

Jarlei Fiamoncini

Efeitos de dietas com diferentes conteúdos de
ácidos graxos ômega-3 no metabolismo
energético - modulação da função dos
peroxissomos

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

Área de concentração: Fisiologia humana

Orientador: Prof. Dr. Rui Curi

São Paulo
2011

Resumo

FIAMONCINI, J. **Efeitos de dietas com diferentes conteúdos de ácidos graxos ômega-3 no metabolismo energético - modulação da função dos peroxissomos.** 2011. 111 f. Tese (Doutorado em Fisiologia Humana) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

Dietas hiperlipídicas ricas em ácidos graxos (AG) saturados induzem acúmulo de mediadores lipídicos envolvidos no desenvolvimento da resistência à insulina em diversos tecidos. Por outro lado, os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 (PUFA n-3) ativam o fator de transcrição *Peroxisome Proliferator Activated Receptor* (PPAR), induzindo oxidação de lipídios. Neste estudo, camundongos machos da linhagem Swiss foram tratados com dieta controle (chow) ou com dietas contendo óleo de peixe a 4% (NFO) e 40% (HFO) ou banha de suínos a 4% (NL) e 40% (HL) por oito semanas. Investigou-se o metabolismo de carboidratos e lipídios no fígado e músculo esquelético. Os camundongos do grupo HFO apresentaram depósitos menores de tecido adiposo e menor eficiência energética em relação ao grupo HL. O decaimento da glicemia durante o teste de tolerância à insulina (ITT), a captação de 2-desoxi-glicose e a incorporação de glicose em glicogênio no músculo sóleo isolado em resposta à insulina não foi diferente entre os grupos. Por outro lado, nos grupos NFO e HFO, a área sob a curva glicêmica no teste de tolerância à glicose (GTT) foi menor em relação aos grupos NL e HL, refletindo aumento da responsividade do fígado à insulina ou maior secreção de insulina pelas células β pancreáticas. O conteúdo de triacilgliceróis e a oxidação de ácido palmítico em músculo esquelético foram semelhantes entre os grupos. Em contraste, os animais tratados com óleo de peixe apresentaram cerca de 60% menos triacilgliceróis no fígado que os animais dos grupos NL e HL. Os camundongos do grupo HFO apresentaram menor consumo de oxigênio, avaliado por calorimetria indireta, e menor produção de CO_2 a partir do ácido palmítico em homogenatos de fígado. Apesar destes resultados indicarem redução no metabolismo oxidativo, foi observada, neste grupo, produção 50% maior de moléculas provenientes da β -oxidação do ácido palmítico em homogenatos de fígado, evidenciando aumento no fluxo de metabólitos nesta via. A elevação observada na atividade da acil CoA oxidase (ACO) - uma enzima peroxissomal e de outras enzimas envolvidas na β -oxidação no fígado de animais do grupo HFO,

associada ao maior conteúdo do marcador peroxissomal PMP-70, indicam aumento na oxidação peroxissomal de AG. A elevação do número e atividade dos peroxissomos pode direcionar os esqueletos de carbono gerados na β -oxidação para a síntese de outras moléculas como ácidos biliares, que são excretados nas fezes. Além disso, como a β -oxidação peroxissomal de AG é energeticamente ineficiente, a menor produção de ATP por mol de AG oxidado acarreta na metabolização de maior número de moléculas de AG para gerar energia. Estas alterações no metabolismo energético, associadas à diminuição da lipogênese no grupo HFO, contribuem para a redução do acúmulo de lipídios e preservação da tolerância à glicose.

Palavras-chave: Ácidos graxos. Resistência à insulina. Peroxissomos. Diabetes tipo 2. Obesidade. β -Oxidação.

Abstract

FIAMONCINI, J. **Effects of diets with different omega 3 fatty acids content on energy metabolism - modulation of peroxisomes function.** 2011. 111 p. Ph. D. thesis (Human Physiology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

High-fat diets rich in saturated fatty acids (FA) induce accumulation of lipid mediators involved in the development of insulin resistance in different tissues. On the other hand, omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA) are well known activators of the transcription factor Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR), inducing FA oxidation. In this study, male Swiss mice were fed on control diet (chow) or diets containing either fish oil at 4% (NFO) and 40% (HFO) or lard at 4% (NL) and 40% (HL) (wt/wt) for eight weeks. Carbohydrate and lipid metabolism were investigated in the liver and skeletal muscle. The HFO group showed smaller fat pads and lower energy efficiency, when compared to the HL group. Glucose clearance during the insulin tolerance test (ITT), uptake of 2-deoxy-glucose and incorporation of glucose into glycogen in isolated soleus muscle in response to insulin stimulation were not different among the groups. On the other hand, in the NFO and HFO groups, the area under the glycemic curve during the glucose tolerance test (GTT) was reduced in comparison to the NL and HL groups. Triacylglycerol content and palmitate oxidation by the gastrocnemius muscle were not different among the groups. In contrast, fish oil-fed mice showed 60% less liver triacylglycerol content than lard-fed mice. The HFO group showed reduced oxygen consumption, as determined through indirect calorimetry, and reduced CO₂ production from palmitic acid in liver homogenates. Despite the reduced oxidative metabolism, it was observed, in the HFO group, 50% increase in generation of molecules from palmitic acid β -oxidation (ASM) in liver homogenates, indicating increased metabolite flux through this pathway. The increased activity of the peroxisomal acyl-CoA oxydase (ACO) and other enzymes involved in β -oxidation in the liver of HFO mice and the increased content of the peroxisomal marker PMP-70 point towards increased peroxisomal FA oxidation. The increase in the pool size and activity of peroxisomes can possibly direct the carbon skeletons generated through β -oxidation to the synthesis of other molecules such as bile acids, that are excreted in the feces. As peroxisomal β -

oxidation of FA is energetically inefficient, the lower ATP generation per mol of FA oxidised creates the need of metabolising more FA molecules to generate energy. These alterations in energy metabolism, associated to decreased lipogenesis in the HFO group, contribute to the reduced lipid accumulation and preserved glucose tolerance.

Key words: Fatty acids. Insulin resistance. Peroxisomes. Type 2 Diabetes. Obesity. β -Oxidation.

2 Introdução e Revisão da Literatura

2.1 A química dos ácidos graxos

Os lipídios constituem um grupo de moléculas muito distintas entre si, sendo a insolubilidade em água sua característica comum. A estrutura fundamental das moléculas lipídicas de maior abundância é composta por ácidos graxos (AG) - ácidos carboxílicos representados pela fórmula $R-CO_2H$. Em mamíferos, o radical R é geralmente uma cadeia hidrocarbônica longa, não ramificada, com número par de átomos de carbono, podendo ser saturada ou conter uma ou mais insaturações. São moléculas anfipáticas, onde o grupo carboxila constitui a região polar e a cadeia R a região apolar da molécula.

Quanto ao tamanho da cadeia carbônica, os AG podem ser classificados em AG de **cadeia curta** (contém dois a quatro átomos de carbono), **cadeia média** (seis a quatorze átomos de carbono), **cadeia longa** (quando contêm mais de quatorze átomos de carbono) e **cadeia muito longa** (número de carbonos igual ou maior que vinte).

A presença de insaturações (duplas ligações) na cadeia carbônica classifica os AG em **saturados** - sem insaturações na cadeia carbônica, **monoinsaturados** - quando contém uma insaturação na cadeia carbônica e **poliinsaturados (PUFA)** - com mais de uma insaturação.

As duplas ligações podem se apresentar na configuração *cis* ou *trans*. Na configuração *cis*, os átomos de hidrogênio ligados aos átomos de carbono adjacentes à dupla ligação estão do mesmo lado da cadeia hidrocarbônica, ao passo que na dupla ligação *trans*, os átomos de hidrogênio ligados aos átomos de carbono unidos pela dupla ligação estão em lados opostos da cadeia. A rigidez da dupla ligação mantém a conformação da molécula e, no caso do isômero *cis*, causa o curvamento da cadeia, restringindo a liberdade conformacional do AG. Quanto mais duplas ligações na configuração *cis*, menor será a sua flexibilidade. As duplas ligações *trans* não causam curvamento da cadeia hidrocarbônica e por isso AG com duplas ligações nesta configuração apresentam estrutura espacial similar à de AG saturados. Disto resulta que lipídios compostos majoritariamente por AG insaturados e poliinsaturados apresentam menor ponto de fusão e se encontram no estado líquido à temperatura

ambiente, sendo denominados genericamente de óleos. Lipídios compostos por AG de cadeia saturada apresentam-se sólidos à temperatura ambiente e são chamados de gorduras.

Comumente, os AG são identificados por nomes que não seguem qualquer regra e geralmente derivam da fonte da qual o AG foi primeiramente isolado. É formado pela palavra ácido + o nome comum (variável), sucedido do sufixo *ico*, relacionado à natureza ácida da molécula. Como exemplos, temos o ácido palmítico, abundante no óleo de palma e o ácido oléico encontrado em altas concentrações no óleo de oliva. A nomenclatura dos AG pelo sistema IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) é baseada nas regras para nomenclatura em química orgânica, publicadas em 1977 e uma recomendação específica para lipídios de 1979. Neste sistema, os átomos de carbono recebem números a partir do grupamento carboxila e os AG são representados descrevendo-se a configuração e posição das duplas ligações, quando existentes, seguido do nome que descreve o número de átomos de carbono e de duplas ligações da molécula. Os nomes sempre terminam com o sufixo *óico*. Neste sistema, o ácido palmítico é descrito “n-hexadecanóico” e o ácido oléico “cis- Δ 9-octadecenóico”. Existe ainda um sistema com nomes abreviados para os AG, muito mais simples e descritivo. Dessa forma, descreve-se o AG de acordo com o número de átomos de carbono + o número de duplas ligações (caso existam), separados por dois pontos, seguidos pela posição e configuração da dupla ligação. Dessa forma, o ácido palmítico é representado por 16:0, por apresentar 16 átomos de carbono e nenhuma dupla ligação e o ácido oléico por 18:1n-9c. Os principais AG encontrados em tecidos de mamíferos e as diferentes formas de descrevê-los, seguindo os sistemas de nomenclatura estão na Tabela 1.

A classificação dos AG insaturados pode ser feita de duas formas: na nomenclatura delta (Δ) descreve-se a posição da primeira dupla ligação existente a partir do carbono do grupo carboxila, precedida da configuração da dupla ligação. Por exemplo, o ácido linoléico, que contém duas duplas ligações na configuração *cis* nos carbonos 9 e 12, contando-se a partir da carboxila é representado por 18:2 cis- Δ 9. Na segunda forma de representar os PUFA (a mais comum), indica-se a posição da dupla ligação mais próxima do carbono do terminal metila, ou carbono ômega (ω), designado dessa forma por ser o último carbono da cadeia hidrocarbônica,

assim como a letra ω é a última do alfabeto grego. Pode-se também substituir a letra ω pela letra “n”. Este sistema classifica os PUFA em quatro classes distintas: ω -7, ω -9, ω -6 e ω -3, de acordo com a localização da primeira dupla ligação em relação ao carbono ω . Dessa forma, o ácido α -linolênico, que tem 18 átomos de carbono e 3 duplas ligações, sendo a primeira a 3 átomos de carbono do terminal metila é descrito como 18:3 ω 3 ou 18:3n3 e o ácido linoléico que tem 18 átomos de carbono e 2 duplas ligações na configuração *cis*, sendo a primeira a 6 carbonos do metil terminal, é referido como 18:2n6. Pode-se ainda indicar a configuração desta dupla ligação: 18:2n6c.

Tabela 1- Nomenclatura dos ácidos graxos. Relação dos ácidos graxos de ocorrência mais abundante em tecidos de animais de mamíferos.

Abreviatura	Nome Comum	Nome IUPAC
Saturados		
14:0	Ácido mirístico	n-tetradecanóico
16:0	Acido palmítico	n-hexadecanóico
18:0	Acido esteárico	n-octadecanóico
Monoinsaturados		
16:1n7	Ácido palmitoléico	cis- Δ 9-hexadecenóico
18:1n9	Ácido oléico	cis- Δ 9-octadecenóico
PUFA n-6		
18:2n6	Ácido linoléico	cis- Δ 9, Δ 12, Δ 15-octadecenóico
20:4n6	Ácido araquidônico	cis- Δ 5, Δ 8, Δ 11, Δ 14-eicosatetraenóico
PUFA n-3		
18:3n3	Ácido α -linolênico	cis- Δ 9, Δ 12, Δ 15-octadecatrienóico
20:5n3	Ácido timnodóico (EPA)	cis-5,1,11,14,17-eicosapentaenóico
22:6n3	Ácido cervônico (DHA)	cis-4,7,10,13,16,19-docosahexaenóico

2.2 Síntese dos ácidos graxos

Em mamíferos, a síntese dos AG ocorre no citoplasma da maioria das células a partir do acetil CoA. Este metabólito, formado no interior das mitocôndrias, se junta com o oxaloacetato para formar citrato, que é transportado para o citoplasma, onde é convertido em oxaloacetato e acetil-CoA. A acetil CoA carboxilase (ACC) que catalisa a formação de malonil-CoA a partir de duas moléculas de acetil CoA, sendo este o primeiro passo irreversível da via de síntese de AG. A ACC é o principal sítio de regulação da síntese de AG. Sua atividade é aumentada pelo citrato e inibida por AG de cadeia longa, além de ser modulada por fosforilação mediada por hormônios como a insulina.

