-S. et al. Leptin Promotes cPLA<sub>2</sub> Gene Expression through Activation of the MAPK/NF- $\kappa$ B/p300 Cascade. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 11, p. 27640-27658, 2015. ISSN 1422-0067. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26593914> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4661903/> >.

HU, E.; LIANG, P.; SPIEGELMAN, B. M. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. **J Biol Chem**, v. 271, n. 18, p. 10697-703, May 3 1996. ISSN 0021-9258 (Print) 0021-9258 (Linking).

---

HUI, J. M. et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? **Hepatology**, v. 40, n. 1, p. 46-54, Jul 2004. ISSN 0270-9139 (Print) 0270-9139 (Linking).

HURSEL, R. et al. The effects of catechin rich teas and caffeine on energy expenditure and fat oxidation: a meta-analysis. **Obes Rev**, v. 12, n. 7, p. e573-81, Jul 2011. ISSN 1467-789X (Electronic) 1467-7881 (Linking).

IRIMIA, J. M. et al. Impaired glucose tolerance and predisposition to the fasted state in liver glycogen synthase knock-out mice. **Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 17, p. 12851-12861, 2010. ISSN 0021-9258.

ISHTIAQ, S. M. et al. Adiponectin and PPAR: a setup for intricate crosstalk between obesity and non-alcoholic fatty liver disease. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 20, n. 3, p. 253-261, 2019. ISSN 1389-9155.

ISOMAA, B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. **Diabetes Care**, v. 24, n. 4, p. 683-9, Apr 2001. ISSN 0149-5992 (Print) 0149-5992 (Linking).

JERBY, L.; SHLOMI, T.; RUPPIN, E. Computational reconstruction of tissue-specific metabolic models: application to human liver metabolism. **Molecular systems biology**, v. 6, n. 1, p. 401, 2010. ISSN 1744-4292.

JERNÅS, M. et al. Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. **The FASEB Journal**, v. 20, n. 9, p. 1540-1542, 2006. ISSN 0892-6638.

JOHNSON, A. R. et al. Cafeteria diet-induced obesity causes oxidative damage in white adipose. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 473, n. 2, p. 545-550, 2016. ISSN 0006-291X. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X16304260> >.

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. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 4, p. 6184-6223, 2014.

KADOWAKI, T. et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. **J Clin Invest**, v. 116, n. 7, p. 1784-92, Jul 2006. ISSN 0021-9738 (Print) 0021-9738 (Linking).

KATSIKI, N.; MANTZOROS, C.; MIKHAILIDIS, D. P. Adiponectin, lipids and atherosclerosis. **Current opinion in lipidology**, v. 28, n. 4, p. 347-354, 2017. ISSN 0957-9672.

KAWAGUCHI, T. et al. Insulin resistance and chronic liver disease. **World Journal of Hepatology**, v. 3, n. 5, p. 99-107, 2011. ISSN 1948-5182. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21731901> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC3124882/> >.

KOEBERLE, A.; WERZ, O. Multi-target approach for natural products in inflammation. **Drug Discovery Today**, v. 19, n. 12, p. 1871-1882, 2014/12/01/ 2014. ISSN 1359-6446. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S135964461400333X> >.

---

KUWABARA, M. et al. "Metabolically Healthy" obesity and hyperuricemia increase risk for hypertension and diabetes: 5-year Japanese Cohort Study. **Obesity**, v. 25, n. 11, p. 1997-2008, 2017. ISSN 1930-7381.

LAMBERT, J. E. et al. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, v. 146, n. 3, p. 726-735, 2014. ISSN 0016-5085.

LEE, J. et al. Hepatic Fatty Acid Oxidation Restrains Systemic Catabolism during Starvation. **Cell reports**, v. 16, n. 1, p. 201-212, 2016. ISSN 2211-1247. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27320917> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC4927362/> >.

LEFEBVRE, P. J. Glucagon and Adipose Tissue Lipolysis. In: LEFÈBVRE, P. J. (Ed.). **Glucagon I**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1983. p.419-440. ISBN 978-3-642-68866-9.

LEHRKE, M.; LAZAR, M. A. The many faces of PPAR $\gamma$ . **Cell**, v. 123, n. 6, p. 993-999, 2005. ISSN 0092-8674.

