

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta **Tese** será disponibilizado somente a partir de 31/05/2021.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Campus de Araraquara

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas



**AVALIAÇÃO DA TRIGONELINA E CURCUMINA,
ISOLADAS OU CO-ADMINISTRADAS EM IOGURTE, EM
MODELO EXPERIMENTAL DE OBESIDADE E
RESISTÊNCIA À INSULINA**

Mariana de Campos da Costa

Orientadora: Profa. Dra. Amanda Martins Baviera

Araraquara, SP

2019



AVALIAÇÃO DA TRIGONELINA E CURCUMINA, ISOLADAS OU CO-ADMINISTRADAS EM IOGURTE, EM MODELO EXPERIMENTAL DE OBESIDADE E RESISTÊNCIA À INSULINA

Mariana de Campos da Costa

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientador(a): Profa. Dra. Amanda Martins Baviera

Araraquara- SP

2019

C837a Costa, Mariana de Campos da.
Avaliação da trigonelina e curcumina, isoladas ou co-administradas em iogurte, em modelo experimental de obesidade e resistência à insulina / Mariana de Campos da Costa. – Araraquara: [S.n.], 2019.
148 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientador: Amanda Martins Baviera.

1. Obesidade. 2. Trigonelina. 3. Curcumina. 4. Iogurte. 5. Estresse glicoxidativo. 6. Inflamação. I. Baviera, Amanda Martins, orient. II. Título.

Tese de Doutorado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Campus de Araraquara como parte dos requisitos para o título de Doutor em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Trabalho desenvolvido no laboratório de Bioquímica Clínica do Departamento de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP/ Câmpus Araraquara.

Fomento: Bolsa CAPES - Doutorado

Agradecimentos

Aos meus pais, Paulo Inácio e Raquel, por todo apoio e incentivo ao longo desta jornada.

Aos meus irmãos, Ana Carolina, Gabriel e João Paulo, por todo carinho e participação em todos os momentos especiais da minha vida.

Ao meu marido Tiago e família, por toda paciência, amor, incentivo e carinho contribuindo de forma importante para a realização desse estudo.

A minha orientadora, prof. Dra Amanda Martins Baviera por toda dedicação, apoio e orientações para o desenvolvimento desse trabalho. Foi uma honra em tê-la como professora, uma pessoa extremamente competente pela qual tenho muito respeito e admiração. Agradeço de coração pela confiança e pelos seus ensinamentos durante todos esses anos.

Ao prof. Dr. Iguatemy Lourenço Brunetti por toda contribuição para o desenvolvimento desse estudo, por todos os momentos de descontração no laboratório. Agradeço por todos os ensinamentos e disponibilidade em me ajudar e compartilhar seus conhecimentos durante esses anos.

As grandes amigas, Tayra, Carlos, Renata e Maiara, na qual fizeram parte de todos os momentos de dificuldades e conquistas. Agradeço toda ajuda na realização desse trabalho e amizade que quero levar para o resto da vida.

Aos amigos Anderson, Ingrid, Marcel, Juliana, Bruno, Daniela e Camila, que tive o prazer em conhecer e que também contribuíram de forma importante para esse trabalho. Agradeço pelo companheirismo e convivência no laboratório. Agradeço a todos por todos os momentos que passamos juntos, sentirei saudades!

Ao apoio financeiro realizado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

RESUMO

Introdução: Ativos naturais têm sido estudados por suas ações antioxidantes, anti-inflamatórias e antiglicação, que podem ser interessantes para prevenir/atenuar as complicações da obesidade e do diabetes mellitus (DM). A curcumina (polifenol isolado de *Curcuma longa* L.) e a trigonelina (alcaloide isolado de *Trigonella foenum-graecum* L.) apresentam ações benéficas contra os sintomas e desordens da obesidade e do DM, e combatem as consequências deletérias relacionadas ao estresse glicoxidativo. **Objetivo:** Investigar, em camundongos submetidos ao modelo experimental de obesidade/resistência à insulina, os efeitos dos tratamentos com trigonelina e/ou curcumina em iogurte, avaliando alterações em parâmetros fisiológicos e bioquímicos, sinalização insulínica (AKT), programa termogênico e *status* energético [sirtuína 1 (SIRT 1), proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha* (PGC-1 α), proteína desacopladora mitocondrial 1(UCP 1)], níveis de marcadores de estresse glicoxidativo [substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), produtos finais de glicação avançada (AGEs), receptor de AGEs (RAGE)], marcadores da inflamação [fator nuclear kappa B (NF- κ B), interleucinas (IL)-6 (IL-6) e 10 (IL-10), fator de necrose tumoral (TNF- α)], potencial antioxidante [atividades de superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutational peroxidase (GSH-Px), *nuclear factor (erythroid-derived 2)-like-2 factor* (NRF 2)], maquinaria de detoxificação de AGEs [glioxalase 1 (GLO 1), receptor 1 de AGEs (AGE-R1)]. **Metodologia:** Camundongos C57BL/6 machos foram alimentados durante 9 semanas com dieta padrão (P; 3,85 kcal/g; 4% de lipídeos) ou hiperlipídica (H; 5,40 kcal/g; 35% de lipídeos) e tratados por via oral com iogurte enriquecido com trigonelina ou curcumina, isoladas ou combinadas. Na 7ª semana, foi realizado o teste tolerância à glicose oral (TTGO), e na 8ª semana o teste de tolerância à insulina (ITT). Na 9ª semana, os animais foram eutanasiados e amostras de plasma, tecidos adiposos brancos e marrom, músculo esquelético *gastrocnemius*, fígado e rim foram utilizados para a determinação dos níveis de biomarcadores de estresse glicoxidativo, inflamação, programa termogênico e *status* energético. **Resultados:** Os tratamentos com trigonelina ou curcumina em iogurte, de forma isolada, exerceram ações antihiperlipidêmicas e antihiperlipidêmicas, melhoraram a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina. O tratamento com trigonelina desempenhou efeito importante na redução da ingestão alimentar e calórica, prevenção do ganho de massa corporal, atenuação da hipertrofia adipocítica; potencial anti-inflamatório no tecido adiposo epididimal (via redução nos níveis de NF- κ B, IL-6, TNF- α e aumento de IL-10), o que pode ter contribuído para o aumento nos níveis de fosforilação de AKT e maior sensibilidade à insulina. O tratamento com trigonelina também se destacou na prevenção do estresse glicoxidativo no rim (redução de TBARS, AGEs e RAGE), promoveu aumento de marcadores do *status* energético (SIRT 1, AMPK, PGC-1 α), e apresentou potencial antioxidante (aumento de NRF 2, SOD, CAT e GSH-Px) e anti-inflamatório (redução de NF- κ B, IL-6, TNF- α e aumento de IL-10). O

tratamento com curcumina destacou-se na promoção de aumento nos níveis de fosforilação de AKT em músculo *gastrocnemius*, aumento nos níveis de expressão de marcadores do *status* energético e programa termogênico no fígado e tecido adiposo marrom (SIRT 1, AMPK, PGC-1 α , NRF 2 e UCP 1), protegeu o fígado de danos glicoxidativos (redução de TBARS, AGEs, RAGE), apresentou potencial anti-inflamatório (redução de NF- κ B, IL-6 e TNF- α e aumento de IL-10) e antioxidante (aumento de NRF 2, SOD, CAT e GSH-Px). A combinação de trigonelina e curcumina em iogurte prejudicou os efeitos benéficos dos ativos naturais quando administrados isoladamente em animais obesos, aumentando a intolerância a glicose e resistência à insulina e diminuindo os níveis de fosforilação de AKT em tecido adiposo e músculo esquelético. A combinação dos ativos naturais também contribuiu para o aumento da inflamação (NF- κ B, IL-6 e TNF- α) no fígado e rim. **Conclusão:** Trigonelina e curcumina administradas isoladamente em iogurte promoveram melhorias nos distúrbios metabólicos causados pela dieta hiperlipídica. Os tratamentos com estes ativos naturais em iogurte, de forma isolada, podem contribuir para a prevenção ou atenuação das complicações observadas na obesidade.

Palavras-chave: obesidade, trigonelina, curcumina, iogurte, estresse glicoxidativo, inflamação

ABSTRACT

Introduction: Natural actives have been studied for their antioxidant, anti-inflammatory, and anti-glycation potentials, which may be interesting to prevent/attenuate the complications of obesity and diabetes mellitus (DM). Curcumin (polyphenol isolated from *Curcuma longa* L.) and trigonelline (alkaloid isolated from *Trigonella foenum-graecum* L.) have beneficial actions against the symptoms and disorders of obesity and DM, and act against the deleterious consequences related to glycoxidative stress. **Objectives:** To investigate the effects of treatments of mice submitted to the experimental model of obesity/insulin resistance with trigonellin and/or curcumin in yoghurt, evaluating the changes in physiological and biochemical parameters, insulin signaling (AKT), thermogenic program and energetic status [sirtuin 1 (SIRT 1), adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), peroxisome proliferator-activated gamma coactivator 1-alpha receptor (PGC-1 α), mitochondrial uncoupling protein 1 (UCP 1), advanced glycation end products (AGEs), receptor for AGEs (RAGE)], markers of inflammation [nuclear factor kappa B (NF- κ B), interleukins (IL) IL-6 and IL-10, tumor necrosis factor (TNF- α)], antioxidant defenses [superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px), nuclear factor (erythroid-derived 2)-like-2 factor (NRF2)], AGEs detoxification machinery [glyoxalase 1 (GLO 1), AGE receptor 1 (AGE-R1)]. **Methods:** Male C57BL/6 mice were fed a standard diet (P, 3.85 kcal/g, 4% lipid) or high-fat diet (H, 5.40 kcal/g, 35% lipid) for 9 weeks, and treated with yoghurt enriched with trigonellin or curcumin, alone or in combination. In the 7th week, the oral glucose tolerance test (TTGO) was performed, and in the 8th week the insulin tolerance test (ITT). At the 9th week, the animals were euthanized and samples of plasma, white and brown adipose tissues, skeletal muscles *gastrocnemius*, liver and kidney were used to determine biomarkers levels of glycoxidative stress, inflammation, thermogenic program and energy status. **Results:** Treatments with trigonelline or curcumin in yoghurt, alone, had antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects, improved both the glucose tolerance and insulin sensitivity. The treatment with trigonelline had an important effect in the reduction of the food and energy intake, prevention of the body mass gain, attenuation of adipocyte hypertrophy; anti-inflammatory potential in epididymal adipose tissues (reduced levels of NF- κ B, IL-6, TNF- α and increased levels of IL-10), which may be contributing to the increased AKT phosphorylation levels, and increased insulin sensitivity. The treatment with trigonellin also prevented glycoxidative stress in kidney (reduction of TBARS, AGEs and RAGE), increased the levels of markers related to energy status (SIRT 1, AMPK, PGC-1 α), and had antioxidant (SOD, CAT and GSH-Px) and anti-inflammatory (reduction of NF- κ B, IL-6, TNF- α , and increase of IL-10) potentials. The treatment with curcumin promoted increase in the phosphorylation levels of AKT in *gastrocnemius* muscles, increased the levels of biomarker related to energy status and thermogenic program in liver and brown adipose tissue (SIRT 1, AMPK, PGC-1 α , NRF-2 and UCP 1), protected the liver against glycoxidative damage (reduction of TBARS, AGEs, RAGE), and showed anti-inflammatory (reduction of NF- κ B,

IL-6 and TNF- α and increased IL-10) and antioxidant (increase of NRF 2, SOD, CAT and GSH-Px) potentials. The combination of trigonelin and curcumin in yoghurt impaired the beneficial effects of the natural actives when administered alone in obese animals, increasing the glucose intolerance and the insulin resistance, and decreasing the phosphorylation levels of AKT in adipose tissue and skeletal muscle. The combination of the natural actives also contributed to increased inflammation (NF- κ B, IL-6 and TNF- α) in the liver and kidney. **Conclusion:** Trigonellin and curcumin, administered alone in yoghurt, promoted many improvements in metabolic disorders caused by the high-fat diet. Treatments with these natural actives in yoghurt, alone, may contribute to the prevention or attenuation of the complications observed in obesity.