Os AG são sintetizados a partir de ciclos de adições de pares de carbono a uma molécula de malonil-CoA original catalisadas por um complexo multienzimático – a ácido graxo sintase (AGS). Os átomos de carbono dos AG são adicionados em uma seqüência de passos, sendo o grupo acila produzido por este conjunto de reações reciclado para tornar-se substrato em uma nova reação de condensação com o grupo malonil-CoA ativado. Quando o comprimento da cadeia do grupo acila atinge dezesseis átomos de carbono, o produto (ácido palmítico) abandona o ciclo (COX, 2005).

O ácido palmítico é o precursor para a síntese de outros AG mais longos e insaturados por meio de reações de alongação (adição de átomos de carbono) e dessaturação (inserção de duplas ligações). As reações de dessaturação são realizadas por um complexo enzimático que requer NADH, O₂ e três enzimas ligadas à membrana do retículo endoplasmático: citocromo b₅ redutase, citocromo b₅ e uma dessaturase. Este sistema produz os AG monoinsaturados mais comuns nos tecidos animais: ácido palmitoléico (16:1n7) e ácido oléico (18:1n9). A maioria dos AG monoinsaturados produzidos por animais apresentam a dupla ligação na posição 9. Apenas em vegetais, novas duplas ligações são introduzidas entre a insaturação existente e o grupo metil terminal, gerando os ácidos linoléico (18:2n6) e α -linolênico (18:3n3) a partir do ácido oléico.

Por serem produzidos apenas em vegetais, mas indispensáveis ao bom funcionamento do organismo animal, os ácidos linoléico e α -linolênico são considerados essenciais e devem ser obtidos pelo consumo de vegetais ou de

animais herbívoros (POMPÉIA, 2002). No organismo dos mamíferos, os AG essenciais obtidos da dieta podem sofrer novas reações de alongação e dessaturação. O ácido linoléico é precursor do ácido araquidônico, que é o principal produto desta via em mamíferos, mas que também pode dar origem a outros AG. De maneira análoga, o ácido α -linolênico sofre dessaturações e alongações para gerar os PUFA EPA e DHA e outros membros da família n-3. Entre os membros das diferentes famílias de AG (n-3 e n-6), há competição pelas enzimas que atuam na sua metabolização. A Δ -6 dessaturase, que controla uma etapa limitante da dessaturação, apresenta maior afinidade pelo ácido α -linolênico (PUFA n-3) em relação ao linoléico (PUFA n-6) (RIECKENHOFF; HOLMAN; BURR, 1949). Os ácidos araquidônico, EPA e di-homo- γ -linolênico, produzidos na metabolização dos AG essenciais, dão origem a uma série de mediadores químicos de relevância fisiológica, dentre os quais destacam-se as prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanas (DAS e FAMS, 2003).

A essencialidade dos PUFA n-6 foi descrita na década de 1920, quando se observaram diversas alterações funcionais associadas à sua ausência (BURR, 1929). Já os PUFA n-3 foram considerados essenciais após a década de 1980, associando-se a sua falta a deficiências neurológicas e visuais (HOLMAN, 1998). Além dos efeitos na derme e sistema nervoso, a ausência de AG essenciais também causa alterações em outros órgãos e sistemas, basicamente devido a falta de mediadores lipídicos com ação farmacológica. As síndromes causadas pela deficiência de AG n-3 ou n-6 podem ser revertidas pelo fornecimento de qualquer AG da classe em deficiência, pois é possível que, dentro da mesma classe, os AG sejam interconvertidos. Entretanto, a ausência de PUFA n-3 não pode ser revertida pelo fornecimento de PUFA n-6 e vice-versa porque os mamíferos não podem retirar ou inserir insaturações nas posições 3-4 ou 6-7 dos PUFA (POMPÉIA, 2002).

2.3 Oxidação de ácidos graxos

Em estudos pioneiros na utilização de marcadores sintéticos para estudar processos bioquímicos, Franz Knoop, em 1904, observou que os AG são degradados pela oxidação do carbono β , cunhando o nome β -oxidação para o processo de oxidação de AG (STRYER, 1988). Em 1949, Eugene Kennedy e Albert Lehninger mostraram que a oxidação de AG ocorre nas mitocôndrias e apenas em 1976 Lazarow e De Duve descreveram este processo também em peroxissomos.

No interior das células, antes de qualquer processo metabólico, os AG são ativados pela sua ligação à coenzima A (CoA) no citoplasma, dando origem a moléculas de acil CoA. Este processo é catalisado por um grupo de acil CoA sintetases que difere quanto à sua localização celular e especificidade (COLEMAN; LEWIN; MUOIO, 2000). A oxidação completa de AG compreende dois processos: a β -oxidação, onde as moléculas de acil CoA são convertidos em moléculas de acetil CoA, e o ciclo de Krebs, onde as moléculas de acetil CoA geradas na β -oxidação são oxidadas a CO_2 .

2.4 β -oxidação mitocondrial

Nas mitocôndrias, o processo da β -oxidação é altamente regulado. A entrada das moléculas de acil CoA nestas organelas é a principal etapa de regulação da oxidação de AG sendo mediada pelo sistema carnitina palmitoil transferase (CPT). A CPT-1, localizada na membrana mitocondrial externa, catalisa a conversão do acil CoA em acil carnitina. As moléculas de acil-carnitina podem ser formadas no espaço intermembranas da mitocôndria ou migrar para este espaço através de poros da membrana mitocondrial externa. Estas moléculas podem então atravessar a membrana mitocondrial interna através do transportador acil-carnitina /carnitina. O terceiro e último passo do sistema carnitina palmitoil transferase é a transferência do grupo acil da carnitina para uma molécula de CoA na matriz mitocondrial, catalisada pela enzima CPT-2. O malonil CoA, formado pela ACC em condições de grande disponibilidade de glicose, é o inibidor alostérico mais importante da CPT-1 (KERNER e HOPPEL, 2000). A síntese de malonil CoA é o primeiro passo da via de síntese de AG. A ação deste sobre o transporte de AG para a mitocôndria inibe a

oxidação desses quando a síntese *de novo* é favorecida em consequência da alta disponibilidade de glicose (WAKIL; STOOPS; JOSHI, 1983).

Uma vez o acil CoA estando na matriz mitocondrial, este pode sofrer β -oxidação. Este processo consiste de quatro passos, através dos quais uma molécula de acetil CoA é gerada às custas da retirada de dois átomos de carbono da cadeia hidrocarbônica do acil-CoA, gerando uma molécula de FADH_2 e NADH. A repetição deste ciclo de reações acontece quantas vezes for necessário para que a molécula de acil CoA seja convertida em várias moléculas de acetil CoA, sendo o número destas dependente do tamanho da cadeia carbônica do AG. Por exemplo, o ácido palmítico, que contém 16 átomos de carbono gera 8 moléculas de acetil CoA.

O primeiro passo da β -oxidação é uma desidrogenação do acil CoA, inserindo uma dupla ligação *trans* entre os carbonos C2 e C3, catalisada pela acil CoA desidrogenase, causando redução do FAD a FADH_2 . A acil CoA desidrogenase apresenta diferentes isoformas, com especificidades distintas para acil CoAs de tamanhos diferentes. O segundo passo da β -oxidação é a hidratação da dupla ligação gerada anteriormente, catalisada pela enoil CoA hidratase. No terceiro passo, a β -hidroxiacil CoA desidrogenase catalisa a desidrogenação da molécula gerada no segundo passo da via, com a concomitante redução do NAD^+ à NADH. O quarto e último passo da via é catalisado pela tiolase, que adiciona uma molécula de CoA ao acil CoA, culminando com a formação de uma molécula de acetil CoA e outra de acil CoA encurtada em dois átomos de carbono. As três últimas enzimas da via apresentam-se em um complexo trifuncional no fígado de humanos e roedores (COX, 2005).

Nas mitocôndrias, as moléculas de FADH_2 e NADH produzidas na β -oxidação doam seus elétrons para a cadeia transportadora de elétrons (CTE), cuja atividade culmina na produção de ATP a partir de $\text{ADP} + \text{Pi}$, redução do O_2 e produção de H_2O . Além disso, as moléculas de acetil CoA geradas entram no ciclo de Krebs, para serem oxidadas a CO_2 , gerando outras moléculas de FADH_2 , NADH e GTP.

A oxidação de PUFA requer duas etapas adicionais, em relação à dos AG saturados. Duplas ligações em carbonos pares precisam ser metabolizadas para que prossiga a sequência de ciclos da β -oxidação. Estas reações são catalisadas pela 2,4-dienoil-CoA redutase que é dependente de NADPH. Esta enzima reduz uma dupla ligação na molécula Δ^2 -*trans*, Δ^4 -*cis* enoil CoA gerando Δ^3 -*trans* enoil CoA,

que é convertido a Δ^2 -trans enoil CoA pela Δ^3,Δ^2 trans enoil CoA isomerase (SMELAND et al., 1992). A Figura 1 apresenta a reação catalisada pela enzima 2,4-dienoil-CoA redutase em um esquema da β -oxidação do linoleoil-CoA, gerado a partir do ácido linoléico e, portanto, contendo uma dupla ligação em um carbono par .

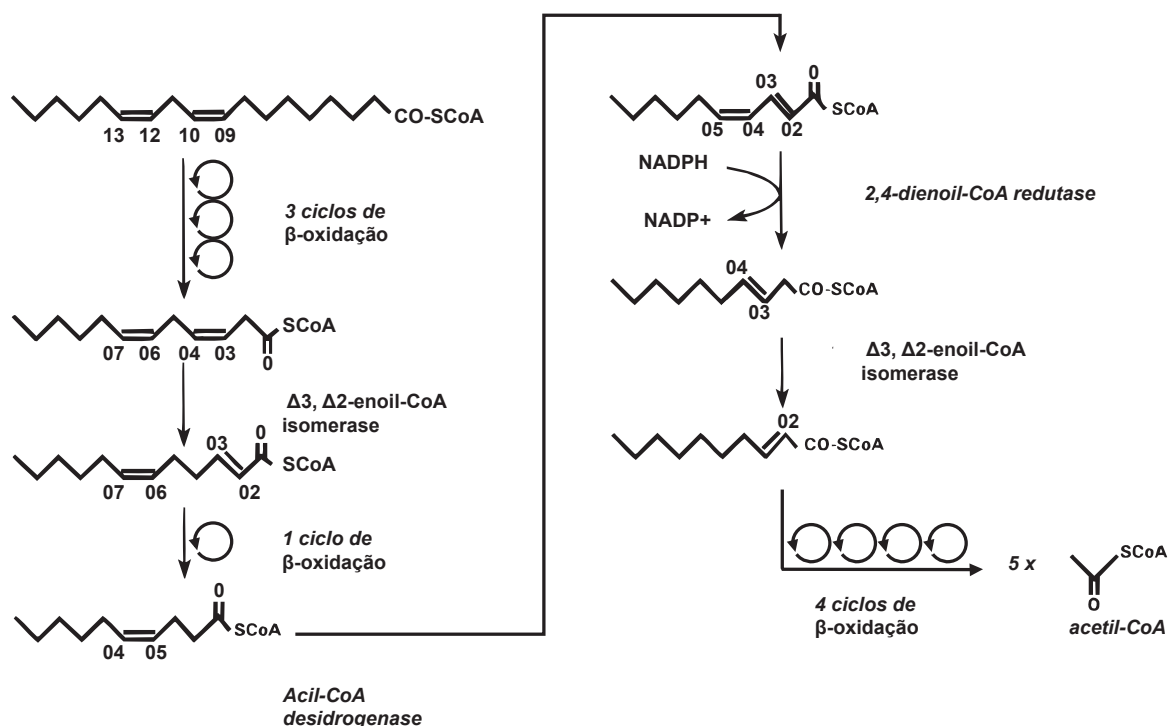


Figura 1. Esquema da β -oxidação de linoleoil-CoA. O diagrama mostra a reação adicional necessária para a β -oxidação do ácido linoléico, evidenciando a participação da 2,4 dienoil CoA redutase.
Fonte: Adaptado de Wanders et al. (1999).

2.5 Biologia dos peroxissomos e a β -oxidação peroxissomal

Os peroxissomos são organelas com diâmetro entre 0,1 - 1 μm , envoltas por uma membrana simples, contendo matriz granulosa que pode apresentar inclusões cristalinas de enzimas (SCHRADER e FAHIMI, 2008). Estas organelas foram descritas pela primeira vez em 1954 por Rhodin, que as chamou de microsomos. Somente em 1966, De DuVe e Baudhuin os isolaram pela primeira vez em mamíferos a partir do fígado de ratos. Estes autores também descreveram a

presença de enzimas geradoras de H_2O_2 e da catalase nestas organelas, fato que os levou a cunhar o nome peroxissomos.

A primeira descrição de um sistema capaz de oxidar AG fora das mitocôndrias foi feita em 1969 em glioxissomos de sementes de mamona (COOPER e BEEVERS, 1969). Durante a germinação, os glioxissomos tem a função de prover esqueletos de carbono a partir de moléculas de lipídios enquanto as estruturas fotossintetizantes não estão presentes. A descrição da oxidação de AG em peroxissomos isolados de fígado de ratos, ocorrendo em paralelo à oxidação nas mitocôndrias, foi realizada por Lazarow e De Duve em 1976, que também descreveram o estímulo desta função pelo clofibrato.