LEIHERER, A. et al. Quercetin Impacts Expression of Metabolism- and Obesity-Associated Genes in SGBS Adipocytes. **Nutrients**, v. 8, n. 5, p. 282, 2016. ISSN 2072-6643. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4882695/> >.

LEUNG, C. et al. The role of the gut microbiota in NAFLD. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 13, n. 7, p. 412, 2016. ISSN 1759-5053.

LI, J. et al. Green tea extract treatment reduces NF $\kappa$ B activation in mice with diet-induced nonalcoholic steatohepatitis by lowering TNFR1 and TLR4 expression and ligand availability. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 41, p. 34-41, 2017. ISSN 0955-2863. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286316304715> >.

LI, S.; BROWN, M. S.; GOLDSTEIN, J. L. Bifurcation of insulin signaling pathway in rat liver: mTORC1 required for stimulation of lipogenesis, but not inhibition of gluconeogenesis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 8, p. 3441-3446, 2010. ISSN 0027-8424.

LIHN, A. S. et al. Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects. **Mol Cell Endocrinol**, v. 219, n. 1-2, p. 9-15, Apr 30 2004. ISSN 0303-7207 (Print) 0303-7207 (Linking).

LIHN, A. S.; PEDERSEN, S. B.; RICHELSEN, B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. **Obes Rev**, v. 6, n. 1, p. 13-21, Feb 2005. ISSN 1467-7881 (Print) 1467-7881 (Linking).

LISS, K. H.; FINCK, B. N. PPARs and nonalcoholic fatty liver disease. **Biochimie**, v. 136, p. 65-74, 2017. ISSN 0300-9084.

LIU, M.; LIU, F. Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin. **Biochem J**, v. 425, n. 1, p. 41-52, Dec 14 2009. ISSN 1470-8728 (Electronic) 0264-6021 (Linking).

---

- LIU, Y. et al. Adiponectin stimulates autophagy and reduces oxidative stress to enhance insulin sensitivity during high-fat diet feeding in mice. **Diabetes**, v. 64, n. 1, p. 36-48, 2015. ISSN 0012-1797.
- LONDON, R. M.; GEORGE, J. Pathogenesis of NASH: animal models. **Clinics in liver disease**, v. 11, n. 1, p. 55-74, 2007. ISSN 1089-3261.
- MAEDA, K. et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). **Biochem Biophys Res Commun**, v. 221, n. 2, p. 286-9, Apr 16 1996. ISSN 0006-291X (Print) 0006-291X (Linking).
- MAHER, J. J. Modeling fatty liver disease in animals: Is there an optimal approach, and is the effort worthwhile? **Hepatology**, v. 64, n. 5, p. 1398-1400, 2016. ISSN 0270-9139.
- MAKI, K. C. et al. Postprandial metabolism with 1,3-diacylglycerol oil versus equivalent intakes of long-chain and medium-chain triacylglycerol oils. **Nutrition**, v. 25, n. 6, p. 627-33, Jun 2009. ISSN 1873-1244 (Electronic) 0899-9007 (Linking).
- MARINOVIC, M. P.; MORANDI, A. C.; OTTON, R. Green tea catechins alone or in combination alter functional parameters of human neutrophils via suppressing the activation of TLR-4/NFkappaB p65 signal pathway. **Toxicol In Vitro**, v. 29, n. 7, p. 1766-78, Oct 2015. ISSN 1879-3177 (Electronic) 0887-2333 (Linking).
- MATSUBARA, M.; MARUOKA, S.; KATAYOSE, S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. **Eur J Endocrinol**, v. 147, n. 2, p. 173-80, Aug 2002. ISSN 0804-4643 (Print) 0804-4643 (Linking).
- MCPHERSON, S. et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. **Journal of hepatology**, v. 62, n. 5, p. 1148-1155, 2015. ISSN 0168-8278.
- MEISTER, B. Control of food intake via leptin receptors in the hypothalamus. **Vitam Horm**, v. 59, p. 265-304, 2000. ISSN 0083-6729 (Print) 0083-6729 (Linking).
- MIQUILENA-COLINA, M. E. et al. Hepatic fatty acid translocase CD36 upregulation is associated with insulin resistance, hyperinsulinaemia and increased steatosis in non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C. **Gut**, p. gut.2010.222844, 2011. ISSN 0017-5749.
- MISRA, A. et al. Relationship of anterior and posterior subcutaneous abdominal fat to insulin sensitivity in nondiabetic men. **Obes Res**, v. 5, n. 2, p. 93-9, Mar 1997. ISSN 1071-7323 (Print) 1071-7323 (Linking).
- MONTEIRO, R.; AZEVEDO, I. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome. **Mediators of Inflammation**, v. 2010, p. 289645, 2010. ISSN 0962-9351 1466-1861. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2913796/> >.
-