Key words: obesity, trigonelline, curcumin, yoghurt, glycoxidative stress, inflammation

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Principais características dos adipócitos hiperplásicos e hipertróficos.....	20
Figura 2. Representação esquemática de processos ativados pela noradrenalina em adipócitos marrom, levando à termogênese do tecido adiposo marrom, biogênese mitocondrial e oxidação de ácidos graxos.....	22
Figura 3. A ativação de NRF 2 regula positivamente a transcrição de enzimas antioxidantes e protege a célula do estresse oxidativo.....	27
Figura 4. Formação dos produtos finais de glicação avançada (AGEs).....	30
Figura 5. Vias de sinalização ativadas pela interação de AGEs com receptor RAGE...	33
Figura 6. Interações de AGEs com RAGE e AGE-R1 sob condições de diferentes níveis de AGEs	35
Figura 7. Detoxificação do metilglioxal pelo sistema da glioxalase.....	36
Figura 8. Estrutura química da trigonelina.....	40
Figura 9. Estrutura química da curcumina.....	41
Figura 10. Curvas de calibração, 1,1'3,3'-tetrametoxipropano, espectrofotômetro (A) e fluorímetro (B).....	51
Figura 11. Curva de calibração de solução de albumina bovina sérica.....	52
Figura 12. Evolução da massa corporal (A), ingestão alimentar (B) e ingestão calórica (C) de camundongos alimentados durante 9 semanas com dietas P e H e tratados com iogurte, curcumina (90 mg/kg) e/ou trigonelina (50 mg/kg) em iogurte.....	56
Figura 13. Massas de tecido adiposo epididimal (A), áreas (B) e diâmetros (C) de adipócitos de camundongos alimentados durante 9 semanas com dietas P e H e tratados com iogurte, curcumina (90 mg/kg) e/ou trigonelina (50 mg/kg) em iogurte.....	58
Figura 14. Tolerância oral à glicose (A), AUC do TTGO (B), tolerância à insulina (D) e AUC do ITT (E) de camundongos alimentados durante 9 semanas com dietas P, H e	

tratados com iogurte, trigonelina (50 mg/kg) e/ou curcumina (90 mg/kg) em iogurte.....64

Figura 15. Níveis de fosforilação de AKT em tecido adiposo branco epididimal de camundongos alimentados durante 9 semanas com dietas P, H e tratados com iogurte, trigonelina (50 mg/kg) e/ou curcumina (90 mg/kg) em iogurte.....66

Figura 16. Níveis de fosforilação de AKT em músculo *gastrocnemius* de camundongos alimentados durante 9 semanas com dietas P, H e tratados com iogurte, trigonelina (50 mg/kg) e/ou curcumina (90 mg/kg) em iogurte.....67

Figura 17. Níveis proteicos de NF- κ B (A), adipocinas pró-inflamatórias IL-6 (B) e TNF- α (C) e anti-inflamatória IL-10 (D) no tecido adiposo epididimal de camundongos alimentados durante 9 semanas com dietas P, H e tratados com iogurte, trigonelina (50 mg/kg) e/ou curcumina (90 mg/kg) em iogurte.....69

Figura 18. Níveis proteicos de SIRT 1 (A), níveis de fosforilação de AMPK (B), níveis proteicos de PGC-1 α (C), NRF 2 (D) e UCP 1 (E) no TAM de camundongos alimentados durante 9 semanas com dietas P, H e tratados com iogurte, trigonelina (50 mg/kg) e/ou curcumina (90 mg/kg) em iogurte.....71

Figura 19. Níveis de TBARS, AGEs fluorescentes e atividade PON 1 no plasma de camundongos alimentados durante 9 semanas com dietas P, H e tratados com iogurte, trigonelina (50 mg/kg) e/ou curcumina (90 mg/kg) em iogurte.....73

Figura 20. Níveis de TBARS (A) e AGEs fluorescentes (B), níveis proteicos de RAGE (C), Bax (D) e NF- κ B (E), níveis de citocinas inflamatórias IL-6 (F), TNF- α (G) e citocina anti-inflamatória IL-10 (H) no fígado de camundongos alimentados durante 9 semanas com dietas P, H e tratados com iogurte, trigonelina (50 mg/kg) e/ou curcumina (90 mg/kg) em iogurte.....75

Figura 21. Níveis proteicos de SIRT 1 (A), níveis de fosforilação de AMPK (B), níveis proteicos de PGC-1 α (C) e NRF 2 (D), atividades de enzimas antioxidantes SOD (E), CAT (F) e GSH-Px (G), níveis proteicos de GLO 1 (H) e AGE-R1 (I) no fígado de camundongos alimentados durante 9 semanas com dietas P, H e tratados com iogurte, trigonelina (50 mg/kg) e/ou curcumina (90 mg/kg) em iogurte.....78

Figura 22. Níveis de TBARS (A) e AGEs fluorescentes (B), níveis proteicos de RAGE

(C), Bax (D) e NF- κ B (E), níveis de citocinas inflamatórias IL-6 (F), TNF- α (G) e citocina anti-inflamatória IL-10 (H) no rim de camundongos alimentados durante 9 semanas com dietas P, H e tratados com iogurte, trigonelina (50 mg/kg) e/ou curcumina (90 mg/kg) em iogurte.....81

Figura 23. Níveis proteicos de SIRT 1 (A), níveis de fosforilação de AMPK (B), níveis proteicos de PGC-1 α (C) e NRF 2 (D), atividades de enzimas antioxidantes SOD (E), CAT (F) e GSH-Px (G), níveis proteicos de GLO 1 (H) e AGE-R1 (I) no rim camundongos alimentados durante 9 semanas com dietas P, H e tratados com iogurte, trigonelina (50 mg/kg) e/ou curcumina (90 mg/kg) em iogurte.....84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Composição das dietas padrão (P) e hiperlipídica (H).....	47
Tabela 2. Anticorpos primários e secundários utilizados, diluições e condições de armazenamento.....	54
Tabela 3. Massas de tecidos adiposos branco retroperitoneal (TAB) e marrom interescapular (TAM), fígado e rim de camundongos alimentados durante 9 semanas com dietas P e H e tratados iogurte, curcumina (90 mg/kg) e/ou trigonelina (50 mg/kg) em iogurte.....	59
Tabela 4. Parâmetros bioquímicos plasmáticos de camundongos alimentados durante 9 semanas com dietas P, H e tratados com iogurte, trigonelina (50 mg/kg) e/ou curcumina (90 mg/kg) em iogurte.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS

ADP	Adenosina Difosfato
AGE-R	<i>Advanced Glycation End Products Receptor</i>
AGEs	<i>Advanced Glycation End Products</i>
AGCC	Ácidos Graxos de Cadeia Curta
AGL	Ácidos Graxos Livres
AKT	<i>v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1</i>
ALE	<i>Advanced Lipoxidation End Products</i>
ALT	Alanina Aminotransferase
AMPc	Adenosina 3',5'-Monofosfato Cíclico
AMPK	proteína quinase ativada por adenosina monofosfato
ATP	Adenosina Trifosfato
AUC	Área sob a Curva
Bax	<i>Bcl2 associated X protein</i>
CML	Carboximetilisina
CAT	Catalase
CPT	Carnitina Palmitoil Transferase
CTE	Cadeia Transportadora de Elétrons
DM	Diabetes Mellitus
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético
EP	Erro Padrão
ERK	Quinase Regulada por Sinal Extracelular
ERRO	Espécies Reativas de Oxigênio
GLO1	Glioxalase 1
GLP-1	Peptídeo Semelhante ao Glucagon-1
GLUT 4	Transportador de Glicose 4
GPR	Receptor Acoplado a Proteína G
GSH	Glutationa Reduzida
GSH-Px	Glutationa Peroxidase
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HMGB1	Grupo de Alta Mobilidade 1
HO-1	Heme Oxigenase-1
HSL	Lipase Hormônio Sensível
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IMC	Índice de Massa Corporal
IRS-1	<i>Insulin Receptor Substrate 1</i>
ITT	Teste de Tolerância à Insulina
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LHS	Lipase Hormônio Sensível

LPA	Ácido Lisofosfatídico
LPL	Lipase Lipoproteica
LPS	Lipopolissacarídeos
LXR	Receptores de Fígado X
MAPK	Proteína Quinase Ativada por Mitógeno
MDA	Malondialdeído
Myf5	Fator Miogênico 5
NAD ⁺	Nicotinamide Adenine Dinucleotide
NADPH	Adenina Dinucleotídeo Fosfato na Forma Reduzida
NBT	Nitroblue Tetrazolium
NE	Norepinefrina
NRF 2	<i>Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2</i>
NF-κB	Fator Nuclear Kappa B
OAA	Oxaloacetato
PAMP	Padrão Molecular Associado ao Patógeno
PDH	Piruvato desidrogenase
PC	Piruvato Carboxilase
PGC-1α	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha</i>
PI3K	Fosfatidilinositol-3-Quinase
PKA	Proteína Quinase A
PKC	Proteína Quinase C
PON 1	Paraoxonase 1
PPARγ	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ</i>
PRDM16	<i>PR domain containing 16</i>
RAGE	Receptor for Advanced Glycation End Products
SIRT1	Sirtuína 1
SOD	Superóxido Dismutase
SRC-3	Steroid Receptor Coactivator-3
TAB	Tecido Adiposo Branco
TAG	Triacilgliceróis
TBA	Ácido Tiobarbitúrico
TBARS	Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico
TAM	Tecido Adiposo Marrom
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral-α
TLR	<i>Toll-Like</i>
TTGO	Teste de Tolerância à Glicose Oral
UCP1	Proteína Desacopladora Mitochondrial 1
VLDL	Lipoproteína de Densidade Muito Baixa
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Justificativa.....	16
1.2 Revisão de Literatura.....	17
1.2.1 Obesidade.....	17
1.2.2 Tecido adiposo e inflamação crônica de baixo grau.....	18
1.2.3 Tecido adiposo e regulação do metabolismo energético na obesidade.....	21
1.2.4 Resistência à insulina.....	25
1.2.5 Estresse oxidativo.....	26
1.2.6 Produtos finais de glicação avançada (AGEs).....	28
1.2.7 Receptores de AGEs.....	31
1.2.8 Efeito de sensores metabólicos celular na obesidade.....	37
1.2.9 Trigonelia e Curcumina.....	40
2. OBJETIVOS.....	44
2.1 Objetivo geral.....	44
2.2 Objetivos específicos.....	44
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	46
3.1 Reagentes.....	46
3.2 Animais, dietas e desenho experimental.....	46
3.3 Análise Histológica.....	49
3.4 Determinações analíticas.....	49
3.4.1 Biomarcadores do metabolismo de lipídeos e função hepática e renal.....	49
3.4.2 Biomarcadores de estresse glicoxidativo e atividades antioxidantes.....	50
3.4.3 Proteínas Totais.....	52
3.4.4 Western Blot.....	53
3.4.5 Análises de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatória.....	54
3.5 Análise Estatística.....	54

4. RESULTADOS.....	55
4.1 Efeito dos tratamentos com iogurte, trigonelina e/ou curcumina nos parâmetros fisiológicos de animais obesos.....	55
4.2 Efeito dos tratamentos com iogurte, trigonelina e/ou curcumina nos parâmetros bioquímicos plasmáticos de animais obesos.....	60
4.3 Efeito dos tratamentos com iogurte, trigonelina e/ou curcumina na tolerância à glicose e sensibilidade à insulina de animais obesos.....	61
4.4 Efeitos dos tratamentos com iogurte, trigonelina e/ou curcumina em iogurte em biomarcadores relacionados à inflamação de animais obesos.....	68
4.5 Efeito dos tratamentos com iogurte, trigonelina e/ou curcumina nos marcadores relacionados ao programa termogênico no tecido adiposo marrom interescapular de animais obesos.....	70
4.6 Efeito dos tratamentos com iogurte, trigonelina e/ou curcumina em biomarcadores do estresse glicoxidativo e atividade antioxidante no plasma de animais obesos.....	72
4.7 Efeito dos tratamentos com iogurte, trigonelina e/ou curcumina em biomarcadores do estresse glicoxidativo e de inflamação no fígado de animais obesos.....	73
4.8 Efeito dos tratamentos com iogurte, trigonelina e/ou curcumina em biomarcadores relacionados ao status energético, potencial antioxidante e detoxificação de AGEs no fígado de animais obesos.....	76
4.9 Efeito dos tratamentos com iogurte, trigonelina e/ou curcumina em biomarcadores do estresse glicoxidativo e da inflamação no rim de animais obesos.....	79
4.10 Efeito dos tratamentos com iogurte, trigonelina e/ou curcumina em biomarcadores relacionados ao status energético, potencial antioxidante e detoxificação de AGEs no rim de animais obesos.....	81
5. DISCUSSÃO.....	85
5.1 Caracterização do modelo experimental de obesidade e resistência à insulina.....	85
5.2 Tratamento com iogurte na atenuação dos distúrbios metabólicos em modelo animal de obesidade e resistência à insulina.....	92
5.3 Tratamento com trigonelina em iogurte na atenuação dos distúrbios metabólicos em modelo animal de obesidade e resistência à insulina.....	94
5.4 Tratamento com curcumina em iogurte na atenuação dos distúrbios metabólicos em modelo animal de obesidade e resistência à insulina.....	99
5.5 Tratamento com a combinação de trigonelina e curcumina em iogurte na prevenção dos distúrbios metabólicos em modelo animal de obesidade e resistência à	

insulina.....	103
6. CONCLUSÃO.....	107
7. REFERÊNCIAS.....	108
ANEXOS	

1. INTRODUÇÃO

1.1 Justificativa

Obesidade e sobrepeso estão entre os mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de diversas doenças crônicas, incluindo o diabetes mellitus (DM) tipo 2 (HENRY et al., 2013). A disponibilidade de produtos alimentares caracterizados por baixo custo, boa palatabilidade e alto conteúdo de lipídeos e carboidratos têm aumentado nas últimas décadas, justificando seu crescente consumo (CRINO et al., 2015). Assim, o aumento nos níveis circulantes de glicose e triacilgliceróis (promovido pelo excesso de nutrientes) e de ácidos graxos (advindos da lipólise de tecidos adiposos, especialmente dos estoques de gordura abdominal), está intimamente associado ao estabelecimento e manutenção da resistência insulínica. Portanto, a relação entre a ingestão de dietas hipercalóricas/hiperlipídicas por longos períodos, desenvolvimento de sobrepeso/obesidade e o surgimento de resistência à insulina, DM tipo 2 e outros distúrbios metabólicos envolve a participação concomitante de diversos mecanismos (STINKENS et al., 2015).