A importância dos peroxissomos na síntese de glicerolipídios foi descrita em 1979 (HAJRA; BURKE; JONES, 1979) e a sua importância no metabolismo de AG de cadeia muito longa em 1982, pela observação do acúmulo destes em portadores da síndrome de Zellweger, uma doença causada pela ausência de peroxissomos em fígado, rins e cérebro (BROWN et al., 1982).

Desde a metade do século 20 é conhecida a resposta na proliferação destas organelas pelo tratamento com agentes hipolipidêmiantes (HESS; STAUBLI; RIESS, 1965; SVOBODA e AZARNOFF, 1966). Entretanto, apenas no início da década de 1990 foi descrita a dependência da proliferação de peroxissomos pela ativação do que foi chamado “Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissomos” (PPAR) (ISSEMANN e GREEN, 1990).

Apesar das reações envolvidas na β -oxidação peroxissomal de AG serem muito parecidas com as da β -oxidação mitocondrial, existem muitas diferenças nesta via entre as duas organelas. Estas diferenças são primariamente relacionadas à maquinaria enzimática e o destino dos produtos gerados.

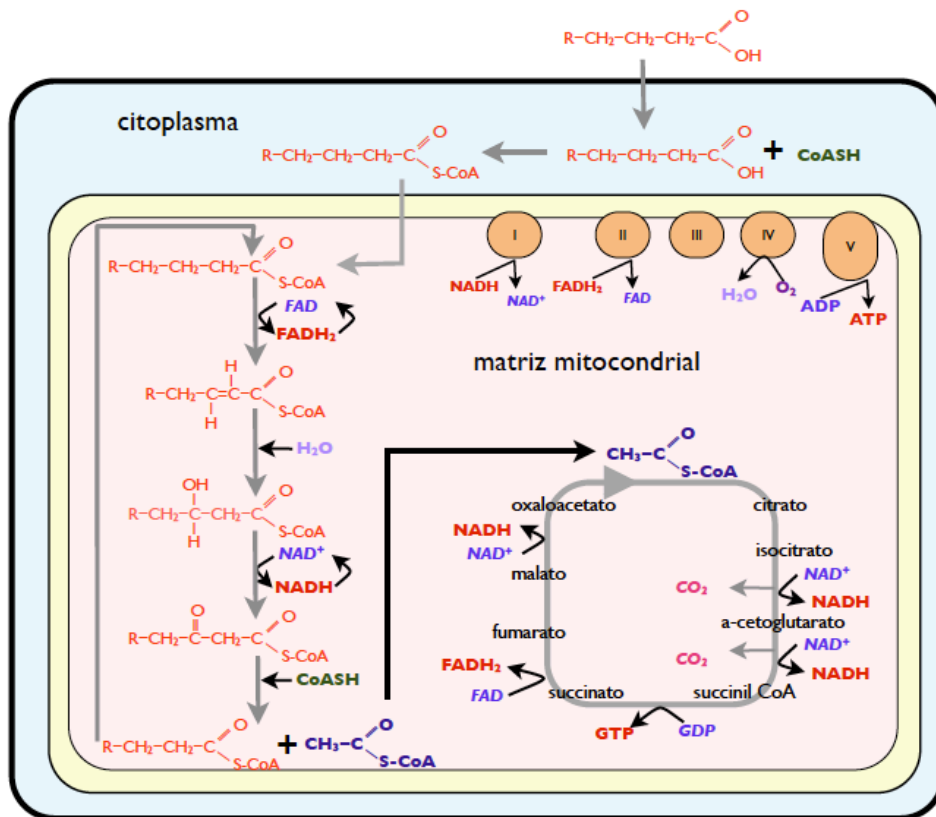
A principal diferença da β -oxidação peroxissomal em comparação à mitocondrial é o primeiro passo da via. Nos peroxissomos, esta reação não é catalisada pela acil CoA desidrogenase como nas mitocôndrias, mas por uma acil CoA oxidase, uma flavoproteína que transfere os elétrons derivados da desidrogenação do acil CoA diretamente para o oxigênio molecular. Esta reação não gera poder redutor (NADH) e não contribui para a geração de ATP, mas leva à produção de H_2O_2 , que é então degradada pela enzima catalase, gerando H_2O e $1/2 O_2$. Existem diferenças importantes entre as acil CoA oxidases de ratos e humanos.

Em ratos, há duas isoformas de acil CoA oxidases em peroxissomos não hepáticos - palmitoil CoA oxidase e pristanoil CoA oxidase. Nos hepatócitos, além destas duas isoformas, há ainda a colestanoil CoA oxidase, que reage exclusivamente com ésteres de intermediários do metabolismo de ácidos biliares (VAN VELDHOVEN et al., 1992). Em humanos, existem apenas duas isoformas de acil CoA oxidase; uma palmitoil CoA oxidase, com propriedades similares à correspondente encontrada em ratos e a acil CoA oxidase para grupos acil de cadeia ramificada, com especificidades similares às das pristanoil CoA oxidase e da colestanoil CoA oxidase encontradas em ratos (VANHOVE et al., 1993). Ainda com relação às diferenças no conjunto de enzimas, diferentemente das mitocôndrias, os peroxissomos contém enzimas bifuncionais que catalisam o segundo e terceiro passos da β -oxidação.

A especificidade do substrato é outra diferença importante entre a β -oxidação peroxissomal e mitocondrial. Peroxissomos contém enzimas que metabolizam PUFA e AG de cadeia muito longa, que não podem ser metabolizados nas mitocôndrias. A entrada dos substratos para a β -oxidação também se apresenta diferente entre as duas organelas. Enquanto o transporte de AG de cadeia longa nas mitocôndrias é exclusivamente mediado pelo sistema CPT, nos peroxissomos, este sistema não existe, mas a carnitina tem importância na exportação de acil CoA (WANDERS et al., 2001).

Durante muito tempo, aceitou-se a idéia de que as moléculas de acetil CoA geradas na β -oxidação peroxissomal são translocadas para a mitocôndria, onde seriam oxidadas pelo ciclo de Krebs, gerando equivalentes redutores, GTP e CO_2 . Entretanto, em estudos da β -oxidação em coração perfundido de ratos, não foi detectada transferência das moléculas de acetil CoA geradas nos peroxissomos para as mitocôndrias (BIAN et al., 2005). Este fato levanta a possibilidade destas moléculas serem empregadas na síntese de outros compostos. O uso do acetil CoA proveniente da β -oxidação na elongação de AG foi descrito em células HepG2 (WONG et al., 2004). A Figura 2 ilustra as principais reações da oxidação de AG em uma célula hipotética sem peroxissomos e em uma outra célula onde a participação dos peroxissomos neste processo é expressiva.

A



B

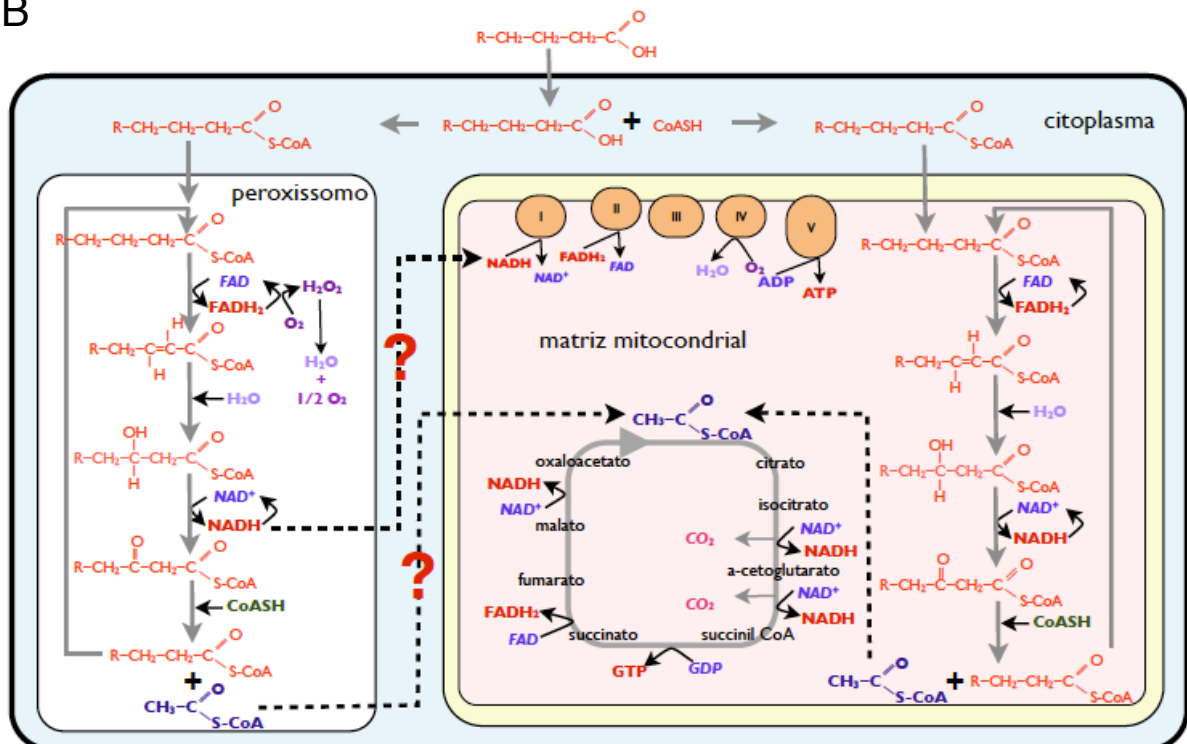


Figura 2 - Comparação entre a β -oxidação mitocondrial e a peroxissomal. Esquema representando a oxidação de acil-CoA em uma célula hipotética contendo apenas mitocôndrias (A) e em outra célula contendo peroxissomos e mitocôndrias (B). Importante atentar para o aumento da capacidade de oxidação de AG em células contendo peroxissomos e a ineficiência da β -oxidação peroxissomal em relação ao sistema mitocondrial - produção de H_2O_2 na primeira etapa da β -oxidação peroxissomal e a possibilidade de não haver translocação de NADH do peroxissomo para a mitocôndria.

2.6 Insulina

A insulina é secretada pelas células β pancreáticas após a elevação de glicose e nutrientes no plasma. As células secretoras de insulina são estimuladas pela elevação nas concentrações plasmáticas destes nutrientes por um mecanismo dependente da glicoquinase (MATSCHINSKY; GLASER; MAGNUSON, 1998). Observa-se então aumento da relação ATP/ADP causando fechamento dos canais de potássio dependentes de ATP, despolarização da membrana plasmática, influxo de Ca^{2+} e secreção de insulina (ASHCROFT e GRIBBLE, 1999).

Uma vez na circulação, a insulina desencadeia uma série de ações que culminam na redução da glicemia e aumento das reservas de metabólitos energéticos em diferentes tecidos (KROOK et al., 1997). Os principais efeitos da insulina são: aumento da síntese de glicogênio no músculo e fígado; redução da produção hepática de glicose; inibição da lipólise no tecido adiposo; inibição da proteólise e aumento da síntese protéica no músculo e estímulo da lipogênese em tecido adiposo e fígado. Além dos efeitos no metabolismo energético, a insulina também participa da regulação de outros processos, incluindo aumento da proliferação celular.

A ação da insulina inicia-se pela sua ligação à subunidade α do receptor, estimulando a atividade tirosina quinase intrínseca do receptor (BALLOTTI et al., 1989; KASUGA, 1993), que culmina em autofosforilação dos seus resíduos de tirosina. As subunidades β fosforiladas permitem a ligação e fosforilação dos substratos do receptor de insulina-1, 2, 3 e 4 (IRS-1, 2, 3 e 4), dentre outros (PRONK et al., 1993).

Após fosforilado, o IRS-1 associa-se a várias proteínas incluindo a fosfatidilinositol 3-quinase (PI3-quinase) (BACKER et al., 1992; NYSTROM e QUON, 1999). A PI3-quinase ativada fosforila o fosfatidilinositol (PI), resultando na formação de PI-3-fosfato, PI-3,4-difosfato e PI-3,4,5-trisfosfato, que permitem a propagação de sinais mediados por esta enzima (KAPELLER e CANTLEY, 1994). Um desses sinais é a ativação da quinase dependente de fosfoinosítídeos-1 (PDK-1), que está envolvida na fosforilação e ativação da proteína quinase B (PKB ou Akt) (ALESSI et al., 1996) e das isoformas atípicas de proteína quinase C (PKC) λ e ζ (DONG et al., 1999). A Akt regula várias respostas da insulina (ALESSI e DOWNES, 1998;

SUMMERS et al., 1999), como translocação do transportador da glicose - GluT4 à membrana plasmática (CHEATHAM et al., 1994; QUON et al., 1995), síntese protéica via p70 S6 quinase (p70^{S6K}) (CHANG e TRAUGH, 1998), síntese de glicogênio, oxidação de glicose e atividade da lipase hormônio sensível (CARLSEN; CHRISTIANSEN; VINTEN, 1997; ASANO, 2000).

Outra via de sinalização da insulina é a cascata MAP quinase, que se inicia com a associação da Grb-2 ao Shc e, em menor grau, ao IRS-1, levando à formação do complexo Grb-2/*Son of Sevenless* (SoS) na membrana plasmática (LI et al., 1993; SKOLNIK et al., 1993) e conseqüente ativação da proteína c-Ras que, por sua vez, ativa a raf, primeiro elemento da cascata MAP quinase (BARON e VAN OBERGHEN, 1995). Apesar de controversa, sugere-se a ativação desta cascata nos processos de síntese de glicogênio e translocação de GLUT-4 à membrana plasmática (YANO et al., 1993; SOMWAR et al., 2001; NYSTROM e QUON, 1999). O aumento na síntese de glicogênio deve-se também à ativação da fosfoproteína fosfatase-1 (PP-1) através da p90 S6 quinase ribossomal (p90^{rsk}). A PP-1 é responsável pela desfosforilação e ativação da glicogênio sintase, resultando em aumento na síntese de glicogênio (YANO et al., 1993).