MORIOKA, T. et al. Leptin is associated with vascular endothelial function in overweight patients with type 2 diabetes. **Cardiovascular diabetology**, v. 13, p. 10-10, 2014. ISSN 1475-2840. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24410779> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3893526/> >.

MORRISON, R. F.; FARMER, S. R. Hormonal signaling and transcriptional control of adipocyte differentiation. **J Nutr**, v. 130, n. 12, p. 3116S-3121S, Dec 2000. ISSN 0022-3166 (Print) 0022-3166 (Linking).

MOSER, S. et al. The effect of milk proteins on the bioaccessibility of green tea flavan-3-ols. **Food Research International**, v. 66, p. 297-305, 2014. ISSN 0963-9969. Disponível em: < [//www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996914006188](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996914006188) >.

MOTAWI, T. K. et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma in Obesity and Colorectal Cancer: the Role of Epigenetics. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 10714-10714, 2017. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28878369> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5587696/> >.

MRAZ, M.; HALUZIK, M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. **Journal of Endocrinology**, v. 222, n. 3, p. R113-R127, 2014. ISSN 0022-0795.

MUKHTAR, H.; AHMAD, N. Tea polyphenols: prevention of cancer and optimizing health. **Am J Clin Nutr**, v. 71, n. 6 Suppl, p. 1698S-702S; discussion 1703S-4S, Jun 2000. ISSN 0002-9165 (Print) 0002-9165 (Linking).

MUOIO, D. M. et al. AMP-activated kinase reciprocally regulates triacylglycerol synthesis and fatty acid oxidation in liver and muscle: evidence that sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase is a novel target. **Biochem J**, v. 338 ( Pt 3), p. 783-91, Mar 15 1999. ISSN 0264-6021 (Print) 0264-6021 (Linking).

NAGASAWA, T. et al. Effects of bezafibrate, PPAR pan-agonist, and GW501516, PPAR $\delta$  agonist, on development of steatohepatitis in mice fed a methionine-and choline-deficient diet. **European journal of pharmacology**, v. 536, n. 1-2, p. 182-191, 2006. ISSN 0014-2999.

NAKAMURA, A.; TERAUCHI, Y. Lessons from mouse models of high-fat diet-induced NAFLD. **Int J Mol Sci**, v. 14, n. 11, p. 21240-57, Oct 24 2013. ISSN 1422-0067 (Electronic) 1422-0067 (Linking).

NAKANO, S. et al. Bezafibrate prevents hepatic stellate cell activation and fibrogenesis in a murine steatohepatitis model, and suppresses fibrogenic response induced by transforming growth factor- $\beta$ 1 in a cultured stellate cell line. **Hepatology Research**, v. 38, n. 10, p. 1026-1039, 2008. ISSN 1386-6346.

NAKANO, Y. et al. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. **J Biochem**, v. 120, n. 4, p. 803-12, Oct 1996. ISSN 0021-924X (Print) 0021-924X (Linking).

NAM, M. et al. Effect of green tea on hepatic lipid metabolism in mice fed a high-fat diet. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 51, p. 1-7, 2018. ISSN 0955-2863.

---

NAUKKARINEN, J. et al. Characterising metabolically healthy obesity in weight-discordant monozygotic twins. **Diabetologia**, v. 57, n. 1, p. 167-76, Jan 2014. ISSN 1432-0428 (Electronic) 0012-186X (Linking).

NCUBE, N.; AFOLAYAN, A.; OKOH, A. Assessment techniques of antimicrobial properties of natural compounds of plant origin: current methods and future trends. **African journal of biotechnology**, v. 7, n. 12, 2008. ISSN 1684-5315.