Mudanças no padrão nutricional são extremamente importantes e auxiliares no tratamento de doenças crônicas e na prevenção de suas complicações em longo prazo. Além disso, nos últimos anos houve aumento no interesse pelo uso de preparações e/ou compostos de origem natural, e este uso tem sido associado à promoção de diversos benefícios à saúde humana. Estes compostos bioativos possuem ações em nível celular e molecular, atuando como antioxidantes e/ou apresentando a capacidade de modular as atividades de diversos componentes celulares, incluindo enzimas-chave de processos metabólicos (ELLWOOD et al., 2014; GUNAWARDENA et al., 2015). Além disso, vários estudos têm sido realizados com preparações e/ou compostos de origem natural com o intuito de esclarecer seu potencial antiobesogênico e antihiperlipidêmico, permitindo assim que seu uso tenha papel importante na redução/prevenção da obesidade e do DM, bem como de suas complicações (KARTHIKESAN et al., 2010; GUTIERRES et al., 2019; ARCARO et al., 2014; ASSIS et al., 2017).

O iogurte é um dos alimentos lácteos fermentados mais consumidos em todo o mundo, e contribui para uma melhor qualidade na dieta fornecendo quantidades substanciais de macronutrientes e micronutrientes essenciais (cálcio, potássio, zinco, fósforo, magnésio, riboflavina, vitamina A, vitamina B5, vitamina B12). A palatabilidade e acessibilidade são fatores importantes a serem considerados para

otimizar o consumo do iogurte em diferentes países (WANG et al., 2013). O consumo de iogurte tem sido associado à diminuição na absorção intestinal e nos níveis circulantes de colesterol, redução da obesidade e outros fatores de risco cardiovascular e melhoria no sistema imune (ANDERSON; GILLIAND, 1999; ASHRAF; SHAH, 2014; ASTRUP, 2014). Além de todos estes benefícios, o enriquecimento/fortificação do iogurte tem sido considerado uma opção prática como veículo de compostos bioativos obtidos a partir de outros alimentos funcionais ou plantas medicinais (GAHRUIE et al., 2015).

A relação entre a ingestão de alimentos e o ganho de peso corporal com base na dieta é muito importante em estudos de intervenção nutricional e/ou farmacológica. Uma vez que o modelo experimental de obesidade e resistência à insulina promove alterações metabólicas associadas ao DM tipo 2 e estas possuem as mais diversas etiologias, seu estudo permite ampliar o campo de investigações relacionadas aos múltiplos benefícios que podem ser alcançados com o uso de compostos bioativos que tenham diversos mecanismos de ação.

1.2 REVISÃO DE LITERATURA

1.2.1 Obesidade

A ocorrência de doenças crônico-degenerativas não transmissíveis na população mundial vem crescendo a cada ano, incluindo as complicações da obesidade, e estas têm relação direta com o aumento no consumo de dietas hipercalóricas e/ou hiperlipídicas, em associação ao sedentarismo e inadequado estilo de vida (LORDAN et al., 2018).

A obesidade está diretamente relacionada com os aumentos nos gastos em saúde pública em todo o mundo. Em 2016, mais de 1,9 bilhão de adultos com 18 anos ou mais apresentavam excesso de peso; destes, mais de 650 milhões eram obesos. Além disso, mais de 340 milhões de crianças e adolescentes com idade entre 5 e 19 anos estavam acima do peso ou obesas (WHO, 2018).

A obesidade é caracterizada pelo aumento desproporcional de peso corporal devido ao desequilíbrio entre a ingestão calórica e o gasto energético, culminando no aumento da deposição de gorduras nos tecidos adiposos, e geralmente é acompanhada por um quadro de inflamação sistêmica crônica de baixo grau (MONTANARI et al., 2017). Também está associada ao aumento no índice de massa corporal (IMC), onde IMC acima de 25 kg/m^2 é um importante fator de risco para o desenvolvimento de DM tipo 2

e doenças cardiovasculares (SHARMA, 2015; IGEL et al., 2018). Estudos mostram que, quanto maior o grau de obesidade, maiores serão os gastos diretos com esta condição metabólica e suas complicações, incluindo diagnósticos e tratamentos. Estima-se que os custos com os cuidados com a saúde de indivíduos com excesso de peso sejam aproximadamente 10% maiores quando comparados aos custos de um indivíduo adulto com peso normal, e cerca de 23%, 45% e 81% maiores em indivíduos com obesidade grau I ($30 - 34,9 \text{ kg/m}^2$), grau II ($35 - 39,9 \text{ kg/m}^2$) e grau III ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$), respectivamente. As despesas com saúde podem ser de 65% a 113% maiores em indivíduos com obesidade mórbida (LEHNERT et al., 2013).

Embora os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento do DM tipo 2 devido à obesidade sejam complexos e não completamente compreendidos, os níveis de ácidos graxos livres (AGL) elevados, decorrentes do aumento da lipólise, bem como um estado inflamatório de baixo grau e o aumento do estresse glicoxidativo são reconhecidos como os principais colaboradores neste processo (YATURO, 2011).

1.2.2 Tecido adiposo branco e inflamação crônica de baixo grau

A obesidade é um distúrbio metabólico caracterizado por um desequilíbrio entre a ingestão de energia e o gasto energético, culminando em acúmulo excessivo de gordura nos tecidos adiposos bem como em outros tecidos (AHIMA, 2011; WHO, 2017), sendo um importante fator de risco para o desenvolvimento de outras manifestações clínicas, tais como resistência à insulina, DM tipo 2 (XU et al., 2017), doença hepática não alcoólica (CUSI, 2012), doenças cardiovasculares (OKTAY, 2017) e certos tipos de câncer (SUN; KARIN, 2012).

Os adipócitos são células altamente especializadas no armazenamento de energia na forma de triacilgliceróis. Também são órgãos endócrinos que produzem e secretam uma ampla variedade de moléculas, tais como as adipocinas (GALIC et al., 2010). Evidências apoiam o conceito de que o tecido adiposo atue como um órgão imunomodulador (GRANT; DIXIT, 2015). A medida que o peso corporal aumenta, o tecido adiposo branco (TAB) expande devido ao aumento no tamanho (hipertrofia) e número de adipócitos (hiperplasia) (KIM et al., 2015).

Mudanças no *status* inflamatório também têm relação com o desenvolvimento de doenças metabólicas crônicas. Atualmente sabe-se que a obesidade é uma condição de inflamação sistêmica crônica de baixo grau, sendo o TAB o principal responsável por

este panorama. Na obesidade, a hipertrofia adipocítica leva à alteração na atividade de macrófagos infiltrados no TAB, que aumentam a produção e secreção de diversas adipocinas pró-inflamatórias, dentre elas interleucinas (IL) IL-1 β , IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral- α (TNF- α), proteína quimioatrativa de monócitos-1 (MCP-1/CCL2), inibidor de ativação de plasminogênio-1 (PAI-1), entre outras. Níveis elevados de IL-6 e TNF- α inibem componentes da cascata de sinalização da insulina em tecidos alvo (tecido adiposo e musculatura esquelética) por ativação de proteínas quinases (IKK β e JNK) capazes de fosforilarem o substrato do receptor da insulina 1 (IRS-1) em resíduo de serina (fosforilação inibitória) (MATSUDA; SHIMOMURA, 2013; JUNG; CHOI, 2014).

Os macrófagos presentes em associação ao tecido adiposo foram às primeiras células imunes associadas com a resistência à insulina; no entanto, em termos de infiltração no TAB, eles são precedidos por outras células imunes, incluindo as células T. As células T regulatórias (T_{reg}) normalmente constituem de 5-20% da população de células T CD4⁺ e desempenham um papel crucial na manutenção da imunidade. As células T_{reg} secretam citocinas anti-inflamatórias, inibindo a migração de macrófagos e promovendo um fenótipo de macrófagos do tipo M2. Os macrófagos do tecido adiposo podem ser classificados com base na sua expressão de marcadores de superfície e/ou com base no seu perfil de secreção de quimiocinas e citocinas (MCARDLE et al., 2013). No estado obeso, há maiores proporções de macrófagos do tipo 1 (M1), classicamente ativados, e menos macrófagos M2. Os macrófagos M1 secretam citocinas as pró-inflamatórias TNF- α , IL-1 β e IL-6, enquanto que os macrófagos M2 alternativamente ativados secretam citocinas anti-inflamatórias, incluindo IL-10 e antagonista do receptor IL-1 (RA). O grau de infiltração de macrófagos está associado à progressão da resistência à insulina (Figura 1). Uma alça de retroalimentação de citocinas pró-inflamatórias exacerba este estado patológico, impulsionando ainda mais a infiltração de células imunes e a secreção de citocinas, interrompendo a cascata de sinalização de insulina (KWON; PESSIN, 2013).

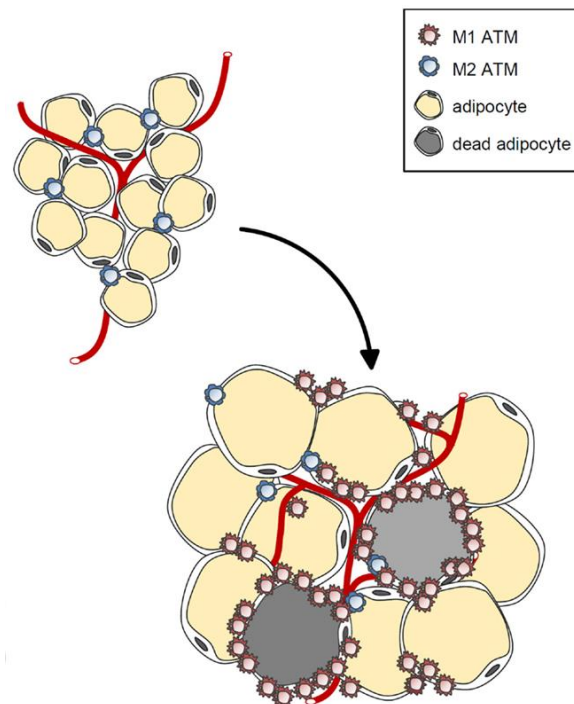


Figura 1. Principais características dos adipócitos hipertróficos. Na obesidade, a expansão adiposa hipertrófica ocorre via aumento do tamanho dos adipócitos e está associada a algumas consequências, incluindo liberação aumentada de ácidos graxos, citocinas pró-inflamatórias, recrutamento de células imunes, hipóxia, fibrose, diminuição de adiponectina e prejuízos na sensibilidade à insulina. Fonte: CHOE et al. (2016), modificado.

O desenvolvimento do estado de inflamação crônica de baixo grau também contribui para a formação de células espumosas e espécies reativas de oxigênio (ERO), via aumento na oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL-oxidada) (KAPLAN, 1999). A geração de ERO induz uma maior infiltração de macrófagos, exacerbando o estado inflamatório e resistência à insulina (AYALA et al., 2014).

O aumento nos níveis circulantes de lipídeos, tanto na forma de triacilgliceróis nas lipoproteínas quilomícron e VLDL, como também de AGL advindos da lipólise de TAB, especialmente dos estoques de gordura intra-abdominais, iniciam o processo de lipotoxicidade em diversos órgãos, incluindo fígado, coração, musculatura esquelética, pâncreas e rins (SCHAFER, 2003; BOBULESCU, 2010; TRAUNER et al., 2010; PRADA; SAAD, 2011). O aumento excessivo nos níveis intracelulares de AGL nestes tecidos leva ao acúmulo de metabólitos de AGL potencialmente tóxicos, tais como acil-CoA graxo, diacilglicerol e ceramidas (GARG, 2015). A disfunção celular lipotóxica ocorre por vários mecanismos, incluindo geração de ERO, ativação de quinases

(incluindo certas isoformas de PKC) que inibem componentes da sinalização da insulina, liberação de fatores pró-inflamatórios e pró-fibróticos, e apoptose induzida por lipídeos (lipoapoptose) (CHAVEZ; SUMMERS, 2010; SAVARY et al., 2012; MITTAL et al., 2014).