2.7 Efeitos dos ácidos graxos nas respostas à insulina

O *diabetes mellitus* tipo 2 e a obesidade apresentam resistência à insulina como característica comum (GORDON, 1960; BODEN, 1997). Nestas situações, a concentração plasmática de AG livres está elevada e o envolvimento desses metabólitos no desenvolvimento da resistência à insulina tem sido proposto. O aumento prolongado da concentração de AG livres no plasma causa redução nas ações deste hormônio em vários tecidos, principalmente músculos estriados, fígado e adipócitos (RANDLE et al., 1963; HUNNICUTT et al., 1994; KIM et al., 1996; OAKES et al., 1997; BODEN, 2003). Entretanto, os mecanismos envolvidos ainda não são completamente conhecidos.

A influência nas ações da insulina varia de acordo com o tipo de AG. O ácido palmítico induz resistência ao hormônio, causando redução na captação de glicose em adipócitos (HUNNICUTT *et al.*, 1994; VAN EPPS-FUNG et al., 1997) e músculo esquelético (THOMPSON et al., 2000; MONTELL et al., 2001; YU et al.,

2002). Este AG causa também redução na síntese de glicogênio em adipócitos (VAN EPPS-FUNG et al., 1997) e tecido muscular (SCHMITZ-PEIFFER, 2000; THOMPSON *et al.*, 2000).

Os efeitos dos AG dependem do tempo de exposição das células/tecido a estas moléculas. Quando o músculo sóleo é incubado por 1 hora na presença de ácido palmítico, observa-se diminuição da fosforilação de algumas proteínas da via de sinalização da insulina sem, entretanto, reduzir a captação de glicose ou a síntese de glicogênio (HIRABARA et al., 2007). Por outro lado, quando a exposição ocorre por período de tempo prolongado (infusão de lipídios por 5 horas), a inibição da fosforilação de proteínas da cascata de sinalização à insulina é mais pronunciada e ocorre diminuição na captação de glicose e síntese de glicogênio (YU *et al.*, 2002).

Os PUFA, especialmente EPA e DHA, estão envolvidos no aumento da sensibilidade à ação da insulina (STORLIEN et al., 1991; LIU et al., 1994; CHICCO et al., 1996). PUFA n-3 na quantidade de 2,6 g/Kg da dieta previnem a resistência à insulina induzida pela sacarose. Além disso, algumas alterações decorrentes da resistência à insulina são parcialmente revertidas e o transporte de glicose aumenta em ratos que receberam dietas com razão n-6:n-3 de 10 ou 5. Estes efeitos não são observados quando a relação n-6:n-3 é superior a 10 (GHAFOORUNISSA et al., 2005). Holness et al. (2004) afirmam que PUFA n-3 revertem a hiperinsulinemia após a administração intravenosa de glicose em ratos que apresentam resistência à insulina induzida por AG saturados. A substituição de uma dieta hiperlipídica por outra rica em óleo de peixe melhora a ação da insulina em ratos, o que não ocorre quando uma dieta rica em ácido γ -linolênico (PUFA n-6) é utilizada. Este efeito do óleo de peixe na sensibilização à insulina é acompanhado de diminuição dos valores de triacilgliceróis e AG livres (NEFA) no plasma e do conteúdo de lipídios no fígado e músculo (SIMONCIKOVA et al., 2002).

Pighin et al. (2003) sugerem que o aumento de EPA e DHA nos fosfolipídios da membrana de músculo esquelético de ratos tratados com óleo de peixe relaciona-se com a reversão na baixa sensibilidade à insulina. Esta alteração na composição dos fosfolipídios pode influenciar a secreção e a ação da insulina através de alterações na fluidez da membrana e na função de segundos mensageiros. Outro possível mecanismo através do qual os PUFA n-3 previnem a resistência à insulina *in vivo* pode ser devido ao efeito hipolipidemiante do óleo de peixe (LOMBARDO e

CHICCO, 2006). Nas próximas sessões serão discutidos os principais mecanismos de ação dos AG na modulação da resistência à insulina.

2.7.1 Ciclo de Randle

O ciclo AG-glicose ou ciclo de Randle refere-se ao aumento na disponibilidade de AG e acúmulo de metabólitos na célula com diminuição na captação de glicose. O aumento no conteúdo de acetil-CoA proveniente de AG eleva a produção de citrato, que juntamente com a razão ATP/ADP elevada, inibe a atividade da fosfofrutoquinase, resultando em redução da atividade da via glicolítica. Como consequência, há aumento no conteúdo de glicose-6-fosfato, que passa a inibir a hexoquinase II, causando acúmulo de glicose intracelular e redução do seu transporte. Assim, os AG causam inibição da captação e utilização de glicose, resultando em resistência à insulina (RANDLE et al., 1963).

Contrariando o postulado do ciclo de Randle, verificou-se que os AG diminuem o conteúdo intracelular de glicose-6-fosfato e glicose antes da redução na captação de glicose estimulada pela insulina (THOMPSON et al., 2000; PERSEGHIN; PETERSEN; SHULMAN, 2003), sugerindo que outros mecanismos estão envolvidos na resistência ao hormônio induzida por esses metabólitos. Entretanto, Hirabara e colaboradores demonstraram que os efeitos dos AG na resposta à insulina podem ser explicados pelo ciclo de Randle quando a exposição aos AG é prolongada (HIRABARA et al., 2007).

2.7.2 Inibição da sinalização à insulina

O efeito dos AG sobre a via de sinalização da insulina foi estudado em vários tipos celulares. O ácido palmítico inibe a atividade da MAP quinase em fibroblastos (USUI et al., 1997) e a fosforilação e a atividade da Akt em coração perfundido de rato e em células cardíacas HL-1 (SOLTYS et al., 2002). Além disso, o ácido palmítico reduz a fosforilação de pp185 (IRS-1 e -2) e em Akt de músculo esquelético de rato (THOMPSON *et al.*, 2000; HIRABARA et al., 2003) e células musculares C2C12 (CHAVEZ e SUMMERS, 2003) e da GSK-3 em células

musculares C2C12 (SCHMITZ-PEIFFER; CRAIG; BIDEN, 1999) e músculo esquelético de rato (HIRABARA et al., 2003).

Três vias podem estar envolvidas na inibição da sinalização à insulina por AG (BOLLAG et al., 1986; SCHMITZ-PEIFFER, 2000):

1) **inibição da atividade da tirosina quinase do receptor da insulina.** O relato da inibição da atividade da PI-3 quinase associada ao IRS-1 após infusão de lipídios foi realizado por Dresner et al. em 1999. O mesmo grupo descreveu a relação deste efeito com a inibição da fosforilação em resíduos de tirosina do IRS-1 (YU *et al.*, 2002). Estes resultados foram também descritos através de estudos *in vitro*, onde o ácido palmítico diminui a fosforilação em tirosina de IRS-1 e -2 em músculo sóleo isolado de ratos (HIRABARA *et al.*, 2003).

2) **ativação de tirosina fosfatases.** A atividade e/ou a expressão de tirosinas fosfatases, tais como fosfatase LAR (leukocyte antigen-related), proteína-tirosina fosfatase 1B (PTP1B) e SHP2, estão elevadas em humanos e roedores obesos (MCGUIRE et al., 1991; AHMAD et al., 1997), sugerindo o envolvimento destas fosfatases no desenvolvimento da resistência à insulina induzida por AG.

3) **ativação de serina e treonina quinases.** Em muitos estudos foi verificado que os AG aumentam a atividade de algumas isoformas de proteínas quinases C (PKC) em músculo esquelético, tais como: PKC- ϵ em ratos e PKC- θ e - δ em humanos e ratos (SCHMITZ-PEIFFER et al., 1997; GRIFFIN et al., 1999). PKC constituem um grupo de serina quinases com função importante em processos de crescimento, diferenciação, apoptose e secreção em diferentes tipos celulares. A ativação de PKC por AG pode estar relacionada à fosforilação elevada em resíduos de serina e treonina de IRS-1 (SHULMAN, 2000).

2.7.3 Metabólitos lipídicos envolvidos na resistência à insulina

Desde o final da década de 90, a função das ceramidas e diacilgliceróis (metabólitos originados a partir dos esfingolipídios de membrana, mono e tricilgliceróis) tem sido intensamente investigada e há fortes evidências de que estejam envolvidos no desenvolvimento da resistência à insulina.

As ceramidas são a base estrutural dos esfingolipídios, um grupo de lipídios polares que participam da formação da membrana plasmática, sendo composta por

um grupo fosforilcolina, uma molécula de esfingosina e um AG de cadeia longa. Através da ação de esfingomielinases, que clivam o grupo fosforilcolina, formam-se as ceramidas. Pela ação de ceramidases, estas são decompostas em esfingosina e um AG livre (COX, 2005).

As ceramidas apresentam função importante como segundos mensageiros (GOMEZ-MUNOZ, 1998). A produção de ceramidas é aumentada por estímulos indutores de apoptose, diferenciação e citocinas inflamatórias (PFEILSCHIFTER e HUWILER, 2000). A presença de atividade de esfingomielinase neutra dependente de Mg^{2+} em músculo esquelético confirma que a sinalização via ceramidas é operante neste tecido.

Em células musculares em cultura tratadas com ácido palmítico, foi observado aumento expressivo na concentração de ceramidas e os efeitos do ácido palmítico foi mimetizado por um análogo destas (SCHMITZ-PEIFFER; CRAIG; BIDEN, 1999). O exercício físico induz diminuição no conteúdo de ceramidas no músculo por reduzir a atividade da esfingomielinase neutra dependente de Mg^{2+} e melhora a captação de 2-desoxi-glicose em diferentes tipos de músculo esquelético (DOBRZYN e GORSKI, 2002).

2.7.4 A composição dos lipídios da membrana e a sinalização à insulina

Vários grupos sugerem que a presença de PUFA n-3 na composição de fosfolipídios de membrana é importante para os efeitos desses AG na manutenção dos efeitos da insulina (STORLIEN *et al.*, 1991; PIGHIN *et al.*, 2003). Domínios específicos da membrana plasmática, conhecidos como *lipid rafts* e cavéolas podem concentrar receptores para diversos estímulos.

Cavéolas podem ser reconhecidas na maior parte da membrana citoplasmática por constituírem domínios morfologicamente identificáveis, altamente ricos em colesterol e esfingolipídeos e apresentarem relativa insolubilidade em detergentes como o Triton X-100 (FRANK *et al.*, 2001; RAZANI e LISANTI, 2001). Entre os componentes estruturais das cavéolas, foram identificadas as caveolinas – proteínas integrais de membrana ligadas ao colesterol que apresentam três isoformas (-1, -2 e -3). Cada caveolina apresenta um único padrão de distribuição,

sendo a caveolina-3 a isoforma expressa em células de músculo esquelético, liso e cardíaco (TANG et al., 1996; SCHLEGEL et al., 1999).

Sabe-se que cavéolas e caveolinas estão envolvidas na transdução de sinais, inclusive o sinal da insulina (GUSTAVSSON et al., 1999; PARPAL et al., 2001). Várias moléculas de sinalização estão localizadas nestes domínios de membrana, como tirosinas quinases da família Src, membros das cascatas MAPK e ras e receptor de tirosinas quinases (NYSTROM et al., 1999; RAZANI; RUBIN; LISANTI, 1999; LEE et al., 2001). Além disso, Cohen *et al.*, 2003 demonstraram que a caveolina-1 interage diretamente com o receptor da insulina, estabilizando e protegendo-o da degradação. Em cavéolas de células de ratos que receberam dietas com PUFA n-3 observa-se aumento de fosfolípidos n-3 e redução de colesterol, alterando o microambiente destas (MA et al., 2004).

2.7.5 Ácidos graxos e modulação da expressão gênica

Ácidos graxos poliinsaturados reduzem a expressão da ACS, ACC, piruvato quinase, ATP-citrato liase, enzima málica, apolipoproteína A1 e dessaturases Δ -5 e -6 (SESSLER e NTAMBI, 1998; JUMP e CLARKE, 1999). O óleo de peixe, rico em PUFA n-3, ao contrário da trioleína, atenua a expressão das enzimas glicocinase, piruvato quinase, enzima málica, AGS e proteína S14 no fígado de ratos que receberam dieta rica em glicose. Em estudos *in vitro* com hepatócitos, foi demonstrado o efeito de PUFA das séries n-3 e n-6 na redução da expressão dos genes que codificam a AGS, piruvato quinase e proteína S-14 (JUMP e CLARKE, 1999). A adição de PUFA n-3 na dieta de ratos induz a síntese de enzimas responsáveis pela oxidação de AG nos peroxissomos hepáticos, como a ACO, enquanto suprimem a expressão de enzimas lipogênicas como a AGS (REN et al., 1997).

Em músculo esquelético, AG de cadeia longa aumentam a expressão das proteínas desacopladoras -2 e -3 (UCP-2 e -3), tioesterase-1 mitocondrial (MTE-1), CPT-1 e ACO (BRUN et al., 1999; TOTLAND et al., 2000; CHEVILLOTTE et al., 2001).