NEGISHI, H. et al. Black and green tea polyphenols attenuate blood pressure increases in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. **J Nutr**, v. 134, n. 1, p. 38-42, Jan 2004. ISSN 0022-3166 (Print) 0022-3166 (Linking).

NEUMEIER, M. et al. Regulation of adiponectin receptor 1 in human hepatocytes by agonists of nuclear receptors. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 334, n. 3, p. 924-9, Sep 02 2005. ISSN 0006-291X (Print) 0006-291X (Linking).

\_\_\_\_\_. Aldehyde oxidase 1 is highly abundant in hepatic steatosis and is downregulated by adiponectin and fenofibric acid in hepatocytes in vitro. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 350, n. 3, p. 731-5, Nov 24 2006. ISSN 0006-291X (Print) 0006-291X (Linking).

NEUSCHWANDER-TETRI, B. A. et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR- $\gamma$  ligand rosiglitazone. **Hepatology**, v. 38, n. 4, p. 1008-1017, 2003. ISSN 0270-9139.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. **Journal of natural products**, v. 79, n. 3, p. 629-661, 2016. ISSN 0163-3864.

NIGRO, E. et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. **Biomed Res Int**, v. 2014, p. 658913, 2014. ISSN 2314-6141 (Electronic).

OGUNDELE, O. E. et al. Association of adiponectin gene (ADIPOQ) polymorphisms with measures of obesity in Nigerian young adults. **Egyptian Journal of Medical Human Genetics**, v. 19, n. 2, p. 123-127, 2018/04/01/ 2018. ISSN 1110-8630. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110863017300770> >.

OHASHI, K. et al. Adiponectin as a target in obesity-related inflammatory state. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)**, v. 15, n. 2, p. 145-150, 2015. ISSN 1871-5303.

OKUNO, A. et al. Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. **The Journal of clinical investigation**, v. 101, n. 6, p. 1354-1361, 1998. ISSN 0021-9738.

ORCHARD, T. J. et al. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. **Diabetes Care**, v. 26, n. 5, p. 1374-9, May 2003. ISSN 0149-5992 (Print) 0149-5992 (Linking).

---



OTTON, R. et al. Polyphenol-rich green tea extract improves adipose tissue metabolism by down-regulating miR-335 expression and mitigating insulin resistance and inflammation. **The Journal of nutritional biochemistry**, 2018. ISSN 0955-2863. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286317308902> >.

OZTURK, Y.; SOYLU, O. B. Fatty liver in childhood. **World Journal of Hepatology**, v. 6, n. 1, p. 33-40, 2014. ISSN 1948-5182. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3953806/> >.

PADIYA, R. et al. Garlic improves insulin sensitivity and associated metabolic syndromes in fructose fed rats. **Nutr Metab (Lond)**, v. 8, p. 53, Jul 27 2011. ISSN 1743-7075 (Electronic) 1743-7075 (Linking).

PARK, H. M. et al. A System for In Vivo Imaging of Hepatic Free Fatty Acid Uptake. **Gastroenterology**, v. 152, n. 1, p. 78-81 e2, Jan 2017. ISSN 1528-0012 (Electronic) 0016-5085 (Linking).

PAWLAK, M.; LEFEBVRE, P.; STAELS, B. Molecular mechanism of PPAR $\alpha$  action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. **Journal of hepatology**, v. 62, n. 3, p. 720-733, 2015/03/01/ 2015. ISSN 0168-8278. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016882781400806X> >.

PETERS, J. M. et al. Bezafibrate is a dual ligand for PPAR $\alpha$  and PPAR $\beta$ : studies using null mice. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1632, n. 1-3, p. 80-89, 2003. ISSN 1388-1981.

PETTINELLI, P.; VIDELA, L. A. Up-regulation of PPAR- $\gamma$  mRNA expression in the liver of obese patients: an additional reinforcing lipogenic mechanism to SREBP-1c induction. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 5, p. 1424-1430, 2011. ISSN 0021-972X.

PHILLIPS, S. A. et al. Adiponectin secretion and response to pioglitazone is depot dependent in cultured human adipose tissue. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 295, n. 4, p. E842-50, Oct 2008. ISSN 0193-1849 (Print) 0193-1849 (Linking).