1.2.3 Tecido adiposo marrom e regulação do metabolismo energético na obesidade

Estudos têm indicado a importância de estratégias capazes de induzir a termogênese em tecidos adiposos como uma ferramenta promotora de redução no peso corporal e de prevenção dos distúrbios metabólicos observados na obesidade e no DM tipo 2. Um destes alvos promissores é o tecido adiposo marrom (KAZAK et al., 2017; MARINOVIC et al., 2018).

O tecido adiposo marrom (TAM), amplamente composto por adipócitos marrons, existe exclusivamente em mamíferos e apresenta função termogênica, isto é, promove dissipação da energia na forma de calor para manter a homeostase térmica corporal. O gasto energético total pode ser dividido em: (i) gasto energético obrigatório ou taxa metabólica de repouso, medido em condições de repouso e necessário para o funcionamento basal das células; (ii) gasto energético decorrente de atividade física (variável); (iii) gasto energético atribuído à capacidade adaptativa termogênica (variável, regulada pelo cérebro), definida como produção de calor sem tremores em resposta à temperatura ambiente ou dieta (BRONDANI et al., 2012).

Além da função termogênica, o TAM age como um regulador crucial do metabolismo energético devido a sua elevada capacidade oxidativa (CYPESS; KAHN, 2010). Recentemente, descobriu-se que os adipócitos brancos podem assumir fenótipo de adipócitos marrons, sendo estas células conhecidas como “brite” (marrom em branco) ou adipócitos beges (GIRALT; VILLARROYA 2013; POHER et al., 2015). Diferente do TAB, adipócitos marrons e beges possuem significativas quantidades de mitocôndrias que expressam a proteína desacopladora 1 (UCP 1). Esta proteína converte energia química em calor através do desacoplamento entre a fosforilação oxidativa e a síntese de adenosina trifosfato (ATP), e sua ativação ocorre via controle hipotalâmico, com estímulo à liberação de noradrenalina (NE) pelo sistema nervoso simpático (SNS), que se liga ao receptor β 3-adrenérgico e estimula a produção de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPC). Ocorre ativação da proteína quinase dependente de AMPC (PKA), e esta fosforila e ativa a lipase hormônio sensível (HSL), que promove a

hidrólise dos trigacilgliceróis (TAG) armazenados na forma de gotículas lipídicas nos adipócitos do TAM, culminando em aumento nas concentrações de AGL. A ativação da via de sinalização AMPc/PKA também estimula a jusante MAPK p38, na qual fosforila PGC-1 α (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha*) e sua translocação para o núcleo estimula a expressão de UCP 1 (Figura 2; CIOFFI et al., 2018). A combinação entre uma maior velocidade de oxidação de AG e geração de gradiente de prótons na mitocôndria, e a ativação de UCP 1 mitocondrial, o resultado final é o estímulo à termogênese (TOWNSEND; TSENG, 2012).

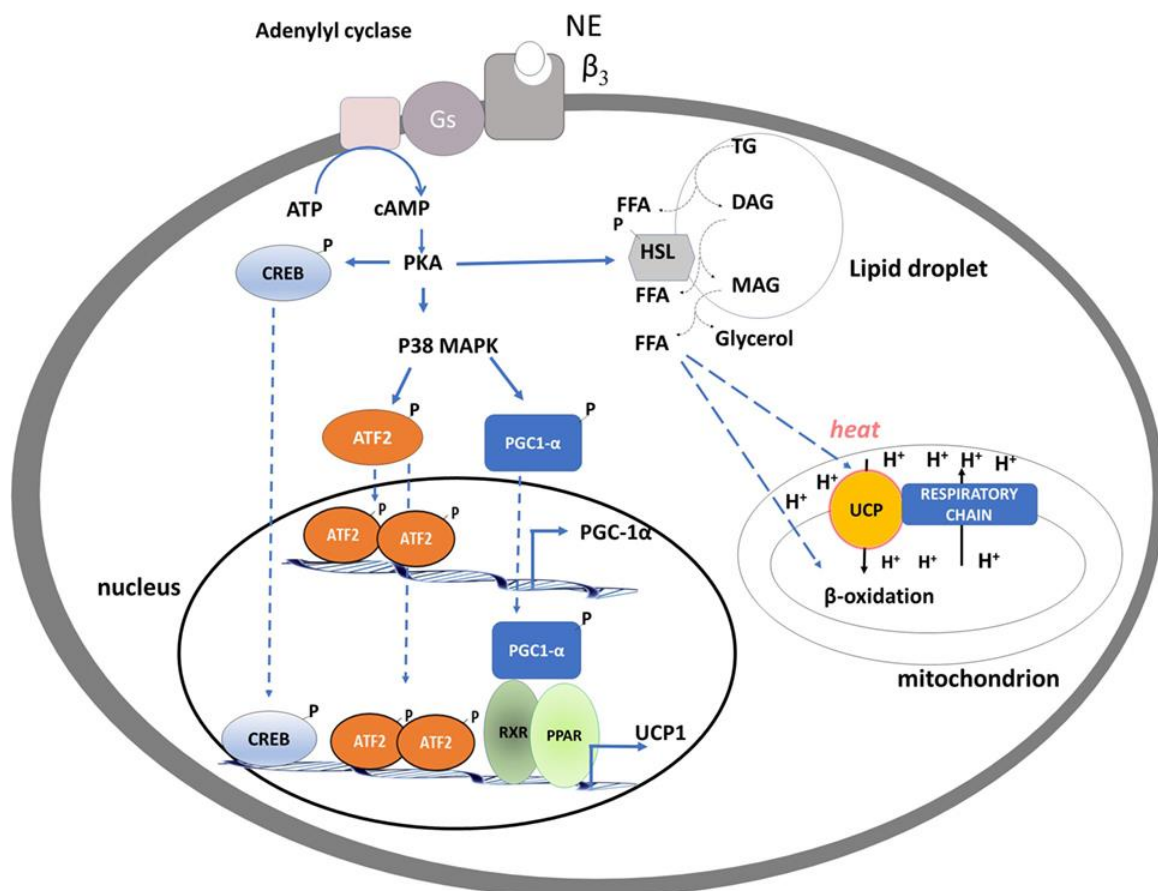


Figura 2. Representação esquemática de processos ativados pela noradrenalina em adipócito marrom, estimulando a termogênese, biogênese mitocondrial e oxidação de ácidos graxos no tecido adiposo marrom. A via de sinalização dependente de PKA, CREB e p38 MAPK estimula a expressão gênica de PGC-1 α e UCP 1. A PKA fosforila HSL, promovendo a hidrólise dos triacilgliceróis. Os ácidos graxos livres liberados são utilizados como substrato energético mitocondrial e como ativador de UCP 1. Fonte: CIOFFI et al. (2018)

Além da ativação da PKA, o frio e os aumentos nos níveis de noradrenalina também aumentam a atividade da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), altamente expressa no TAM. Curiosamente, a ativação de AMPK por agonistas β -adrenérgicos e pelo frio é dependente da indução de lipólise, mas não requer UCP 1. A AMPK é ativada por alterações na relação AMP/ATP, que desempenha um papel importante na manutenção do balanço energético intracelular. A AMPK regula a captação da glicose, o metabolismo dos ácidos graxos e a função mitocondrial. Também pode desempenhar um papel potencialmente importante na estimulação do programa termogênico, permitindo aos adipócitos marrons e beges captarem mais glicose e aumentarem as taxas de oxidação de lipídeos e glicose (KANG et al., 2018). As proteínas da cadeia transportadora de elétrons da membrana interna mitocondrial geram um gradiente eletroquímico de prótons entre a matriz mitocondrial e o espaço intermembranas, mas a presença de UCP 1 desacopla a cadeia transportadora de elétrons e a síntese de ATP via dissipação da energia como calor, e consequentemente, reduz a razão ADP/ATP (JIA et al., 2010).

Ao contrário dos adipócitos brancos, os adipócitos encontrados no TAM são derivados da linhagem Myf5 (fator miogênico 5) e, portanto, compartilham um precursor comum com o músculo esquelético (SHAN et al., 2013). O PRDM16 (PR domain containing 16) é um fator de transcrição determinante para o controle do desenvolvimento do TAM, e a superexpressão desta proteína resulta em “*browning*” (desenvolvimento de adipócitos marrom ou bege em tecido adiposo branco) de pré-adipócitos viscerais primários. O PRDM16 promove estímulo à expressão genica no TAM via PGC-1 α e β (SEALE et al., 2008; HARMS et al., 2014). O principal regulador da biogênese mitocondrial, o PGC-1 α , é essencial na adipogênese marrom, pois estimula a expressão da UCP 1. A termogênese do TAM requer o consumo de reservas energéticas, inicialmente aquelas presentes nas gotículas lipídicas e, com a ativação da termogênese no TAM, aquelas derivadas do catabolismo do TAB, fornecem AGL para ativar a UCP 1 e servir como substratos para a oxidação no TAM (GILL; MERRILL, 2017).

A sirtuína 1 (SIRT 1) é outro importante regulador da termogênese no TAM e uma de suas principais ações é promover a desacetilação de PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor γ*). A desacetilação de PPAR γ é necessária para recrutar PRDM16, promovendo assim indução da expressão de genes no TAM (PGC-1 α e UCP 1) e repressão da transcrição de genes no TAB (C/EBP α e CtBP 1/2). A associação

entre estes importantes componentes leva ao desenvolvimento e regulação da função do TAM. Existem sete isoformas de SIRT, e todas são expressas em tecidos adiposos (FAVERO et al., 2018). A SIRT 1 uma desacetilase proteica nuclear dependente de NAD^+ (nicotinamida adenina dinucleotídeo) e ortóloga à proteína Sir 2 (reguladora de informação silenciosa). As sirtuínas têm sido cada vez mais reconhecidas como reguladores cruciais de uma variedade de processos celulares, incluindo regulação de processos metabólicos, resposta ao estresse, tumorigênese e envelhecimento. O NAD^+ participa de reações redox via transporte de elétrons, alternando entre as formas aceptor de elétrons (oxidada; NAD^+) e doador de elétrons (reduzida; NADH), e atua assim como um importante indicador do estado energético celular. Um estado de alta energia promove diminuição nos níveis de NAD^+ celular, incluindo ingestão de dietas com alto teor de gordura e respostas inflamatórias agudas, culminando em redução na atividade da SIRT 1 (RAHMAN; ISLAM, 2011). A redução na atividade de SIRT 1 nos tecidos adiposos leva ao aumento da adiposidade e resistência à insulina. A SIRT 1 é um regulador essencial da homeostase energética sistêmica e a modulação farmacológica da SIRT 1 pode ser de interesse para o controle de doenças associadas à obesidade (JOKINEN et al, 2017).

Situações de esgotamento de energia ativam AMPK e SIRT 1, culminando em aumento na transcrição gênica dependente de $\text{PGC-1}\alpha$. Em condições de ingestão de dietas ricas em calorias ou quando a oferta de energia não é limitada, a atividade da AMPK é interrompida pelos altos níveis de ATP intracelular. Da mesma forma, dietas ricas em gordura aumentam o SRC-3 (steroid receptor coactivator-3), que regula positivamente os níveis da histona acetil-transferase (GCN5) que, por sua vez, desempenha o papel oposto da ação da SIRT 1 na acetilação de $\text{PGC-1}\alpha$, diminuindo assim a atividade transcricional da $\text{PGC-1}\alpha$. Perturbações nesta rede metabólica que controla a atividade da $\text{PGC-1}\alpha$ podem contribuir de forma importante para o estabelecimento das complicações metabólicas observadas na obesidade (CANTÓ; AUWERX, 2013).

$\text{PGC-1}\alpha$ foi inicialmente caracterizado como um coativador induzido pelo frio por $\text{PPAR}\gamma$ (PUIGSERVER et al., 1998). O $\text{PPAR}\gamma$ é um regulador chave da biogênese mitocondrial e termogênese adaptativa (ALCALÁ et al., 2019). O $\text{PGC-1}\alpha$ também aumenta a expressão de muitos fatores de transcrição e pode se ligar a membros da família de receptores nucleares, incluindo o NRF 2 (*nuclear erythroid 2-related factor 2*). A ativação de $\text{PGC-1}\alpha$ aumenta a expressão de NRF 2, e esta regula a expressão de

proteínas da cadeia transportadora de elétrons, incluindo a proteína citocromo c oxidase do complexo IV. O PGC-1 α desempenha papel crítico na manutenção da função mitocondrial e metabolismo energético celular, e sua indução regula o metabolismo oxidativo mitocondrial, bem como a biogênese mitocondrial e o recrutamento de enzimas modificadoras da cromatina (DOMINY; PUIGSERVER, 2013). A importância de PGC-1 α no tecido adiposo foi estabelecida em camundongos *knockout* para PGC-1 α especificamente nos adipócitos, e estes animais desenvolveram resistência à insulina e apresentaram níveis aumentados de lipídeos circulantes quando alimentados com dieta hiperlipídica (KLEINER et al., 2012). Assim, o papel de PGC-1 α na regulação da homeostase energética indicam este fator como um alvo importante para o desenvolvimento de terapias para o combate da obesidade e do DM (SINGH et al., 2017).