2.7.6 Ácidos graxos e receptores ativados por proliferados de peroxissomos

Os receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (PPAR) são fatores de transcrição que regulam a expressão de genes envolvidos principalmente no metabolismo de lipídios. Existem três isoformas de PPAR descritas: α , β/δ e γ (SCHOONJANS; STAELS; AUWERX, 1996; KERSTEN; DESVERGNE; WAHLI, 2000; BISHOP-BAILEY e WRAY, 2003). O PPAR α é expresso principalmente em tecidos com alta capacidade oxidativa de AG como fígado, coração, músculo esquelético e rins. O PPAR β é expresso na maioria dos tecidos e em quantidades maiores que as demais isoformas. Já o PPAR γ é expresso principalmente no tecido adiposo, com menor expressão em outros tecidos (SCHOONJANS; STAELS; AUWERX, 1996; MICHALIK e WAHLI, 1999; KERSTEN; DESVERGNE; WAHLI, 2000; BISHOP-BAILEY e WRAY, 2003).

Entre os ligantes naturais dos PPAR estão os AG de cadeia longa e alguns derivados (GOTTLICHER; WIDMARK; GUSTAFSSON, 1992; KELLER et al., 1993). Chambrier e colaboradores relatam que EPA regula a transcrição de PPAR γ em adipócitos humanos *in vivo*. Uma vez ligados, o complexo PPAR-ligante heterodimeriza-se com o receptor do ácido 9-cis-retinóico (RXR), ligado ao ácido 9-cis-retinóico (GEARING et al., 1993; CHA et al., 2001). O heterodímero formado migra para o núcleo da célula onde se liga a regiões regulatórias de vários genes-alvo conhecidas como elementos de resposta a PPAR (GEARING *et al.*, 1993).

No fígado, a ativação do PPAR α resulta em aumento no transporte e oxidação de AG. Isto é devido ao aumento na expressão de vários genes envolvidos no metabolismo de AG (MALLORDY et al., 1995; MASCARO et al., 1998). No tecido adiposo, a ativação do PPAR γ está relacionada com a diferenciação de adipócitos e aumento na captação e armazenamento de AG (AMRI; AILHAUD; GRIMALDI, 1994; ROSEN e SPIEGELMAN, 2001).

A indução da expressão dos genes das enzimas ACO e citocromo P450 4A2 por PUFA n-3 requer a ativação do PPAR α . Por outro lado, a inibição da AGS e da proteína S14 mediada pelos PUFA n-3 não envolve esta isoforma de PPAR, sugerindo a participação de outros mecanismos (REN *et al.*, 1997). Os efeitos dos PPAR no músculo esquelético, por outro lado, são menos conhecidos. Sugere-se que a ativação dos PPAR α e β neste tecido está envolvida no aumento da oxidação

de AG. A ativação do PPAR α no músculo esquelético resulta em aumento na expressão da MTE-1 (STAVINOHA et al., 2004), piruvato desidrogenase quinase (PDK), UCP e ativação do PPAR β (CHEVILLOTTE *et al.*, 2001).

2.8 Ácidos graxos e obesidade

A relação entre obesidade e ingestão de lipídios com a sensibilidade à insulina já foi bem caracterizada (LICHTENSTEIN e SCHWAB, 2000). Apesar disso, populações que mantêm alta ingestão de peixes ricos em gordura como os esquimós da Groenlândia, apresentam menores índices de problemas cardiovasculares, dislipidemia, diabetes e resistência à insulina (MOURATOFF; CARROL; SCOTT, 1967; BANG; DYERBERG; SINCLAIR, 1980; KROMANN e GREEN, 1980; FESKENS; BOWLES; KROMHOUT, 1991; BJERREGAARD; PEDERSEN; MULVAD, 2000). Os PUFA n-3, presentes em altas concentrações na gordura dos peixes ingeridos pelos esquimós, podem protegê-los dos efeitos negativos associados à alta ingestão de gordura.

Em estudos com animais, PUFA n-3 são associados com redução dos depósitos de tecido adiposo, concentração de lipídios plasmáticos e tamanho dos adipócitos, ao contrário dos AG saturados (PARRISH; PATHY; ANGEL, 1990; PARRISH et al., 1991; OTTO; BALTZELL; WOOTEN, 1992; BELZUNG; RACLOT; GROSCOLAS, 1993; JONES; TOY; CHA, 1995). O EPA promove redução da massa corpórea, depósitos de tecido adiposo e dos distúrbios na homeostase glicêmica em camundongos tratados com dieta hiperlipídica e hipersacarídica (SATO et al., 2010). O DHA reduz a expressão de genes de enzimas lipogênicas e aumenta a expressão de genes responsáveis pela oxidação de lipídios no fígado, reduzindo o ganho de peso dos camundongos (SUN et al., 2010). A ausência de PUFA n-3 na dieta leva ao aumento da concentração de triacilgliceróis no fígado e de colesterol na circulação (PACHIKIAN et al., 2008).

Os ácidos oléico e palmitoléico são gerados após poucas modificações do ácido palmítico, produto direto da AGS. O ácido oléico induz acúmulo de triacilgliceróis em células 3T3-L1 (MADSEN; PETERSEN; KRISTIANSEN, 2005) e o palmitoléico é positivamente correlacionado com obesidade em humanos (OKADA et

al., 2005; PAILLARD et al., 2008). Sato e colaboradores demonstraram que o EPA reduz a expressão da enzima responsável pela síntese dos ácidos palmitoléico e oléico - SCD-1, e a concentração destes AG em partículas de VLDL do plasma de camundongos (SATO *et al.*, 2010).

A redução na síntese de lipídios induzida pelos PUFA n-3, somada ao estímulo da oxidação de lipídios também induzida por estes AG contribui para a prevenção da obesidade e diabetes estimulada pelos PUFA n-3. Os mecanismos de ação dessas moléculas são alvos terapêuticos importantes para o tratamento dessas doenças.

3 Conclusão

Os resultados apresentados ressaltam a importância dos peroxissomos como efetores da modulação do metabolismo de lipídios pelo óleo de peixe no fígado de camundongos. Acreditamos que, pela alteração nas taxas de oxidação de AG, diminuição do acúmulo de lipídios no fígado e redução da massa de tecido adiposo, os PUFA n-3 podem prevenir o desenvolvimento da resistência à insulina.

Através de evidências obtidas *in vivo* e *in vitro*, mostramos pela primeira vez que o óleo de peixe pode aumentar a oxidação parcial de AG no fígado apesar de diminuir a sua oxidação total e que isto implica em menor consumo de oxigênio. As observações apresentadas reforçam a proposição de que os peroxissomos, e não as mitocôndrias, são os principais alvos de ação dos PUFA n-3, pelo menos no período de tratamento avaliado. Além disso, fica evidenciada por estes resultados, a importância do fígado e não do músculo nestas ações.

Estudos adicionais são necessários para identificar o destino das moléculas de acetil-CoA geradas a partir dos AG que sofrem β -oxidação peroxissomal. O esclarecimento desta via certamente contribuirá no avanço do conhecimento de mecanismos protetores contra a obesidade e o diabetes tipo 2.

Referências *

AHMAD, F.; AZEVEDO, J. L.; CORTRIGHT, R.; DOHM, G. L.; GOLDSTEIN, B. J. Alterations in skeletal muscle protein-tyrosine phosphatase activity and expression in insulin-resistant human obesity and diabetes. *J. Clin. Invest.*, v. 100, n. 2, p. 449-458, 1997.

ALESSI, D. R.; ANDJELKOVIC, M.; CAUDWELL, B.; CRON, P.; MORRICE, N.; COHEN, P.; HEMMING, B. A. Mechanism of activation of protein kinase b by insulin and igf-1. *Embo J.*, v. 15, n. 23, p. 6541-6551, 1996.

ALESSI, D. R.; DOWNES, C. P. The role of pi 3-kinase in insulin action. *Biochim Biophys. Acta*, v. 1436, n. 1-2, p. 151-164, 1998.

AMOS, A. F.; MCCARTY, D. J.; ZIMMET, P. The rising global burden of diabetes and its complications: Estimates and projections to the year 2010. *Diabet. Med.*, v. 14, p. S1-85, 1997. Suppl 5.

AMRI, E. Z.; AILHAUD, G.; GRIMALDI, P. A. Fatty acids as signal transducing molecules: Involvement in the differentiation of preadipose to adipose cells. *J. Lipid Res.*, v. 35, n. 5, p. 930-937, 1994.

ASANO, T.; KANDA, A.; KATAGIRI, H.; NAWANO, M.; OGIHARA, T.; INUKAI, K.; ANAI, M.; FUKUSHIMA, Y.; YAZAKI, Y.; KIKUCHI, M.; HOOSHMAND-RAD, R.; HELDIN, C. H.; OKA, Y.; FUNAKI, M. P110beta is up-regulated during differentiation of 3t3-l1 cells and contributes to the highly insulin-responsive glucose transport activity. *J. Biol. Chem.*, v. 275, n. 23, p. 17671-17676, 2000.

ASHCROFT, F. M.; GRIBBLE, F. M. Atp-sensitive k⁺ channels and insulin secretion: Their role in health and disease. *Diabetologia*, v. 42, n. 8, p. 903-919, 1999.

BACKER, J. M.; MYERS, M. G., JR.; SHOELSON, S. E.; CHIN, D. J.; SUN, X. J.; MIRALPEIX, M.; HU, P.; MARGOLIS, B.; SKOLNIK, E. Y.; SCHLESSINGER, J.; ET AL. Phosphatidylinositol 3^l-kinase is activated by association with irs-1 during insulin stimulation. *Embo J.*, v. 11, n. 9, p. 3469-3479, 1992.

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

BALLOTTI, R.; SCIMECA, J. C.; KOWALSKI, A.; VAN OBBERGHEN, E. Antiphosphotyrosine antibodies modulate insulin receptor kinase activity and insulin action. *Cell. Signal.*, v. 1, n. 2, p. 195-204, 1989.

BANG, H. O.; DYERBERG, J.; SINCLAIR, H. M. The composition of the eskimo food in north western greenland. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 33, n. 12, p. 2657-2661, 1980.

BARON, V.; VAN OBBERGHEN, E. [mechanism of insulin action]. *C. R. Seances. Soc Biol. Fil.*, v. 189, n. 1, p. 25-41, 1995.

BELZUNG, F.; RACLOT, T.; GROSCOLAS, R. Fish oil n-3 fatty acids selectively limit the hypertrophy of abdominal fat depots in growing rats fed high-fat diets. *Am. J. Physiol.*, v. 264, n. 6, pt 2, p. R1111-R1118, 1993.

BIAN, F.; KASUMOV, T.; THOMAS, K. R.; JOBBINS, K. A.; DAVID, F.; MINKLER, P. E.; HOPPEL, C. L.; BRUNENGRABER, H. Peroxisomal and mitochondrial oxidation of fatty acids in the heart, assessed from the ¹³c labeling of malonyl-CoA and the acetyl moiety of citrate. *J. Biol. Chem.*, v. 280, n. 10, p. 9265-9271, 2005.

BISHOP-BAILEY, D.; WRAY, J. Peroxisome proliferator-activated receptors: A critical review on endogenous pathways for ligand generation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, v. 71, n. 1-2, p. 1-22, 2003.

BJERREGAARD, P.; PEDERSEN, H. S.; MULVAD, G. The associations of a marine diet with plasma lipids, blood glucose, blood pressure and obesity among the inuit in greenland. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 54, n. 9, p. 732-737, 2000.

BODEN, G. Effects of free fatty acids (ffa) on glucose metabolism: Significance for insulin resistance and type 2 diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, v. 111, n. 3, p. 121-124, 2003.

_____. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and niddm. *Diabetes*, v. 46, n. 1, p. 3-10, 1997.

BOLLAG, G. E.; ROTH, R. A.; BEAUDOIN, J.; MOCHLY-ROSEN, D.; KOSHLAND, D. E., JR. Protein kinase c directly phosphorylates the insulin receptor in vitro and reduces its protein-tyrosine kinase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, v. 83, n. 16, p. 5822-5824, 1986.

BROWN, F. R., 3RD; MCADAMS, A. J.; CUMMINS, J. W.; KONKOL, R.; SINGH, I.; MOSER, A. B.; MOSER, H. W. Cerebro-hepato-renal (zellweger) syndrome and neonatal adrenoleukodystrophy: Similarities in phenotype and accumulation of very long chain fatty acids. *Johns Hopkins Med. J.*, v. 151, n. 6, p. 344-351, 1982.

BRUN, S.; CARMONA, M. C.; MAMPEL, T.; VINAS, O.; GIRALT, M.; IGLESIAS, R.; VILLARROYA, F. Uncoupling protein-3 gene expression in skeletal muscle during development is regulated by nutritional factors that alter circulating non-esterified fatty acids. *FEBS Lett.*, v. 453, n. 1-2, p. 205-209, 1999.

BRUNMAIR, B.; STANIEK, K.; DORIG, J.; SZOCS, Z.; STADLBAUER, K.; MARIAN, V.; GRAS, F.; ANDERWALD, C.; NOHL, H.; WALDHAUSL, W.; FURNSINN, C. Activation of ppar-delta in isolated rat skeletal muscle switches fuel preference from glucose to fatty acids. *Diabetologia*, v. 49, n. 11, p. 2713-2722, 2006.