POLYZOS, S. A. et al. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. **Diabetes Obes Metab**, v. 12, n. 5, p. 365-83, May 2010. ISSN 1463-1326 (Electronic) 1462-8902 (Linking).

PROTZER, U.; MAINI, M. K.; KNOLLE, P. A. Living in the liver: hepatic infections. **Nat Rev Immunol**, v. 12, n. 3, p. 201-13, Mar 2012. ISSN 1474-1741 (Electronic) 1474-1733 (Linking).

RAINS, T. M.; AGARWAL, S.; MAKI, K. C. Antiobesity effects of green tea catechins: a mechanistic review. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 22, n. 1, p. 1-7, 2011. ISSN 0955-2863. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286310001609> >.

RATES, S. M. K. Plants as source of drugs. **Toxicon**, v. 39, n. 5, p. 603-613, 2001. ISSN 0041-0101.

---



RATZIU, V. et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. **Hepatology**, v. 51, n. 2, p. 445-453, 2010. ISSN 0270-9139.

REILLY, M. P. et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. **Circulation**, v. 111, n. 7, p. 932-9, Feb 22 2005. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking).

RICOTE, M. et al. The peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  is a negative regulator of macrophage activation. **Nature**, v. 391, n. 6662, p. 79-82, 1998. ISSN 1476-4687.

ROCHA, A. et al. Green tea extract activates AMPK and ameliorates white adipose tissue metabolic dysfunction induced by obesity. **Eur J Nutr**, v. 55, n. 7, p. 2231-44, Oct 2016. ISSN 1436-6215 (Electronic) 1436-6207 (Linking).

ROCHLANI, Y. et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. **Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease**, v. 11, n. 8, p. 215-225, 2017/08/01 2017. ISSN 1753-9447. Disponível em: < <https://doi.org/10.1177/1753944717711379> >. Acesso em: 2018/04/26.

ROTHBERG, A. E.; HALTER, J. B. Obesity and Diabetes in an Aging Population: Time to Rethink Definitions and Management? **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 31, n. 1, p. 1-15, 2015. ISSN 0749-0690. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S074906901400086X> >.

RUI, L. Energy metabolism in the liver. **Comprehensive physiology**, 2014. ISSN 0470650710.

S SAHAJPAL, N.; K JAIN, S. Molecular remodeling of the insulin receptor pathway by thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus: A brief review. **Protein and Peptide Letters**, v. 23, n. 9, p. 836-847, 2016. ISSN 0929-8665.

SAMUELSSON, G.; BOHLIN, L. **Drugs of natural origin: A treatise of pharmacognosy**. Stockholm, SE: Swedish Academy of Pharmaceutical Sciences, 2009, 2017. ISBN 9197651052.

SAVINI, I. et al. Obesity-Associated Oxidative Stress: Strategies Finalized to Improve Redox State. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 14, n. 5, p. 10497-10538, 2013. ISSN 1422-0067. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3676851/> >.

SCHADINGER, S. E. et al. PPAR $\gamma$ 2 regulates lipogenesis and lipid accumulation in steatotic hepatocytes. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 288, n. 6, p. E1195-E1205, 2005. ISSN 0193-1849.

SCHERER, P. E.; LODISH, H. F. **DNA encoding a novel serum protein produced exclusively in adipocytes**: Google Patents 1999.

SCHERER, P. E. et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. **J Biol Chem**, v. 270, n. 45, p. 26746-9, Nov 10 1995. ISSN 0021-9258 (Print) 0021-9258 (Linking).

SENGUPTA, S. et al. mTORC1 controls fasting-induced ketogenesis and its modulation by ageing. **Nature**, v. 468, n. 7327, p. 1100-1104, 2010. ISSN 1476-4687.

---

SHAN, W. et al. Ligand activation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta/\delta$  (PPAR $\beta/\delta$ ) attenuates carbon tetrachloride hepatotoxicity by downregulating proinflammatory gene expression. **Toxicological sciences**, v. 105, n. 2, p. 418-428, 2008. ISSN 1096-6080.

SHAO, W.; ESPENSHADE, P. J. Expanding roles for SREBP in metabolism. **Cell metabolism**, v. 16, n. 4, p. 414-419, 2012. ISSN 1550-4131  
1932-7420. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3466394/> >.