1.2.4 Resistência à insulina

A obesidade encontra-se frequentemente relacionada com níveis anormalmente elevados de glicose e lipídeos no sangue, com aumento nos níveis de colesterol (em especial a lipoproteína de baixa densidade, LDL) e triacilgliceróis, bem como diminuição do colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (HDL). A hiperinsulinemia compensatória, por sua vez, estimula a síntese de triacilgliceróis e de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), contribuindo ainda mais para a hipertrigliceridemia (VAN GAAL et al., 2006).

A resistência à insulina é principalmente caracterizada por uma resposta diminuída da insulina nos tecidos-alvo, normalmente associada à redução na capacidade de ativar IRS-1 via fosforilação em resíduos de tirosina, culminando em diminuição na atividade de fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) e de eventos subsequentes, incluindo menor ativação da proteína quinase AKT, efetora das ações intracelulares da insulina (PRADA; SAAD, 2011). A resistência à insulina na obesidade tem relação com as altas concentrações de AGL, contribuindo para um aumento na síntese de metabólitos tóxicos no músculo esquelético, como por exemplo o diacilglicerol. O diacilglicerol ativa a proteína quinase C- θ (PKC- θ), que promove fosforilação de IRS-1 em resíduos de serina (inibitória) e redução na fosforilação em resíduos de tirosina (estimulatória), e assim ocorre inibição na captação de glicose dependente do transportador de glicose 4 (GLUT 4) (HOLLAND et al., 2007). A ativação destas isoformas da PKC também é

responsável pela ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B); ativação de NF- κ B causa superprodução de TNF- α e IL-6 nos adipócitos. Ceramida é outro metabólito lipídico que tem relação com inibição na atividade de AKT (SCHMITZ-PEIFFER, 2000; SCHRAUWEN-HINDERLING et al., 2006; CHOW et al., 2010; RITTER et al., 2015). A subsequente hiperglicemia impactará tecidos onde a captação de glicose ocorre de forma independente da insulina, tais como pâncreas, endotélio vascular, retina, rins e fígado, culminando em aumento nas concentrações intracelulares de glicose, culminando no estresse glicoxidativo (BROWNLEE, 2005; JUNG; CHOI, 2014).

1.2.5 Estresse oxidativo

O desequilíbrio no metabolismo de lipídeos e carboidratos na obesidade contribui para a suscetibilidade do organismo às lesões oxidativas. Na obesidade, ocorre aumento na geração de espécies reativas de oxigênio (ERO), e estas são capazes de promover danos a diversas biomoléculas e perda de funcionalidade, culminando em injúrias celulares e teciduais (DALLE-DONNE et al., 2006; FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011). É inevitável a formação de ERO como um subproduto do metabolismo oxidativo, principalmente na cadeia transportadora de elétrons mitocondrial (BROWNLEE, 2005).

Ânion radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e óxido nítrico ($NO^{\bullet}$) são considerados as principais ERO “primárias”, no entanto outras espécies também se encontram aumentadas em condições de estresse oxidativo, como por exemplo o radical hidroxil ($\bullet OH$) e oxigênio singlete (1O_2) (SINDHU et al., 2004). Além disso, elevados níveis de IL-1 β , IL-6 e TNF- α na obesidade aumentam a produção de $NO^{\bullet}$; o aumento de $NO^{\bullet}$ estabelece prejuízos no metabolismo mitocondrial e contribui para o aumento dos processos de lipoperoxidação (GOVINDARAJ; PILLAI, 2015).

As atividades diminuídas de enzimas antioxidantes, tais como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathiona peroxidase (GSH-Px), bem como uma redução nos níveis de glutathiona reduzida (GSH), têm sido também relacionadas ao estabelecimento do estresse oxidativo. Além disso, um dos principais mecanismos de defesa celular contra o estresse oxidativo é a ativação do fator NRF 2 (nuclear erythroid 2-related factor 2), um fator de transcrição que regula a expressão de enzimas detoxificantes de fase II, NAD(P)H desidrogenase, glutathiona peroxidase, ferritina, heme oxigenase-1

(HO-1), bem como enzimas antioxidantes. Tais componentes protegem as células contra várias lesões via seus efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes. Assim, a ativação de NRF 2 influencia a expressão de genes cujos produtos estão envolvidos na detoxificação e eliminação de oxidantes reativos e agentes eletrofílicos, aumentando assim a capacidade antioxidante celular (AHMED et al., 2017). Sob condições basais, o NRF 2 em seu estado inativo é mantido no citoplasma ligado à Keap1 (*Kelch-like ECH-associated protein 1*), com uma meia-vida de apenas 20 minutos, o NRF 2 é constantemente alvo de ubiquitinação pelo Keap1 com conseqüente degradação via proteassomal. Em condições de estresse oxidativo os resíduos de cisteína do sítio ativo de Keap1, impedem que interaja com NRF 2. Com o acúmulo de NRF 2 no citoplasma é translocado para o núcleo onde se liga ao elemento de resposta antioxidante (ARE). A ativação de ARE aumenta a transcrição de várias enzimas e proteínas antioxidantes, reduzindo assim citotoxicidade das ERO (Figura3; LIU et al., 2015).

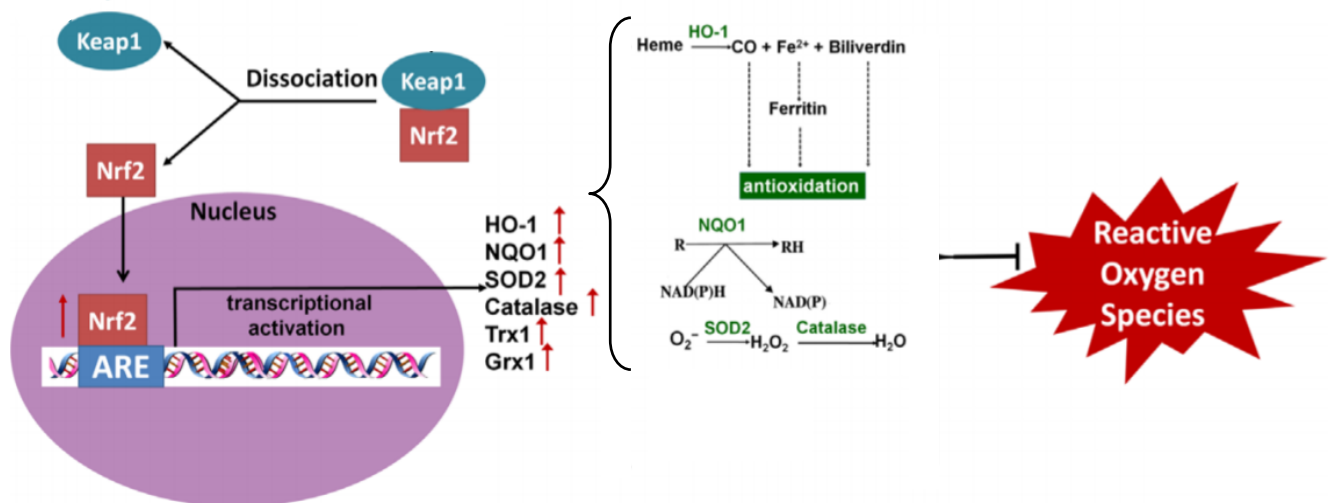


Figura 3. A ativação de NRF 2 aumenta a expressão de enzimas antioxidantes e protege a célula contra as agressões associadas ao estresse oxidativo. A dissociação entre Keap1 e NRF 2 promove a translocação de NRF 2 para o núcleo, onde se liga a ARE. Com a ativação da ARE, ocorre a ativação transcricional das enzimas antioxidantes heme oxigenase-1 (HO-1), NADPH desidrogenase (NQO1), superóxido dismutase 2 (SOD2), catalase, tioredoxina 1 (Trx1) e glutaredoxina 1 (Grx1). A HO-1 converte o heme em monóxido de carbono, ferro (II) e biliverdina, estes indiretamente

removem ERO. NQO1 converte enzimas e outras proteínas (R) a sua forma reduzida (RH) via utilização de poder redutor de NADPH. O O_2^- é convertido em H_2O_2 por SOD2 e em seguida convertida em H_2O pela catalase. Em geral, a ativação de NRF 2 promove a sobrevivência das células durante o estresse oxidativo. Fonte: LIU et al. (2015), modificado.

Outro mecanismo de defesa contra o estresse oxidativo ocorre via ação da enzima antioxidante paraoxonase 1 (PON 1), uma esterase dependente de cálcio conhecida por catalisar a hidrólise de compostos organofosforados (paraoxon e diazoxon). Amplamente distribuída nos tecidos (fígado, rim, intestino e também no plasma sanguíneo), a PON 1 é sintetizada no fígado, e no soro encontra-se associada à lipoproteína HDL. Alterações no tamanho e na forma da HDL afetam a afinidade e a estabilidade da interação PON 1, resultando em redução na capacidade antioxidante. PON 1 inibe a oxidação da LDL, resultando em proteção contra os estágios iniciais e tardios da aterogênese. A superexpressão de PON 1 também inibe a formação de hidroperóxidos lipídicos em HDL, protegendo sua integridade e função, estimulando também o efluxo celular de colesterol e aumenta a capacidade do transporte reverso do colesterol (LI et al., 2003; MARTINELLI et al., 2013; RUPÉREZ et al., 2014).

Níveis elevados de marcadores de estresse oxidativo são observados na obesidade e no DM, como por exemplo o malondialdeído (marcador de lipoperoxidação) e grupos carbonil em proteínas (TELCI et al., 2000; ARCARO et al., 2014; ASSIS et al., 2017; KIM et al., 2018). Por fim, o aumento de ERO participa no estabelecimento de diversas complicações observadas no DM (MADONNA; DE CATERINA, 2011), tais como retinopatias, nefropatias e neuropatias autonômicas e periféricas, as quais estão correlacionadas com índices elevados de morbidade e mortalidade observadas no DM (NICKERSON; DUTTA, 2012).

1.2.6 Produtos finais de glicação avançada (AGEs)

A manutenção da hiperglicemia por longos períodos também é responsável pelo aumento na formação de produtos final de glicação avançada, os AGEs (*advanced glycation end products*), que também estão envolvidos na patogênese do DM tipo 2 e suas complicações. A produção de AGEs ocorre principalmente com o processo de glicação de proteínas, via reação de Maillard, quando grupos carbonil de monossacarídeos reagem com grupos amino de proteínas, gerando bases de Schiff, que

se rearranjam em produtos de Amadori. Além dos estágios que levam à formação de produtos de Amadori, intermediários ou subprodutos de auto-oxidação da glicose, lipoperoxidação ou da via dos polióis também levam à geração de dicarbonilas altamente reativas (NOWOTNY et al., 2015; BIERHAUS et al., 1998).

A formação de AGEs resulta em alterações nas estruturas das proteínas devido à formação de ligações cruzadas (*cross-linking*). Os AGEs são frequentemente encontrados na matriz extracelular, e também podem estar associados à promoção de morte celular ou redução da adesão e migração celular. Os AGEs formados na matriz extracelular resultam em diminuição da elasticidade da parede vascular e suprimem a produção de óxido nítrico, causando prejuízos na vasodilação dependente do endotélio, um passo inicial para a aterosclerose (YAMAGISHI et al., 2008). O colágeno é uma das proteínas extracelulares mais prejudicadas pelos efeitos diretos de AGEs, contribuindo assim nos processos de envelhecimento. Proteínas intracelulares também são alvos de modificações por AGEs, prejudicando suas funções. A formação de AGEs é predominantemente endógena, mas esses produtos podem ser introduzidos no organismo por fontes exógenas, incluindo a dieta (OTT et al., 2014).

Intermediários glicolíticos produzidos em reações do tipo Maillard ou em processos de auto-oxidação da glicose também contribuem para a produção exacerbada de AGEs; dentre estes intermediários, destacam-se os compostos dicarbonílicos (glioxal, metilglioxal, 3-desoxiglucosona), considerados potentes indutores da formação de AGEs. Os compostos dicarbonílicos levam à produção de AGEs específicos. Glioxal leva a formação de N ϵ -(carboximetil) lisina (CML), dímero de lisina derivado de glioxal (GOLD), N ω -(carboximetil) arginina (CMA) e S-carboximetilcisteína. Metilglioxal gera os produtos N ϵ -(carboxietil) lisina (CEL), dímero de lisina derivado de metilglioxal (MLOD), arg-pirimidina e hidroimizalona MG-H1. Já 3-deoxiglicosona leva à formação de pirralina, pentosidina, imidazolona e também CML. Quando metilglioxal reage com resíduos de lisina de proteínas, pode ser produzido um homólogo de CML-AGE, conhecido como N ϵ -(carboxietil) lisina. (NOWOTNY et al., 2015; Figura 4).