BURR, G. O. A. B., M. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 2, 1929.

CARLSEN, J.; CHRISTIANSEN, K.; VINTEN, J. Insulin stimulated glycogen synthesis in isolated rat hepatocytes: Effect of protein kinase inhibitors. *Cell. Signal.*, v. 9, n. 6, p. 447-450, 1997.

CHA, B. S.; CIARALDI, T. P.; CARTER, L.; NIKOULINA, S. E.; MUDALIAR, S.; MUKHERJEE, R.; PATERNITI, J. R., JR.; HENRY, R. R. Peroxisome proliferator-activated receptor (ppar) gamma and retinoid x receptor (rxr) agonists have complementary effects on glucose and lipid metabolism in human skeletal muscle. *Diabetologia*, v. 44, n. 4, p. 444-452, 2001.

CHAMBRIER, C.; BASTARD, J. P.; RIEUSSET, J.; CHEVILLOTTE, E.; BONNEFONT-ROUSSELOT, D.; THEROND, P.; HAINQUE, B.; RIOU, J. P.; LAVILLE, M.; VIDAL, H. Eicosapentaenoic acid induces mrna expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Obes. Res.*, v. 10, n. 6, p. 518-525, 2002.

CHANG, Y. W.; TRAUGH, J. A. Insulin stimulation of phosphorylation of elongation factor 1 (eef-1) enhances elongation activity. *Eur. J. Biochem.*, v. 251, n. 1-2, p. 201-207, 1998.

CHAVEZ, J. A.; SUMMERS, S. A. Characterizing the effects of saturated fatty acids on insulin signaling and ceramide and diacylglycerol accumulation in 3t3-l1 adipocytes and c2c12 myotubes. *Arch. Biochem. Biophys.*, v. 419, n. 2, p. 101-109, 2003.

CHEATHAM, B.; VLAHOS, C. J.; CHEATHAM, L.; WANG, L.; BLENIS, J.; KAHN, C. R. Phosphatidylinositol 3-kinase activation is required for insulin stimulation of pp70 s6 kinase, DNA synthesis, and glucose transporter translocation. *Mol. Cell. Biol.*, v. 14, n. 7, p. 4902-4911, 1994.

CHEVILLOTTE, E.; RIEUSSET, J.; ROQUES, M.; DESAGE, M.; VIDAL, H. The regulation of uncoupling protein-2 gene expression by omega-6 polyunsaturated fatty acids in human skeletal muscle cells involves multiple pathways, including the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor beta. *J. Biol. Chem.*, v. 276, n. 14, p. 10853-10860, 2001.

CHICCO, A.; D'ALESSANDRO, M. E.; KARABATAS, L.; GUTMAN, R.; LOMBARDO, Y. B. Effect of moderate levels of dietary fish oil on insulin secretion and sensitivity, and pancreas insulin content in normal rats. *Ann. Nutr. Metab.*, v. 40, n. 2, p. 61-70, 1996.

CLAUDEL, T.; INOUE, Y.; BARBIER, O.; DURAN-SANDOVAL, D.; KOSYKH, V.; FRUCHART, J.; FRUCHART, J. C.; GONZALEZ, F. J.; STAELS, B. Farnesoid x receptor agonists suppress hepatic apolipoprotein ciii expression. *Gastroenterology*, v. 125, n. 2, p. 544-555, 2003.

CLAUDEL, T.; STAELS, B.; KUIPERS, F. The farnesoid x receptor: A molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v. 25, n. 10, p. 2020-2030, 2005.

COHEN, A. W.; RAZANI, B.; WANG, X. B.; COMBS, T. P.; WILLIAMS, T. M.; SCHERER, P. E.; LISANTI, M. P. Caveolin-1-deficient mice show insulin resistance and defective insulin receptor protein expression in adipose tissue. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, v. 285, n. 1, p. C222-235, 2003.

COLEMAN, R. A.; LEWIN, T. M.; MUOIO, D. M. Physiological and nutritional regulation of enzymes of triacylglycerol synthesis. *Annu. Rev. Nutr.*, v. 20, p. 77-103, 2000.

COOPER, T. G.; BEEVERS, H. Beta oxidation in glyoxysomes from castor bean endosperm. *J. Biol. Chem.*, v. 244, n. 13, p. 3514-3520, 1969.

COX, M, NELSON, D. L. *Lehninger principles of biochemistry*. 4th ed. New York: W. H. Freeman, 2005.

CUENDET, G. S.; LOTEN, E. G.; JEANRENAUD, B.; RENOLD, A. E. Decreased basal, noninsulin-stimulated glucose uptake and metabolism by skeletal soleus muscle isolated from obese-hyperglycemic (ob/ob) mice. *J. Clin. Invest.*, v. 58, n. 5, p. 1078-1088, 1976.

DAS, U. N.; FAMS. Long-chain polyunsaturated fatty acids in the growth and development of the brain and memory. *Nutrition*, v. 19, n. 1, p. 62-65, 2003.

DE DUVE, C.; BAUDHUIN, P. Peroxisomes (microbodies and related particles). *Physiol. Rev.*, v. 46, n. 2, p. 323-357, 1966.

DOBRZYN, A.; GORSKI, J. Effect of acute exercise on the content of free sphinganine and sphingosine in different skeletal muscle types of the rat. *Horm. Metab. Res.*, v. 34, n. 9, p. 523-529, 2002.

DONG, L. Q.; ZHANG, R. B.; LANGLAIS, P.; HE, H.; CLARK, M.; ZHU, L.; LIU, F. Primary structure, tissue distribution, and expression of mouse phosphoinositide-dependent protein kinase-1, a protein kinase that phosphorylates and activates protein kinase ζ . *J. Biol. Chem.*, v. 274, n. 12, p. 8117-8122, 1999.

DRESNER, A.; LAURENT, D.; MARCUCCI, M.; GRIFFIN, M. E.; DUFOUR, S.; CLINE, G. W.; SLEZAK, L. A.; ANDERSEN, D. K.; HUNDAL, R. S.; ROTHMAN, D. L.; PETERSEN, K. F.; SHULMAN, G. I. Effects of free fatty acids on glucose transport and irs-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J. Clin. Invest.*, v. 103, n. 2, p. 253-259, 1999.

DYERBERG, J.; BANG, H. O.; HJORNE, N. Fatty acid composition of the plasma lipids in greenland eskimos. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 28, n. 9, p. 958-966, 1975.

FESKENS, E. J.; BOWLES, C. H.; KROMHOUT, D. Inverse association between fish intake and risk of glucose intolerance in normoglycemic elderly men and women. *Diabetes Care.*, v. 14, n. 11, p. 935-941, 1991.

FESTUCCIA, W. T.; BLANCHARD, P. G.; TURCOTTE, V.; LAPLANTE, M.; SARIAHMETOGLU, M.; BRINDLEY, D. N.; DESHAIES, Y. Depot-specific effects of the α -agonist rosiglitazone on adipose tissue glucose uptake and metabolism. *J. Lipid Res.*, v. 50, n. 6, p. 1185-1194, 2009.

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

FRANK, P. G.; GALBIATI, F.; VOLONTE, D.; RAZANI, B.; COHEN, D. E.; MARCEL, Y. L.; LISANTI, M. P. Influence of caveolin-1 on cellular cholesterol efflux mediated by high-density lipoproteins. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, v. 280, n. 5, p. C1204-1214, 2001.

GEARING, K. L.; GOTTLICHER, M.; TEBOUL, M.; WIDMARK, E.; GUSTAFSSON, J. A. Interaction of the peroxisome-proliferator-activated receptor and retinoid x receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, v. 90, n. 4, p. 1440-1444, 1993.

GHAFOORUNISSA; IBRAHIM, A.; RAJKUMAR, L.; ACHARYA, V. Dietary (n-3) long chain polyunsaturated fatty acids prevent sucrose-induced insulin resistance in rats. *J. Nutr.*, v. 135, n. 11, p. 2634-2638, 2005.

GOMEZ-MUNOZ, A. Modulation of cell signalling by ceramides. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1391, n. 1, p. 92-109, 1998.

GORDON, R. S., JR. Metabolism of serum-free fatty acids. *Fed. Proc.*, v. 19, p. 120-121, 1960. (Suppl 5).

GOTTLICHER, M.; WIDMARK, E.; LI, Q.; GUSTAFSSON, J. A. Fatty acids activate a chimera of the clofibric acid-activated receptor and the glucocorticoid receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, v. 89, n. 10, p. 4653-4657, 1992.

GRIFFIN, M. E.; MARCUCCI, M. J.; CLINE, G. W.; BELL, K.; BARUCCI, N.; LEE, D.; GOODYEAR, L. J.; KRAEGEN, E. W.; WHITE, M. F.; SHULMAN, G. I. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase c theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes*, v. 48, n. 6, p. 1270-1274, 1999.

GUSTAVSSON, J.; PARPAL, S.; KARLSSON, M.; RAMSING, C.; THORN, H.; BORG, M.; LINDROTH, M.; PETERSON, K. H.; MAGNUSSON, K. E.; STRALFORS, P. Localization of the insulin receptor in caveolae of adipocyte plasma membrane. *Faseb J.*, v. 13, n. 14, p. 1961-1971, 1999.

HAJRA, A. K.; BURKE, C. L.; JONES, C. L. Subcellular localization of acyl coenzyme a: Dihydroxyacetone phosphate acyltransferase in rat liver peroxisomes (microbodies). *J. Biol. Chem.*, v. 254, n. 21, p. 10896-10900, 1979.

HEGARTY, B. D.; FURLER, S. M.; OAKES, N. D.; KRAEGEN, E. W.; COONEY, G. J. Peroxisome proliferator-activated receptor (ppar) activation induces tissue-specific effects on fatty acid uptake and metabolism in vivo--a study using the novel

pparalpha/gamma agonist tesaglitazar. *Endocrinology*, v. 145, n. 7, p. 3158-3164, 2004.

HESS, R.; STAUBLI, W.; RIESS, W. Nature of the hepatomegalic effect produced by ethyl-chlorophenoxy-isobutyrate in the rat. *Nature*, v. 208, n. 5013, p. 856-858, 1965.

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

HIRABARA, S. M.; SILVEIRA, L. R.; ABDULKADER, F.; CARVALHO, C. R.; PROCOPPIO, J.; CURI, R. Time-dependent effects of fatty acids on skeletal muscle metabolism. *J. Cell. Physiol.*, v. 210, n. 1, p. 7-15, 2007.

HOLMAN, R. T. The slow discovery of the importance of omega 3 essential fatty acids in human health. *J. Nutr.*, v. 128, n. 2 Suppl, p. 427S-433S, 1998.

HOLNESS, M. J.; SMITH, N. D.; GREENWOOD, G. K.; SUGDEN, M. C. Acute omega-3 fatty acid enrichment selectively reverses high-saturated fat feeding-induced insulin hypersecretion but does not improve peripheral insulin resistance. *Diabetes*, v. 53, p. S166-S171, 2004. Suppl 1.

HUNNICUTT, J. W.; HARDY, R. W.; WILLIFORD, J.; MCDONALD, J. M. Saturated fatty acid-induced insulin resistance in rat adipocytes. *Diabetes*, v. 43, n. 4, p. 540-545, 1994.

ISSEMAN, I.; GREEN, S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*, v. 347, n. 6294, p. 645-650, 1990.

JONES, P. J.; TOY, B. R.; CHA, M. C. Differential fatty acid accretion in heart, liver and adipose tissues of rats fed beef tallow, fish oil, olive oil and safflower oils at three levels of energy intake. *J. Nutr.*, v. 125, n. 5, p. 1175-1182, 1995.

JUMP, D. B.; CLARKE, S. D. Regulation of gene expression by dietary fat. *Annu. Rev. Nutr.*, v. 19, p. 63-90, 1999.

KAPPELLER, R.; CANTLEY, L. C. Phosphatidylinositol 3-kinase. *Bioessays*, v. 16, n. 8, p. 565-576, 1994.

KASUGA, M. [mechanism of insulin action--signal transductions after binding to insulin receptor]. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi*, v. 69, n. 10, p. 1029-1034, 1993.

KELLER, H.; MAHFOUDI, A.; DREYER, C.; HIHI, A. K.; MEDIN, J.; OZATO, K.; WAHLI, W. Peroxisome proliferator-activated receptors and lipid metabolism. *Ann. N Y Acad. Sci.*, v. 684, p. 157-173, 1993.

KERNER, J.; HOPPEL, C. Fatty acid import into mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta.*, v. 1486, n. 1, p. 1-17, 2000.

KERSTEN, S.; DESVERGNE, B.; WAHLI, W. Roles of ppars in health and disease. *Nature*, v. 405, n. 6785, p. 421-424, 2000.

KIM, J. K.; WI, J. K.; YOUN, J. H. Metabolic impairment precedes insulin resistance in skeletal muscle during high-fat feeding in rats. *Diabetes*, v. 45, n. 5, p. 651-658, 1996.

KIM, J. Y.; HICKNER, R. C.; CORTRIGHT, R. L.; DOHM, G. L.; HOUMARD, J. A. Lipid oxidation is reduced in obese human skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, v. 279, n. 5, p. E1039-E1044, 2000.

KRAEGEN, E. W.; COONEY, G. J.; YE, J.; THOMPSON, A. L. Triglycerides, fatty acids and insulin resistance--hyperinsulinemia. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, v. 109, n. 4, p. S516-S526, 2001.