SHIOMI, Y. et al. A Novel Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR)alpha Agonist and PPARgamma Antagonist, Z-551, Ameliorates High-fat Diet-induced Obesity and Metabolic Disorders in Mice. **J Biol Chem**, v. 290, n. 23, p. 14567-81, Jun 05 2015. ISSN 1083-351X (Electronic)  
0021-9258 (Linking).

SINGH, R.; AKHTAR, N.; HAQQI, T. M. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate: inflammation and arthritis. [corrected]. **Life Sci**, v. 86, n. 25-26, p. 907-18, Jun 19 2010. ISSN 1879-0631 (Electronic)  
0024-3205 (Linking).

SKRZYDLEWSKA, E. et al. Protective effect of green tea against lipid peroxidation in the rat liver, blood serum and the brain. **Phytomedicine**, v. 9, n. 3, p. 232-8, Apr 2002. ISSN 0944-7113 (Print)  
0944-7113 (Linking).

SNIJDER, M. B. et al. Associations of hip and thigh circumferences independent of waist circumference with the incidence of type 2 diabetes: the Hoorn Study. **Am J Clin Nutr**, v. 77, n. 5, p. 1192-7, May 2003. ISSN 0002-9165 (Print)  
0002-9165 (Linking).

SOUSA-FILHO, C. P. B. et al. Green tea improves the metabolism of peripheral tissues in  $\beta$ 3-adrenergic receptor-knockout mice. **Pharmacological Research**, v. 159, p. 104956, 2020/09/01/2020. ISSN 1043-6618. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661820312640> >.

ST-PIERRE, J. et al. Contribution of abdominal obesity and hypertriglyceridemia to impaired fasting glucose and coronary artery disease. **Am J Cardiol**, v. 90, n. 1, p. 15-8, Jul 01 2002. ISSN 0002-9149 (Print)  
0002-9149 (Linking).

STAELS, B. et al. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatology**, v. 58, n. 6, p. 1941-1952, 2013. ISSN 0270-9139.

STERN, J. H.; RUTKOWSKI, J. M.; SCHERER, P. E. Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis Through Adipose Tissue Crosstalk. **Cell metabolism**, v. 23, n. 5, p. 770-784, 2016. ISSN 1550-4131  
1932-7420. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4864949/> >.

STIENSTRA, R. et al. PPARs, obesity, and inflammation. **PPAR research**, v. 2007, 2007. ISSN 1687-4757.

---

TANAKA, T. et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  induces fatty acid  $\beta$ -oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 26, p. 15924-15929, 2003. ISSN 0027-8424.

THALER, J. P.; SCHWARTZ, M. W. Minireview: Inflammation and obesity pathogenesis: the hypothalamus heats up. **Endocrinology**, v. 151, n. 9, p. 4109-15, Sep 2010. ISSN 1945-7170 (Electronic) 0013-7227 (Linking).

TOMATA, Y. et al. Green Tea Consumption and the Risk of Incident Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 24, n. 10, p. 881-889, 2016. ISSN 1064-7481. Disponível em: < [//www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1064748116301774](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1064748116301774) >.

TRUJILLO, M. E.; SCHERER, P. E. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. **Endocrine reviews**, v. 27, n. 7, p. 762-778, 2006. ISSN 0163-769X.

\_\_\_\_\_. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. **Endocr Rev**, v. 27, n. 7, p. 762-78, Dec 2006. ISSN 0163-769X (Print) 0163-769X (Linking).

TSUCHIDA, A. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\alpha$  activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , and their combination. **Diabetes**, v. 54, n. 12, p. 3358-3370, 2005. ISSN 0012-1797.

UMPLEBY, A. M. et al. NAFLD exacerbates the effect of dietary sugar on liver fat and development of an atherogenic lipoprotein phenotype. 2016.

VAZQUEZ-VELA, M. E.; TORRES, N.; TOVAR, A. R. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. **Arch Med Res**, v. 39, n. 8, p. 715-28, Nov 2008. ISSN 1873-5487 (Electronic) 0188-4409 (Linking).

VEGA, G. L. et al. Free fatty acid metabolism during fenofibrate treatment of the metabolic syndrome. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 74, n. 3, p. 236-244, 2003. ISSN 0009-9236.