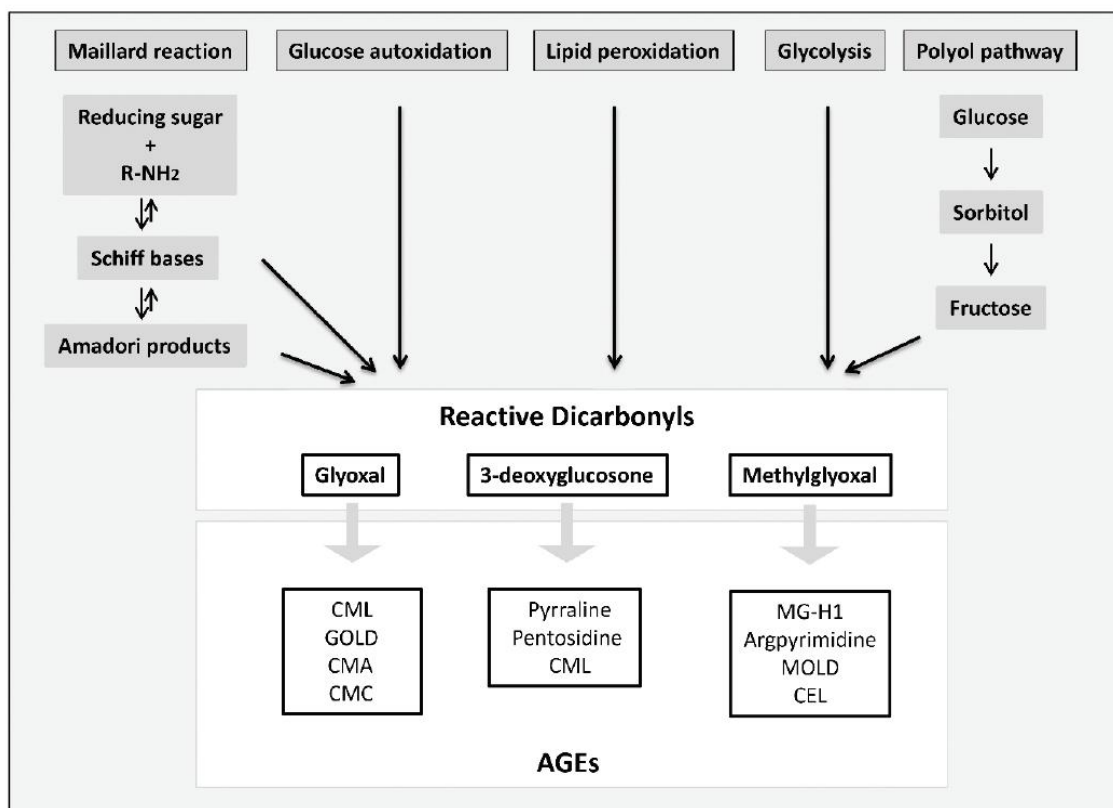


Figura 4. Formação dos produtos finais de glicação avançada (AGEs). A formação de AGEs ocorre via diversos mecanismos, incluindo glicação proteica (reação de Maillard) com formação de produtos de Amadori, via produtos da auto-oxidação da glicose e da peroxidação lipídica, via intermediários da glicólise e da via dos polióis. Todos estes processos geram compostos dicarbonílicos altamente reativos, que culminam na formação de AGEs. Fonte: NOWOTNY et al. (2015).

Assim como os intermediários da glicoxidação, produtos da lipoperoxidação de ácidos graxos poli-insaturados também conduzem à formação de compostos de lipoxidação (ALEs, *advanced lipoxidation end products*), resultante da formação de compostos carbonílicos e produtos mais estáveis como cetonas. Os compostos carbonílicos reativos formados neste processo são aldeídos e dicarbonilas, incluindo hidroxiacetal, acroleína, malondialdeído, glioxal e metilglioxal, que reagem com proteínas formando adutos (ALEs), que induzem disfunções proteicas e alteram as respostas celulares. A carboximetilisina (CML) é um dos produtos avançados comumente encontrado em eventos de glicoxidação e lipoxidação. O envelhecimento e a insuficiência renal, na ausência de outros fatores de risco, incluindo o diabetes mellitus, também estão associados ao aumento na formação, menor eliminação renal e acúmulo de AGEs (INOBUCHI et al., 2000; MATSUDA; SHIMOMURA, 2013).

1.2.7 Receptores de AGEs

Existem duas categorias de receptores de AGEs: aqueles que participam da degradação de moléculas modificadas por AGEs e aqueles que participam de processos de transdução de sinal celular quando ligados aos AGEs. Ambos são expressos em vários tipos de células. Os receptores que medeiam a endocitose e a degradação de moléculas modificadas por AGEs incluem o CD36 (*cluster of differentiation 36*), os receptores *scavenger* de macrófagos I e II e os receptores específicos para AGEs dos tipos 1, 2 e 3 (AGER 1, AGER 2 e AGER 3). Já o receptor de AGEs (RAGE) é um membro da superfamília de imunoglobulinas, e também atua como um receptor sinalizador para peptídeo beta-amilóide (β), fibrilas de folha β , fosfatidilserina, ácido lisofosfatídico (LPA), membros da família S100/calgranulina e grupo de alta mobilidade 1 (HMGB1), e encontra-se envolvido na promoção de inflamação e estresse oxidativo (PASUPULATI et al. 2016).

A alimentação com alto teor de lipídeos desencadeia a produção e acumulação de ligantes (como CML, S100/calgranulina e HMGB1) de RAGE que ativam a sinalização inflamatória levando à obesidade e à resistência à insulina e, portanto, um fator de risco para o desenvolvimento de DM2 e complicações da obesidade, como a esteatose hepática não alcoólica, doença coronariana, câncer hepatocelular e doença renal crônica (SONG et al., 2014; LÓPEZ- DÍEZ et al., 2016).

Além do potencial lesivo direto dos AGEs, estes também promovem prejuízos dependentes da ativação dos receptores RAGE. A interação AGE/RAGE ativa a NADPH oxidase, a qual leva ao aumento na geração de ERO. O aumento na geração de ERO ativa NF- κ B, que induz a transcrição de genes inflamatórios da parede vascular (BASTA et al., 2004). A proteína quinase C (PKC) também pode ativar a NADPH oxidase, favorecendo assim a exacerbação do estresse oxidativo (RAINS; JAIN, 2011). A ativação de RAGE também induz a apoptose celular por aumento na expressão de p53-Bax e promovendo a ativação da cascata de caspases dependente de cálcio. O estresse oxidativo induzido pela obesidade e a hiperglicemia tem participação no estabelecimento de diversas complicações, especialmente aterosclerose e danos microvasculares em retina, rim e nervos (TANGVARASITTICHA, 2015).

Os RAGE podem contribuir para a patogênese da obesidade e resistência à insulina induzida por uma dieta rica em gordura. Amplamente distribuído em muitos tecidos e tipos de células, os RAGE são expressos em baixos níveis na maioria das células saudáveis. O RAGE é um receptor multiligante de superfície celular pertencente à

família das imunoglobulinas, e reconhece, além dos AGEs, alguns sinais inflamatórios e de estresse oxidativo, grupo de alta mobilidade grupo 1 (HMGB1), S100/calgranulinas, peptídeos β -amilóides, entre outros (KOYAMA; YAMAMOTO, 2012). A interação entre ligante e RAGE induz vários tipos de cascatas de sinalização, dependendo do tipo de célula e da condição fisiopatológica; dentre os componentes que participam da cascata de transdução de sinal dos RAGE podem ser citados os membros das seguintes famílias: proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), janus quinase/transdutor de sinal e ativador de transcrição (JAK/STAT), NF- κ B, quinase regulada por sinal extracelular (ERK), proteína quinase C (PKC) e proteína de resposta de crescimento inicial 1 (Egr-1). Estas vias de sinalização associadas ao receptor RAGE culminam em estímulos para a transcrição de genes pró-inflamatórios e causam alterações fenotípicas celulares, incluindo estímulo à migração, invasão, proliferação e apoptose (OTT et al., 2014). A ativação de RAGE também estimula a cascata PI3K/PKB/IKK e a translocação de NF- κ B para o núcleo. O NF- κ B também pode se associar à região promotora de RAGE, aumentando sua expressão (XIE et al., 2013).

Várias isoformas de RAGE já foram descritas, incluindo a sua forma solúvel (sRAGE). A isoforma sRAGE se origina do processamento alternativo do mRNA RAGE e/ou de sua clivagem proteolítica. Existem dois tipos de sRAGE: esRAGE, também conhecidos como sRAGE_v1 e cRAGE. Uma variante de *splicing* codifica a forma esRAGE secretada, e a clivagem de RAGE na membrana através de metaloproteases produz cRAGE. As principais formas solúveis de RAGE (cRAGE e esRAGE) têm função de ligação de AGEs e outros ligantes, impedindo a interação com o receptor RAGE de membranas. O aumento nas concentrações de sRAGE facilita a degradação de AGEs e previne a ativação de cascatas de sinalização pró-inflamatórias mediadas por RAGE. Como as concentrações séricas de sRAGE se correlacionam inversamente com patologias induzidas por AGEs, a neutralização de AGEs por receptores sRAGE poderia ser uma abordagem para prevenir a toxicidade por AGEs (BONGARZONE et al., 2017).

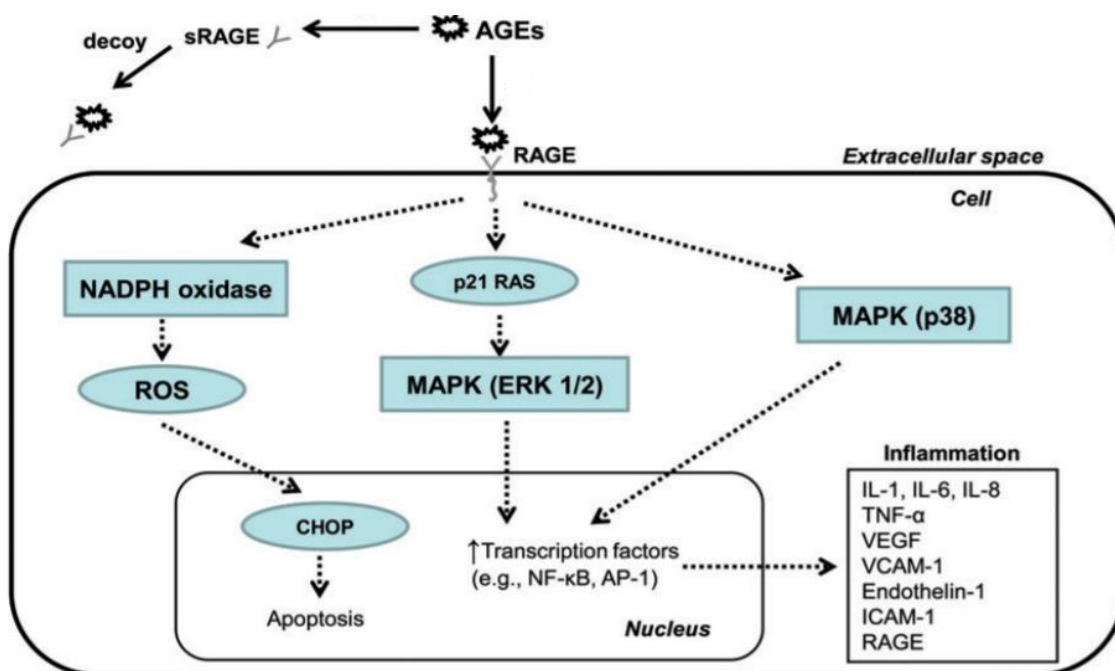


Figura 5. Vias de sinalização ativadas pela interação de AGEs com receptor RAGE. A ativação de RAGE aumenta o estresse oxidativo e aumenta a transcrição de genes relacionados a processos inflamatórios e apoptose. O receptor circulante de AGEs (sRAGE) liga-se aos AGEs circulantes, apresentando assim um potencial papel protetor. Fonte: MERHI (2013), modificado.

Além dos sRAGE, o organismo também possui sistemas endógenos para a detoxificação dos AGEs e assim minimização de seus efeitos deletérios.

Existem vários receptores de AGEs, como a família de receptores de produtos finais de glicação avançada (AGER) e a família de receptores de eliminação (SC), que medeiam a endocitose, levando à captação e degradação intracelular de AGEs por sua fusão com lisossomas (CHEN et al., 2018). O receptor AGE-R1 consiste de uma proteína com único domínio transmembrana, um grande domínio glicosiltransferase N-terminal e uma cauda C-terminal curta. O domínio N-terminal do AGE-R1 está localizado no lúmen do retículo endoplasmático, uma vez que a enzima faz parte do complexo oligossacariltransferase, e também existe na membrana plasmática com o seu domínio N-terminal voltado para o espaço extracelular. O receptor AGE-R1 (também conhecido como DDOST ou OST-48) se opõe ou intercepta os efeitos pró-inflamatórios dos receptores RAGE. O AGE-R1 inibe a atividade da NADPH oxidase e enfraquece geração de estresse oxidativo, bem como a sinalização mediada por ERO. Tem sido

sugerido que AGE-R1 facilita a captação de AGEs e impede a ativação da sinalização pró-inflamatória do eixo AGE-RAGE. Os receptores AGE-R1, AGE-R2 e AGE-R3 são expressos em muitos tipos diferentes de células, incluindo células renais, células musculares lisas, células neuronais, linfócitos T, macrófagos e células endoteliais (ABATE et al., 2015).