KROMANN, N.; GREEN, A. Epidemiological studies in the upernavik district, greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974. *Acta Med. Scand.*, v. 208, n. 5, p. 401-406, 1980.

KROOK, A.; WHITEHEAD, J. P.; DOBSON, S. P.; GRIFFITHS, M. R.; OUWENS, M.; BAKER, C.; HAYWARD, A. C.; SEN, S. K.; MAASSEN, J. A.; SIDDLE, K.; TAVARE, J. M.; O'RAHILLY, S. Two naturally occurring insulin receptor tyrosine kinase domain mutants provide evidence that phosphoinositide 3-kinase activation alone is not sufficient for the mediation of insulin's metabolic and mitogenic effects. *J. Biol. Chem.*, v. 272, n. 48, p. 30208-30214, 1997.

LAZAROW, P. B.; DE DUVE, C. A fatty acyl-CoA oxidizing system in rat liver peroxisomes; enhancement by clofibrate, a hypolipidemic drug. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, v. 73, n. 6, p. 2043-2046, 1976.

LEE, H.; WOODMAN, S. E.; ENGELMAN, J. A.; VOLONTE, D.; GALBIATI, F.; KAUFMAN, H. L.; LUBLIN, D. M.; LISANTI, M. P. Palmitoylation of caveolin-1 at a single site (cys-156) controls its coupling to the c-src tyrosine kinase: Targeting of dually acylated molecules (gpi-linked, transmembrane, or cytoplasmic) to caveolae effectively uncouples c-src and caveolin-1 (tyr-14). *J. Biol. Chem.*, v. 276, n. 37, p. 35150-35158, 2001.

LEMASTERS, J. J. The atp-to-oxygen stoichiometries of oxidative phosphorylation by rat liver mitochondria. An analysis of adp-induced oxygen jumps by linear nonequilibrium thermodynamics. *J. Biol. Chem.*, v. 259, n. 21, p. 13123-13130, 1984.

LI, J.; STILLMAN, J. S.; CLORE, J. N.; BLACKARD, W. G. Skeletal muscle lipids and glycogen mask substrate competition (randle cycle). *Metabolism*, v. 42, n. 4, p. 451-456, 1993.

LICHTENSTEIN, A. H.; SCHWAB, U. S. Relationship of dietary fat to glucose metabolism. *Atherosclerosis*, v. 150, n. 2, p. 227-243, 2000.

LIU, S.; BARACOS, V. E.; QUINNEY, H. A.; CLANDININ, M. T. Dietary omega-3 and polyunsaturated fatty acids modify fatty acyl composition and insulin binding in skeletal-muscle sarcolemma. *Biochem. J.*, v. 299, pt 3, p. 831-837, 1994.

LOMBARDO, Y. B.; CHICCO, A. G. Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. *J. Nutr. Biochem.*, v. 17, n. 1, p. 1-13, 2006.

MA, D. W.; SEO, J.; DAVIDSON, L. A.; CALLAWAY, E. S.; FAN, Y. Y.; LUPTON, J. R.; CHAPKIN, R. S. N-3 pufa alter caveolae lipid composition and resident protein localization in mouse colon. *Faseb J.*, v. 18, n. 9, p. 1040-1042, 2004.

MADSEN, L.; PETERSEN, R. K.; KRISTIANSEN, K. Regulation of adipocyte differentiation and function by polyunsaturated fatty acids. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1740, n. 2, p. 266-286, 2005.

MALLORDY, A.; POIRIER, H.; BESNARD, P.; NIOT, I.; CARLIER, H. Evidence for transcriptional induction of the liver fatty-acid-binding-protein gene by bezafibrate in the small intestine. *Eur. J. Biochem.*, v. 227, n. 3, p. 801-807, 1995.

MASCARO, C.; ACOSTA, E.; ORTIZ, J. A.; MARRERO, P. F.; HEGARDT, F. G.; HARO, D. Control of human muscle-type carnitine palmitoyltransferase i gene transcription by peroxisome proliferator-activated receptor. *J. Biol. Chem.*, v. 273, n. 15, p. 8560-8563, 1998.

MATSCHINSKY, F. M.; GLASER, B.; MAGNUSON, M. A. Pancreatic beta-cell glucokinase: Closing the gap between theoretical concepts and experimental realities. *Diabetes*, v. 47, n. 3, p. 307-315, 1998.

MCGUIRE, M. C.; FIELDS, R. M.; NYOMBA, B. L.; RAZ, I.; BOGARDUS, C.; TONKS, N. K.; SOMMERCORN, J. Abnormal regulation of protein tyrosine phosphatase activities in skeletal muscle of insulin-resistant humans. *Diabetes*, v. 40, n. 7, p. 939-942, 1991.

MICHALIK, L.; WAHLI, W. Peroxisome proliferator-activated receptors: Three isotypes for a multitude of functions. *Curr. Opin. Biotechnol.*, v. 10, n. 6, p. 564-570, 1999.

MONTE, M. J.; MARIN, J. J.; ANTELO, A.; VAZQUEZ-TATO, J. Bile acids: Chemistry, physiology, and pathophysiology. *World J. Gastroenterol.*, v. 15, n. 7, p. 804-816, 2009.

MONTELL, E.; TURINI, M.; MAROTTA, M.; ROBERTS, M.; NOE, V.; CIUDAD, C. J.; MACE, K.; GOMEZ-FOIX, A. M. Dag accumulation from saturated fatty acids desensitizes insulin stimulation of glucose uptake in muscle cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, v. 280, n. 2, p. E229-E237, 2001.

MOURATOFF, G. J.; CARROLL, N. V.; SCOTT, E. M. Diabetes mellitus in eskimos. *JAMA*, v. 199, n. 13, p. 107-112, 1967.

NAKAMURA, K.; HANDA, S. Coomassie brilliant blue staining of lipids on thin-layer plates. *Anal. Biochem.*, v. 142, n. 2, p. 406-410, 1984.

NAKATANI, T.; KIM, H. J.; KABURAGI, Y.; YASUDA, K.; EZAKI, O. A low fish oil inhibits srebp-1 proteolytic cascade, while a high-fish-oil feeding decreases srebp-1 mrna in mice liver: Relationship to anti-obesity. *J. Lipid Res.*, v. 44, n. 2, p. 369-379, 2003.

NEAT, C. E.; THOMASSEN, M. S.; OSMUNDSEN, H. Effects of high-fat diets on hepatic fatty acid oxidation in the rat. Isolation of rat liver peroxisomes by vertical-rotor centrifugation by using a self-generated, iso-osmotic, percoll gradient. *Biochem. J.*, v. 196, n. 1, p. 149-159, 1981.

NESCHEN, S.; MOORE, I.; REGITTNIG, W.; YU, C. L.; WANG, Y.; PYPART, M.; PETERSEN, K. F.; SHULMAN, G. I. Contrasting effects of fish oil and safflower oil on

hepatic peroxisomal and tissue lipid content. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, v. 282, n. 2, p. E395-E401, 2002.

NYSTROM, F. H.; CHEN, H.; CONG, L. N.; LI, Y.; QUON, M. J. Caveolin-1 interacts with the insulin receptor and can differentially modulate insulin signaling in transfected cos-7 cells and rat adipose cells. *Mol. Endocrinol.*, v. 13, n. 12, p. 2013-2024, 1999.

NYSTROM, F. H.; QUON, M. J. Insulin signalling: Metabolic pathways and mechanisms for specificity. *Cell. Signal.* v. 11, n. 8, p. 563-574, 1999.

OAKES, N. D.; COONEY, G. J.; CAMILLERI, S.; CHISHOLM, D. J.; KRAEGEN, E. W. Mechanisms of liver and muscle insulin resistance induced by chronic high-fat feeding. *Diabetes*, v. 46, n. 11, p. 1768-1774, 1997.

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

OTTO, D. A.; BALTZELL, J. K.; WOOTEN, J. T. Reduction in triacylglycerol levels by fish oil correlates with free fatty acid levels in ad libitum fed rats. *Lipids*, v. 27, n. 12, p. 1013-1017, 1992.

PACHIKIAN, B. D.; NEYRINCK, A. M.; CANI, P. D.; PORTOIS, L.; DELDICQUE, L.; DE BACKER, F. C.; BINDELS, L. B.; SOHET, F. M.; MALAISSE, W. J.; FRANCAUX, M.; CARPENTIER, Y. A.; DELZENNE, N. M. Hepatic steatosis in n-3 fatty acid depleted mice: Focus on metabolic alterations related to tissue fatty acid composition. *BMC Physiol.*, v. 8, p. 21, 2008.

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

PARPAL, S.; KARLSSON, M.; THORN, H.; STRALFORS, P. Cholesterol depletion disrupts caveolae and insulin receptor signaling for metabolic control via insulin receptor substrate-1, but not for mitogen-activated protein kinase control. *J. Biol. Chem.*, v. 276, n. 13, p. 9670-9678, 2001.

PARRISH, C. C.; PATHY, D. A.; ANGEL, A. Dietary fish oils limit adipose tissue hypertrophy in rats. *Metabolism*, v. 39, n. 3, p. 217-219, 1990.

PARRISH, C. C.; PATHY, D. A.; PARKES, J. G.; ANGEL, A. Dietary fish oils modify adipocyte structure and function. *J. Cell. Physiol.*, v. 148, n. 3, p. 493-502, 1991.

PEOPLES, G. E.; MCLENNAN, P. L. Dietary fish oil reduces skeletal muscle oxygen consumption, provides fatigue resistance and improves contractile recovery in the rat in vivo hindlimb. *Br. J. Nutr.*, v. 104, n. 12, p. 1771-1779, 2010.

PEOPLES, G. E.; MCLENNAN, P. L.; HOWE, P. R.; GROELLER, H. Fish oil reduces heart rate and oxygen consumption during exercise. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, v. 52, n. 6, p. 540-547, 2008.

PERSEGHIN, G.; PETERSEN, K.; SHULMAN, G. I. Cellular mechanism of insulin resistance: Potential links with inflammation. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, v. 27, p. S6-S11, 2003. Suppl 3.

PFEILSCHIFTER, J.; HUWILER, A. Ceramides as key players in cellular stress response. *News Physiol. Sci.*, v. 15, p. 11-15, 2000.

PIGHIN, D.; KARABATAS, L.; ROSSI, A.; CHICCO, A.; BASABE, J. C.; LOMBARDO, Y. B. Fish oil affects pancreatic fat storage, pyruvate dehydrogenase complex activity and insulin secretion in rats fed a sucrose-rich diet. *J. Nutr.*, v. 133, n. 12, p. 4095-4101, 2003.

POMPÉIA, C. Essencialidade dos ácidos graxos. In: CURI, R. (Ed.). *Entendendo a gordura - os ácidos graxos*. Barueri: Editora Manole, 2002. p. Xx-xx.

PRONK, G. J.; MCGLADE, J.; PELICCI, G.; PAWSON, T.; BOS, J. L. Insulin-induced phosphorylation of the 46- and 52-kda shc proteins. *J Biol Chem.*, v. 268, n. 8, p. 5748-5753, 1993.

QUON, M. J.; CHEN, H.; ING, B. L.; LIU, M. L.; ZARNOWSKI, M. J.; YONEZAWA, K.; KASUGA, M.; CUSHMAN, S. W.; TAYLOR, S. I. Roles of 1-phosphatidylinositol 3-kinase and ras in regulating translocation of glut4 in transfected rat adipose cells. *Mol. Cell. Biol.*, v. 15, n. 10, p. 5403-5411, 1995.

RANDLE, P. J.; GARLAND, P. B.; HALES, C. N.; NEWSHOLME, E. A. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, v. 1, p. 785-789, 1963.

RAZANI, B.; LISANTI, M. P. Caveolin-deficient mice: Insights into caveolar function human disease. *J. Clin. Invest.*, v. 108, n. 11, p. 1553-1561, 2001.

RAZANI, B.; RUBIN, C. S.; LISANTI, M. P. Regulation of camp-mediated signal transduction via interaction of caveolins with the catalytic subunit of protein kinase a. *J. Biol. Chem.*, v. 274, n. 37, p. 26353-26360, 1999.

REDDY, J. K.; HASHIMOTO, T. Peroxisomal beta-oxidation and peroxisome proliferator-activated receptor alpha: An adaptive metabolic system. *Annu. Rev. Nutr.*, v. 21, p. 193-230, 2001.

REN, B.; THELEN, A. P.; PETERS, J. M.; GONZALEZ, F. J.; JUMP, D. B. Polyunsaturated fatty acid suppression of hepatic fatty acid synthase and s14 gene expression does not require peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *J. Biol. Chem.*, v. 272, n. 43, p. 26827-26832, 1997.

Research Diets. www.researchdiets.com. Acessado em 27 de março de 2011.

RIECKENHOFF, I. G.; HOLMAN, R. T.; BURR, G. O. Polyethenoid fatty acid metabolism; effect of dietary fat on polyethenoid fatty acids of rat tissues. *Arch. Biochem.*, v. 20, n. 2, p. 331-340, 1949.

ROSEN, E. D.; SPIEGELMAN, B. M. Ppargamma: A nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J. Biol. Chem.*, v. 276, n. 41, p. 37731-37734, 2001.

SATO, A.; KAWANO, H.; NOTSU, T.; OHTA, M.; NAKAKUKI, M.; MIZUGUCHI, K.; ITOH, M.; SUGANAMI, T.; OGAWA, Y. Antiobesity effect of eicosapentaenoic acid in high-fat/high-sucrose diet-induced obesity: Importance of hepatic lipogenesis. *Diabetes*, v. 59, n. 10, p. 2495-2504, 2010.