VIOLLET, B. et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. **Clin Sci (Lond)**, v. 122, n. 6, p. 253-70, Mar 2012. ISSN 1470-8736 (Electronic) 0143-5221 (Linking).

WANG, X. et al. Adiponectin improves NF- $\kappa$ B-mediated inflammation and abates atherosclerosis progression in apolipoprotein E-deficient mice. **Lipids in health and disease**, v. 15, n. 1, p. 33, 2016. ISSN 1476-511X.

WANG, Y.-X. et al. Peroxisome-proliferator-activated receptor  $\delta$  activates fat metabolism to prevent obesity. **Cell**, v. 113, n. 2, p. 159-170, 2003. ISSN 0092-8674.

WANG, Z. V.; SCHERER, P. E. Adiponectin, the past two decades. **Journal of Molecular Cell Biology**, v. 8, n. 2, p. 93-100, 2016. ISSN 1674-2788. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1093/jmcb/mjw011> >.

---

WATRELOT, A. A. et al. Immobilization of flavan-3-ols onto sensor chips to study their interactions with proteins and pectins by SPR. **Applied Surface Science**, v. 371, p. 512-518, 2016. ISSN 0169-4332. Disponível em: <[//www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016943321630438X](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016943321630438X)>.

WATT, M. J. et al. Suppression of plasma free fatty acids upregulates peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and delta and PPAR coactivator 1alpha in human skeletal muscle, but not lipid regulatory genes. **J Mol Endocrinol**, v. 33, n. 2, p. 533-44, Oct 2004. ISSN 0952-5041 (Print) 0952-5041 (Linking).

WHO. Obesity and overweight. **World Health Organization (WHO)**, 2017.

WIERZBICKI, M. et al. Differential effects of in vivo PPAR alpha and gamma activation on fatty acid transport proteins expression and lipid content in rat liver. **J Physiol Pharmacol**, v. 60, n. 1, p. 99-106, Mar 2009. ISSN 1899-1505 (Electronic) 0867-5910 (Linking).

YAMAUCHI, T. et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. **Nature**, v. 423, n. 6941, p. 762-9, Jun 12 2003. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking).

\_\_\_\_\_. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. **Nat Med**, v. 13, n. 3, p. 332-9, Mar 2007. ISSN 1078-8956 (Print) 1078-8956 (Linking).

YANAI, H.; YOSHIDA, H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: mechanisms and perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 5, p. 1190, 2019.

YANG, J. et al. Berberine Improves Insulin Sensitivity by Inhibiting Fat Store and Adjusting Adipokines Profile in Human Preadipocytes and Metabolic Syndrome Patients. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, p. 9, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2012/363845>>.

YANG, L. et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  in liver fibrosis. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 291, n. 5, p. G902-G911, 2006. ISSN 0193-1857.

YOKOZAWA, T.; NAKAGAWA, T.; KITANI, K. Antioxidative activity of green tea polyphenol in cholesterol-fed rats. **J Agric Food Chem**, v. 50, n. 12, p. 3549-52, Jun 5 2002. ISSN 0021-8561 (Print) 0021-8561 (Linking).

ZHANG, H. et al. Structure of the glucagon receptor in complex with a glucagon analogue. **Nature**, v. 553, p. 106, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature25153>>.

ZHAO, L.-G. et al. Green tea consumption and cause-specific mortality: Results from two prospective cohort studies in China. **Journal of Epidemiology**, v. 27, n. 1, p. 36-41, 2017. ISSN 0917-5040. Disponível em: <[//www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0917504016300478](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0917504016300478)>.

ZIEGENFUSS, T. N. et al. Effects of a water-soluble cinnamon extract on body composition and features of the metabolic syndrome in pre-diabetic men and women. **J Int Soc Sports Nutr**, v. 3, p. 45-53, Dec 28 2006. ISSN 1550-2783 (Electronic)

---

1550-2783 (Linking).

ZIETZ, B. et al. Adiponectin represents an independent cardiovascular risk factor predicting serum HDL-cholesterol levels in type 2 diabetes. **FEBS Lett**, v. 545, n. 2-3, p. 103-4, Jun 19 2003. ISSN 0014-5793 (Print)

0014-5793 (Linking).

ZORENA, K. et al. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 10, p. 3570, 2020.