O mecanismo proposto para AGE-R1 na inibição da sinalização da inflamação e estresse oxidativo, se deve ao exercer suas funções através de SIRT 1, na qual inibe NF- κ B por desacetilação, resultando em menor inflamação e estresse oxidativo. A transcrição de genes relacionados ao estresse oxidativo e à inflamação é inibida por AGE-R1 e SIRT 1. O suprimento prolongado de AGEs externos, regulam negativamente a expressão de AGE-R1 e SIRT 1 reduzindo os efeitos inibitórios na sinalização de RAGE (Figura 5; POULSEN et al, 2013). Os AGEs agindo via ERO, são potentes supressores de NAD⁺, parcialmente reduzindo os níveis de SIRT 1. A diminuição dos níveis de SIRT 1 promove acetilação de NF- κ B p65 aumentando a transcrição de genes inflamatórios. O AGE-R1, bloqueando AGEs, controla muitos desses efeitos. Os efeitos protetores do AGE-R1 podem se originar de sua longa cauda extracelular com alta aderência a AGE, que interfere competitivamente com as interações AGE-RAGE. Esta propriedade pode constituir a essência do sinergismo positivo entre AGE-R1 e SIRT 1 (Figura 6; VLASSARA; STRIKER, 2011).

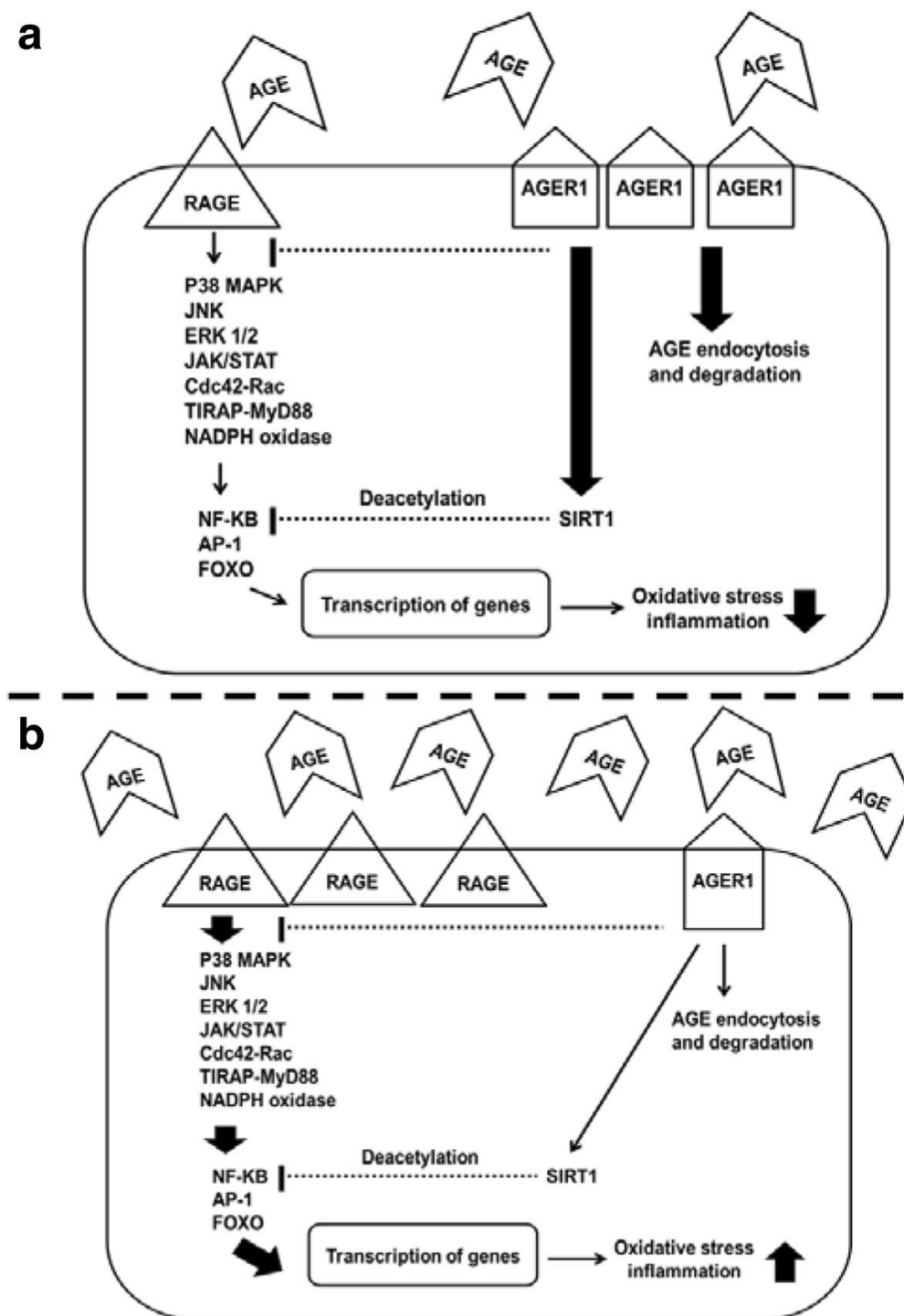


Figura 6. Interações de AGEs com RAGE e AGE-R1 sob condições de diferentes níveis de AGEs. (a) baixos níveis de AGEs e (b) sobrecarga de AGEs. Fonte: CHEN et al. (2018).

A captação de AGEs por seus receptores e receptores *scavenger* promovem a endocitose e dentro dos endossomas recém-formados, os AGEs são dissociados do receptor, devido ao maior pH no interior dos endossomas. Após a separação, o receptor pode ser reciclado e transferido de volta para a superfície das células. Os endossomas

com AGEs fundem-se com os lisossomas, seguindo para o processamento de AGEs por proteases lisossomais. Pequenos peptídeos modificados por AGEs são liberados das células, por mecanismos desconhecidos, e em seguida transportados para filtração pelos rins; prejuízos na função renal resultam em acúmulos de AGEs (OTT et al., 2014).

Estes mecanismos de detoxificação dependentes de receptores de AGEs encontram-se prejudicados no DM, em especial com redução na atividade de AGE-R1, o que contribui para o acúmulo de AGEs e portanto, lesão tecidual (PINKAS; ASCHNER, 2016).

O sistema da glioxalase consiste de duas enzimas, GLO 1 e GLO 2, que catalisam reações sucessivas e dependentes de glutathiona reduzida (GSH). Estas enzimas catalisam a conversão de compostos carbonílicos, como o metilglioxal, em ácido láctico. A GLO 1 catalisa a isomerização do hemitioacetal (formado não enzimaticamente a partir do metilglioxal e GSH) para S-D-lactoilglutathione, e a GLO 2 catalisa a hidrólise de S-D-lactoilglutathione em D lactato, regenerando GSH utilizada na reação catalisada por GLO 1 (Figura 7; RABBANI et al., 2017).

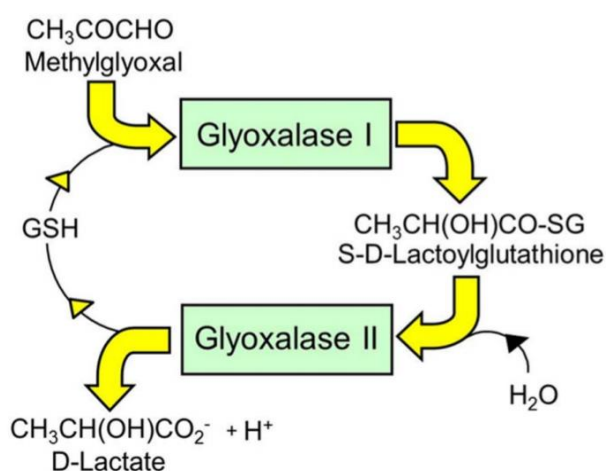


Figura 7. Detoxificação do metilglioxal pelo sistema da glioxalase. Fonte: RABBANI et al. (2017).

Baixos níveis de GLO 1 na obesidade culminam em níveis aumentados de metilglioxal e em estresse dicarbonílico, o qual contribui para a resistência à insulina e inflamação (RABBANI et al., 2018). Em resposta aos níveis elevados de dicarbonilas a regulação positiva da GLO 1 ocorre por meio do fator de transcrição NRF 2 (XUE et al., 2014). A expressão elevada de glioxalase reduz a formação intracelular de AGEs, que por sua vez reduz o estresse oxidativo e apoptose celular. A indução de mecanismos de

detoxificação de AGEs, incluindo o sistema da glioxalase e o receptor AGE-R1, conferem proteção contra a glicação, impedindo o acúmulo de intermediários altamente reativos (HOLLENBACH, 2017)

1.2.8 Efeitos de sensores metabólicos celular na obesidade

A proteína SIRT 1 é conhecida como uma histona desacetilase dependente de nicotinamida-adenina-dinucleído (NAD^+) e atua como um fator de transcrição e um cofator, além de ser um alvo para as proteínas histonas e não histonas. Estados de baixa energia aumentam os níveis de NAD^+ , incluindo o jejum, a restrição calórica e o exercício físico, e portanto estimulam a atividade de SIRT 1. Por outro lado, estados de alta energia que diminuem os níveis de NAD^+ , incluindo a ingestão de dietas com alto teor de lipídeos e respostas inflamatórias agudas, reduzem a atividade de SIRT 1 (YOSHINO et al., 2011). A SIRT 1 protege as células contra o estresse oxidativo, regula o metabolismo da glicose e lipídeos e promove a estabilidade do DNA por meio da ligação e desacetilação de vários substratos (LI, 2013). A SIRT 1 também exerce efeitos anti-inflamatórios via inibição de NF- κ B. Foi demonstrado que a duração da ação nuclear do NF- κ B é altamente regulada por acetilação, e SIRT 1 inibe a via de sinalização do NF- κ B através da desacetilação de p65 (YANG et al., 2010).

A SIRT 1 regula vários processos, incluindo autofagia, homeostase energética, biogênese mitocondrial e apoptose (ZHONG et al., 2018). Evidências sugerem que SIRT 1 desempenha um papel importante em várias doenças renais, fornecendo proteção contra condição de estresse celular associado à lesão renal (HASEGAWA et al., 2010; HUANG et al., 2015). Já no fígado, a SIRT 1 regula positivamente PPAR α . A deleção específica de SIRT 1 em hepatócitos prejudica a sinalização de PPAR α e diminui a β -oxidação de ácidos graxos. A SIRT 1 regula a expressão da proteína desacopladora 2 (UCP 2) em células beta pancreáticas; tal regulação encontra-se prejudicada pelo excesso de ácidos graxos, contribuindo para as complicações da obesidade e do DM no fígado. A SIRT 1 também regula positivamente as proteínas do receptor de fígado X (LXR) e do receptor farnesóide X (FXR), receptores nucleares que funcionam como sensores de colesterol e ácidos biliares, regulando metabolismo do colesterol (RAHMAN; ISLAM, 2011). Durante o jejum de curto prazo, a SIRT 1 inibe TORC 2 (também conhecido como CRTC2), um coativador de transcrição regulado por CREB, um fator de transcrição dependente da sinalização do AMPc envolvido na ativação de genes da gliconeogênese, culminando em redução da gliconeogênese. No

entanto, o jejum prolongado, há aumento na desacetilação mediada por SIRT 1 e ativação de PGC-1 α , um co-ativador essencial para vários fatores de transcrição, resultando no aumento da oxidação de ácidos graxos (LI, 2013).

No músculo esquelético, SIRT 1 estimula a expressão de genes de componentes que participam da oxidação dos ácidos graxos através do PGC-1 α , promovendo assim sensibilização à insulina (WILLIAMS; GURD, 2012). Além disso, a SIRT 1 pode melhorar a sensibilidade à insulina através da interação com AMPK, por aumento da fosforilação e atividade desta quinase. O resultado combinado é o aumento da biogênese mitocondrial e da oxidação de ácidos graxos (BANERJEE et al., 2016). Por outro lado, evidências sugerem que a ativação da AMPK leva ao aumento dos níveis de NAD⁺ celular por aumento da nicotinamida fosforibosiltransferase (NAMPT), que subsequentemente modula a sinalização de SIRT 1 e a desacetilação dos seus alvos, tais como PGC-1 α (CHAU et al., 2010; KIM et al., 2013), FOXO1 (CANTO et al., 2009), FXR (GARCIA-RODRIGUEZ et al., 2014) e PPAR α (KANG et al., 2016).