SCHLEGEL, A.; SCHWAB, R. B.; SCHERER, P. E.; LISANTI, M. P. A role for the caveolin scaffolding domain in mediating the membrane attachment of caveolin-1. The caveolin scaffolding domain is both necessary and sufficient for membrane binding in vitro. *J. Biol. Chem.*, v. 274, n. 32, p. 22660-22667, 1999.

SCHMITZ-PEIFFER, C. Signalling aspects of insulin resistance in skeletal muscle: Mechanisms induced by lipid oversupply. *Cell. Signal.*, v. 12, n. 9-10, p. 583-594, 2000.

SCHMITZ-PEIFFER, C.; BROWNE, C. L.; OAKES, N. D.; WATKINSON, A.; CHISHOLM, D. J.; KRAEGEN, E. W.; BIDEN, T. J. Alterations in the expression and cellular localization of protein kinase c isozymes epsilon and theta are associated with insulin resistance in skeletal muscle of the high-fat-fed rat. *Diabetes*, v. 46, n. 2, p. 169-178, 1997.

SCHMITZ-PEIFFER, C.; CRAIG, D. L.; BIDEN, T. J. Ceramide generation is sufficient to account for the inhibition of the insulin-stimulated pkb pathway in c2c12 skeletal muscle cells pretreated with palmitate. *J. Biol. Chem.*, v. 274, n. 34, p. 24202-24210, 1999.

SCHOONJANS, K.; STAELS, B.; AUWERX, J. The peroxisome proliferator activated receptors (ppars) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1302, n. 2, p. 93-109, 1996.

SCHRADER, M.; FAHIMI, H. D. The peroxisome: Still a mysterious organelle. *Histochem. Cell. Biol.*, v. 129, n. 4, p. 421-440, 2008.

SEIDELL, J. C. Obesity, insulin resistance and diabetes--a worldwide epidemic. *Br. J. Nutr.*, v. 83, p. S5-S8, 2000. Suppl 1.

SESSLER, A. M.; NTAMBI, J. M. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *J. Nutr.*, v. 128, n. 6, p. 923-926, 1998.

SHULMAN, G. I. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, v. 106, n. 2, p. 171-176, 2000.

SIMONCIKOVA, P.; WEIN, S.; GASPERIKOVA, D.; UKROPEC, J.; CERTIK, M.; KLIMES, I.; SEBOKOVA, E. Comparison of the extrapancreatic action of gamma-linolenic acid and n-3 pufas in the high fat diet-induced insulin resistance [corrected]. *Endocr. Regul.*, v. 36, n. 4, p. 143-149, 2002.

SINAL, C. J.; TOHKIN, M.; MIYATA, M.; WARD, J. M.; LAMBERT, G.; GONZALEZ, F. J. Targeted disruption of the nuclear receptor fxr/bar impairs bile acid and lipid homeostasis. *Cell*, v. 102, n. 6, p. 731-744, 2000.

SKOLNIK, E. Y.; BATZER, A.; LI, N.; LEE, C. H.; LOWENSTEIN, E.; MOHAMMADI, M.; MARGOLIS, B.; SCHLESSINGER, J. The function of grb2 in linking the insulin receptor to ras signaling pathways. *Science*, v. 260, n. 5116, p. 1953-1955, 1993.

SMELAND, T. E.; NADA, M.; CUEBAS, D.; SCHULZ, H. NADPH-dependent beta-oxidation of unsaturated fatty acids with double bonds extending from odd-numbered carbon atoms. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, v. 89, n. 15, p. 6673-6677, 1992.

SOLTYS, C. L.; BUCHHOLZ, L.; GANDHI, M.; CLANACHAN, A. S.; WALSH, K.; DYCK, J. R. Phosphorylation of cardiac protein kinase b is regulated by palmitate. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, v. 283, n. 3, p. H1056-H1064, 2002.

SOMWAR, R.; KIM, D. Y.; SWEENEY, G.; HUANG, C.; NIU, W.; LADOR, C.; RAMLAL, T.; KLIP, A. Glut4 translocation precedes the stimulation of glucose uptake by insulin in muscle cells: Potential activation of glut4 via p38 mitogen-activated protein kinase. *Biochem. J.*, v. 359, pt 3, p. 639-649, 2001.

STAVINOHA, M. A.; RAYSPELLICY, J. W.; ESSOP, M. F.; GRAVELEAU, C.; ABEL, E. D.; HART-SAILORS, M. L.; MERSMANN, H. J.; BRAY, M. S.; YOUNG, M. E. Evidence for mitochondrial thioesterase 1 as a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-regulated gene in cardiac and skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, v. 287, n. 5, p. E888-E895, 2004.

STORLIEN, L. H.; JENKINS, A. B.; CHISHOLM, D. J.; PASCOE, W. S.; KHOURI, S.; KRAEGEN, E. W. Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats. Relationship to muscle triglyceride and omega-3 fatty acids in muscle phospholipid. *Diabetes*, v. 40, n. 2, p. 280-289, 1991.

STRYER, L. *Biochemistry*. 3rd ed. New York: W. H. Freeman and Company, 1988.

SUMMERS, S. A.; YIN, V. P.; WHITEMAN, E. L.; GARZA, L. A.; CHO, H.; TUTTLE, R. L.; BIRNBAUM, M. J. Signaling pathways mediating insulin-stimulated glucose transport. *Ann. N Y Acad. Sci.*, v. 892, p. 169-186, 1999.

SUN, C.; WEI, Z. W.; LI, Y. Dha regulates lipogenesis and lipolysis genes in mice adipose and liver. *Mol. Biol. Rep.*, v. 38, n. 2, p. 731-737, 2010.

SVOBODA, D. J.; AZARNOFF, D. L. Response of hepatic microbodies to a hypolipidemic agent, ethyl chlorophenoxyisobutyrate (cpib). *J. Cell. Biol.*, v. 30, n. 2, p. 442-450, 1966.

TAKEUCHI, H.; KOJIMA, K.; SEKINE, S.; MURANO, Y.; AOYAMA, T. Effect of dietary n-6/n-3 ratio on liver n-6/n-3 ratio and peroxisomal beta-oxidation activity in rats. *J. Oleo. Sci.*, v. 57, n. 12, p. 649-657, 2008.

TANG, Z.; SCHERER, P. E.; OKAMOTO, T.; SONG, K.; CHU, C.; KOHTZ, D. S.; NISHIMOTO, I.; LODISH, H. F.; LISANTI, M. P. Molecular cloning of caveolin-3, a novel member of the caveolin gene family expressed predominantly in muscle. *J. Biol. Chem.*, v. 271, n. 4, p. 2255-2261, 1996.

THOMPSON, A. L.; LIM-FRASER, M. Y.; KRAEGEN, E. W.; COONEY, G. J. Effects of individual fatty acids on glucose uptake and glycogen synthesis in soleus muscle in vitro. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, v. 279, n. 3, p. E577-E584, 2000.

TOTLAND, G. K.; MADSEN, L.; KLEMENTSEN, B.; VAAGENES, H.; KRYVI, H.; FROYLAND, L.; HEXEBERG, S.; BERGE, R. K. Proliferation of mitochondria and gene expression of carnitine palmitoyltransferase and fatty acyl-CoA oxidase in rat skeletal muscle, heart and liver by hypolipidemic fatty acids. *Biol. Cell.*, v. 92, n. 5, p. 317-329, 2000.

TRAUNER, M.; CLAUDEL, T.; FICKERT, P.; MOUSTAFA, T.; WAGNER, M. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. *Dig. Dis.*, v. 28, n. 1, p. 220-224, 2010.

TURNER, N.; BRUCE, C. R.; BEALE, S. M.; HOEHN, K. L.; SO, T.; ROLPH, M. S.; COONEY, G. J. Excess lipid availability increases mitochondrial fatty acid oxidative capacity in muscle: Evidence against a role for reduced fatty acid oxidation in lipid-induced insulin resistance in rodents. *Diabetes*, v. 56, n. 8, p. 2085-2092, 2007.

USUI, I.; TAKATA, Y.; IMAMURA, T.; MORIOKA, H.; SASAOKA, T.; SAWA, T.; ISHIHARA, H.; ISHIKI, M.; KOBAYASHI, M. Fatty acid induced insulin resistance in rat-1 fibroblasts overexpressing human insulin receptors: Impaired insulin-stimulated mitogen-activated protein kinase activity. *Diabetologia*, v. 40, n. 8, p. 894-901, 1997.

VAMECQ, J.; VALLEE, L.; DE LA PORTE, P. L.; FONTAINE, M.; DE CRAEMER, D.; VAN DEN BRANDEN, C.; LAFONT, H.; GRATAROLI, R.; NALBONE, G. Effect of various n-3/n-6 fatty acid ratio contents of high fat diets on rat liver and heart peroxisomal and mitochondrial beta-oxidation. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1170, n. 2, p. 151-156, 1993.

VAN EPPS-FUNG, M.; WILLIFORD, J.; WELLS, A.; HARDY, R. W. Fatty acid-induced insulin resistance in adipocytes. *Endocrinology*, v. 138, n. 10, p. 4338-4345, 1997.

VAN VELDHOVEN, P. P.; VANHOVE, G.; ASSSELBERGHS, S.; EYSSEN, H. J.; MANNAERTS, G. P. Substrate specificities of rat liver peroxisomal acyl-CoA oxidases: Palmitoyl-CoA oxidase (inducible acyl-CoA oxidase), pristanoyl-CoA oxidase (non-inducible acyl-CoA oxidase), and trihydroxycoprostanoyl-CoA oxidase. *J. Biol. Chem.*, v. 267, n. 28, p. 20065-20074, 1992.

VANHOVE, G. F.; VAN VELDHOVEN, P. P.; FRANSEN, M.; DENIS, S.; EYSSEN, H. J.; WANDERS, R. J.; MANNAERTS, G. P. The CoA esters of 2-methyl-branched chain fatty acids and of the bile acid intermediates di- and trihydroxycoprostanic acids are oxidized by one single peroxisomal branched chain acyl-CoA oxidase in human liver and kidney. *J. Biol. Chem.*, v. 268, n. 14, p. 10335-10344, 1993.

VOLYNETS, V.; SPRUSS, A.; KANURI, G.; WAGNERBERGER, S.; BISCHOFF, S. C.; BERGHEIM, I. Protective effect of bile acids on the onset of fructose-induced hepatic steatosis in mice. *J. Lipid. Res.* v. 12, n. 52, p. 3414-3424, 2010.

WAKIL, S. J.; STOOPS, J. K.; JOSHI, V. C. Fatty acid synthesis and its regulation. *Annu. Rev. Biochem.*, v. 52, p. 537-579, 1983.

WAKUTSU, M.; TSUNODA, N.; SHIBA, S.; MURAKI, E.; KASONO, K. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)-independent functions of fish oil on glucose and lipid metabolism in diet-induced obese mice. *Lipids in Health and Disease*, v. 9, p. 101-110, 2010.

WANDERS, R. J.; VREKEN, P.; DEN BOER, M. E.; WIJBURG, F. A.; VAN GENNIP, A. H.; L, I. J. Disorders of mitochondrial fatty acyl-CoA beta-oxidation. *J. Inherit. Metab. Dis.*, v. 22, n. 4, p. 442-487, 1999.

WANDERS, R. J.; VREKEN, P.; FERDINANDUSSE, S.; JANSEN, G. A.; WATERHAM, H. R.; VAN ROERMUND, C. W.; VAN GRUNSVEN, E. G. Peroxisomal fatty acid alpha- and beta-oxidation in humans: Enzymology, peroxisomal metabolite transporters and peroxisomal diseases. *Biochem. Soc. Trans.*, v. 29, n. pt 2, p. 250-267, 2001.

WEST, D. B.; BOOZER, C. N.; MOODY, D. L.; ATKINSON, R. L. Dietary obesity in nine inbred mouse strains. *Am. J. Physiol.*, v. 262, n. 6 pt 2, p. R1025-R1032, 1992.

WILLUMSEN, N.; HEXEBERG, S.; SKORVE, J.; LUNDQUIST, M.; BERGE, R. K. Docosahexaenoic acid shows no triglyceride-lowering effects but increases the peroxisomal fatty acid oxidation in liver of rats. *J. Lipid Res.*, v. 34, n. 1, p. 13-22, 1993.

WONG, D. A.; BASSILIAN, S.; LIM, S.; PAUL LEE, W. N. Coordination of peroxisomal beta-oxidation and fatty acid elongation in hepg2 cells. *J. Biol. Chem.*, v. 279, n. 40, p. 41302-41309, 2004.

YANO, Y.; SUMIDA, Y.; BENZING, C. F.; ROBINSON, F. W.; KONO, T. Primary sites of actions of staurosporine and h-7 in the cascade of insulin action to glucose transport in rat adipocytes. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1176, n. 3, p. 327-332, 1993.

YU, C.; CHEN, Y.; CLINE, G. W.; ZHANG, D.; ZONG, H.; WANG, Y.; BERGERON, R.; KIM, J. K.; CUSHMAN, S. W.; COONEY, G. J.; ATCHESON, B.; WHITE, M. F.; KRAEGEN, E. W.; SHULMAN, G. I. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (irs-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J. Biol. Chem.*, v. 277, n. 52, p. 50230-50236, 2002.