A SIRT 1 promove a biogênese mitocondrial através da desacetilação e ativação de PGC-1 α . O PGC-1 α coativa a transcrição do NRF 2, que, por sua vez, regula o fator de transcrição mitocondrial A (TFAM). O TFAM pertence ao grupo de proteínas de alta mobilidade e transloca para a matriz mitocondrial, onde estimula a replicação do DNA e a expressão gênica mitocondrial. Um grande número de substratos de desacetilação de SIRT 1 tem sido identificado, e vários deles estão relacionados à manutenção da homeostase redox mitocondrial, incluindo p53, MnSOD e glutathione peroxidase 1 (TANG, 2016).

O PGC-1 α sofre várias modificações pós-transducionais, incluindo acetilação e fosforilação. A acetilação de PGC-1 α ocorre em resíduos de lisina e é catalisada pela histona acetil transferase GCN5 (DOMINY et al., 2010). A acetilação altera a localização celular de PGC-1 α e inibe sua atividade transcricional. Por outro lado, a desacetilação de PGC-1 α dependente de SIRT 1 aumenta sua atividade transcricional. A PGC-1 α é fosforilada tanto pela proteína quinase p38 ativada por mitógeno quanto pela AMPK, aumentando sua atividade. Por outro lado, a fosforilação da PGC-1 α pela AKT diminui a sua atividade transcricional (PRICE et al., 2012; TANG, 2016).

A obesidade está associada à redução da ativação da AMPK, concomitante com alterações na glicólise, sensibilidade à insulina, metabolismo lipídico hepático e inflamação. Como um sensor de energia celular, a AMPK é ativada em resposta a uma variedade de condições de baixos níveis de energia celular, e que levar ao

aumento na razão AMP/ADP, tal como a privação de nutrientes (especialmente glicose), hipóxia e exposição a toxinas que inibem a cadeia respiratória mitocondrial. Além disso, a AMPK pode ser ativada em resposta a vários agentes farmacológicos. A AMPK é um complexo de proteína serina/treonina-quinase, uma enzima trimérica composta por subunidades α catalítica e não catalíticas β e γ . O AMP encontra-se ligado às subunidades γ ; três resíduos de arginina são o local de ligação para o AMP. Isoformas de AMPK variam entre os tecidos, sendo uma consequência de diversas combinações de subunidades em diferentes tipos de células (MIHAYLOVA; SHAW, 2011).

A AMPK tem um papel fundamental na manutenção do equilíbrio entre os programas anabólicos e catabólicos para a homeostase celular. A ativação fisiológica da AMPK envolve a fosforilação do resíduo de Thr-172 na região N-terminal na subunidade catalítica α . A AMPK torna-se totalmente ativada através do seguinte mecanismo: a ligação de AMP ou ADP a subunidade γ induz uma alteração conformacional que favorece a fosforilação de Thr-172, e ao mesmo tempo protege contra a defosforilação por fosfatases (KIM et al., 2016). Duas quinases são responsáveis pela fosforilação de Thr-172 em AMPK, a LKB1 (liver-kinase-B1) e a CaMKK β (proteína quinase dependente de Ca²⁺/calmodulina β). A ligação do AMP, mas não do ADP, resulta em ativação alostérica da AMPK de até 10 vezes (GOWANS et al., 2013). A AMPK pode ser inativada por PKA, em especial durante situações de ativação de gliconeogênese, e também pode ser inibida pela insulina via AKT, que fosforila a AMPK em Ser-491 na subunidade $\alpha 2$ (KIM et al., 2016).

A AMPK foi originalmente descoberta como uma quinase que tem como substrato as enzimas acetil-CoA carboxilase (ACC1 e ACC2) e HMG-CoA redutase, enzimas-chave nas vias de síntese de ácidos graxos e de esteróis, respectivamente. Em tecidos como músculo esquelético e tecido adiposo, a AMPK regula a captação de glicose, por meio de estímulo à translocação de GLUT 4. A AMPK também estimula HSL (lipase hormônio sensível) e ATGL (*adipose triglyceride lipase*). Além disso, a AMPK fosforila e inibe fatores de transcrição que ativam programas transcricionais glicolíticos e lipogênicos, mais notadamente SREBP1 (proteína reguladora do elemento esterol 1, regulador da transcrição de genes que codificam para proteínas lipogênicas), HNF-4 α (fator nuclear hepatócito-4 α) e ChREBP (proteína de ligação a elemento responsivo a carboidratos). Assim, a ativação aguda de AMPK favorece a captação de glicose para promover a restauração dos níveis de ATP, enquanto que a ativação sustentada de

AMPK reprograma as células para redução na velocidade de síntese de glicose e lipídeos e favorecer a oxidação de ácidos graxos como fonte de energia. A AMPK é considerada um dos principais alvos terapêuticos para o tratamento de doenças metabólicas, incluindo DM tipo 2 e obesidade (GARCIA; SHAW, 2017). Portanto, a ativação farmacológica dos sensores metabólicos SIRT 1/AMPK podem ser importantes para a prevenção de doenças metabólicas associadas à obesidade.

1.2.9 Trigonelina e Curcumina

Diversos ativos naturais têm chamado à atenção por seus efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios na prevenção/atenuação de complicações relacionadas à obesidade e DM. A trigonelina é um alcaloide (ácido N-metilnicotínico, $C_7H_7NO_2$, Figura 8), isolado inicialmente das sementes da planta *Trigonella-foenum-graecum* L. (feno-grego) (ZHOU et al., 2012; ILAVENIL et al., 2014). Outros alimentos também contêm trigonelina, incluindo o melão, milho, cebola, ervilha, soja e café (ZHOU et al., 2012; ILAVENIL et al., 2014).

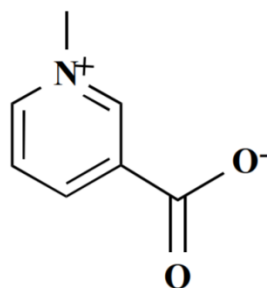


Figura 8. Estrutura química da trigonelina. Fonte: ZHOU et al. (2012).

A trigonelina possui também atividades anticarcinogênica (LIAO et al., 2015), antioxidante e antimicrobiana (KADAIKUNNAN et al., 2015); promove proteção hepática e renal (HAMDEN et al., 2014); causa inibição da adipogênese (ILAVENIL et al., 2014); possui propriedades antitrombóticas (KALASKA et al., 2014). A trigonelina também apresenta propriedades benéficas ao sistema nervoso central, melhorando alterações associadas à doença de Alzheimer, demência (ZAMEER et al., 2017) entre outros. Recentemente, um estudo realizado Chowdhury et al. (2018) atribuiu o papel neuroprotetor da trigonelina às propriedades antioxidantes, antiglicativas e anticolinesterásicas; o tratamento impediu a formação precoce e tardia de AGEs

promovendo a reversão de danos oxidativos e melhorando o desempenho cognitivo de camundongos com amnésia.

Estudos em modelo experimental de DM demonstraram que o tratamento com trigonelina reduz a hiperglicemia e os níveis circulantes de triacilglicerol e colesterol, protege as células β pancreáticas contra o estresse oxidativo e aumenta a sensibilidade periférica à insulina (ZHOU et al., 2013; ADALKINAH et al., 2017). Os efeitos benéficos da trigonelina é muito estudado nas alterações metabólicas do DM, porém ainda faltam estudos sobre seu mecanismo de ação e seus efeitos na obesidade.

A curcumina ($C_{21}H_{20}O_6$, Figura 9) é um pigmento extraído dos rizomas da planta *Curcuma longa*, pertencente à família Zingiberaceae, sendo encontrado em temperos como o açafrão (AGGARWAL et al., 2003); tem sido usada há anos como pigmento dietético em condimentos e medicina tradicional. Um grande número de estudos demonstra que a curcumina tem ações pleiotrópicas, ou seja, tem uma vasta gama de atividades biológicas (GUPTA et al., 2013; GHOSH et al., 2015). A curcumina é um polifenol (diferuloilmetano) muito estudado pelas suas propriedades anti-inflamatórias, antiobesogênicas, anti-hiperglicemiante, antioxidante, entre outras (GUPTA et al., 2011).

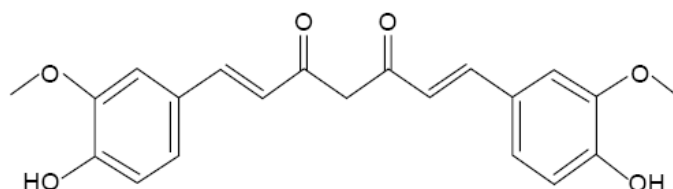


Figura 9. Estrutura química da curcumina. Fonte: CHIN (2016).

Os efeitos da curcumina no peso corporal, metabolismo lipídico e função de células β do pâncreas têm despertado o interesse como um potencial tratamento para a obesidade e o DM. Tem sido demonstrado que a curcumina previne a obesidade via inibição da diferenciação de pré-adipócitos, supressão da lipogênese, regulação da termogênese, promoção da oxidação de ácidos graxos e redução da resposta inflamatória no tecido adiposo (ZHAO et al., 2011; XIE et al., 2012; SONG et al., 2018). A atividade antidiabética da curcumina tem sido atribuída às suas diversas ações em distúrbios observados no metabolismo de carboidratos, lipídeos e combate ao estresse oxidativo (ARCARO et al., 2014; CHUENG SAMARN et al., 2014; ASSIS et

al., 2017; GUTIERRES et al., 2019). Estudos também demonstram os efeitos benéficos da curcumina no combate às diversas complicações relacionadas ao DM, tais como disfunção hepática (ARCARO et al., 2014; JIMÉNEZ-FLORES et al., 2014), neuropatia (ATTIA et al., 2012), nefropatia (PAN et al., 2014), disfunção das células β pancreáticas (ZHANG et al., 2013), entre outras.

Alguns estudos têm sugerido a associação de curcumina com outros bioativos para o tratamento da obesidade e DM, no entanto a principal motivação destes estudos está centrada no potencial antioxidante, e portanto, na eficácia da prevenção das complicações da doença relacionada ao estresse oxidativo (CHOUGALA et al., 2012; MEHTA et al., 2012).

Recentemente, estudos realizados em nosso laboratório mostraram que os efeitos combinados da curcumina com carotenoides ou agentes antidiabéticos (metformina ou insulina) potencializam os efeitos antioxidantes e contribuem significativamente para a redução das agressões oxidativas em ratos diabéticos (ASSIS et al, 2017; GUTIERRES et al., 2019; ROXO et al., 2019). Assis et al. (2017) mostraram que a combinação de carotenoides (bixina ou licopeno) com curcumina em iogurte, além de prevenir a oxidação da LDL em ratos diabéticos, também apresentou efeitos benéficos no aumento dos níveis de HDL e atividade de PON 1, destacando o potencial antiaterogênico dessa combinação, podendo prevenir complicações cardiovasculares no DM. Gutierres et al. (2019) também mostraram efeitos benéficos da administração da curcumina em iogurte (administração via oral) e baixa dose de insulina (administrada via subcutânea) na tentativa de melhorar o status antioxidante de animais diabéticos, bem como controlar os níveis glicêmicos durante 35 dias de tratamento. Vários benefícios foram obtidos com o uso dessa terapia combinada, incluindo aumento do peso corporal e massa muscular esquelética; controle dos níveis glicêmicos, redução da dislipidemia, marcadores de dano tecidual hepático (ALT, AST e ALP), níveis de TBARS plasmático; e aumento nas atividades de enzimas antioxidantes hepática (SOD, CAT e GSH-Px). Portanto, este estudo fornece uma opção terapêutica interessante no tratamento de DM e redução de efeitos indesejáveis da insulinização crônica através da combinação de curcumina e dose reduzida de insulina. Roxo et al. (2019), estudaram o efeito combinado da curcumina com metformina no tratamento de ratos diabéticos. Os principais benefícios alcançados por essa combinação foram a diminuição da dislipidemia e do estresse glicoxidativo; observando redução dos níveis de glicosúria e

AGEs plasmáticos, aumento na atividade de PON 1; e efeitos aditivos na redução dos níveis de triacilgliceróis, colesterol e TBARS plasmático.

Muitos avanços ocorreram na identificação de alvos moleculares da curcumina no DM e obesidade, enquanto que para a trigonelina existem poucos estudos. Por esta razão, além de avançar nos mecanismos de ação da curcumina e trigonelina isoladas enfatizando os efeitos desses fitoquímicos nas atividades antioxidantes e antiglicantes, este estudo também explorou os efeitos da terapia combinada de curcumina com trigonelina, ainda não estudada, na tentativa de abordar uma nova estratégia terapêutica na atenuação de vários distúrbios observados na obesidade.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos dos tratamentos de camundongos submetidos ao modelo experimental de obesidade e resistência à insulina com trigonelina e curcumina em iogurte, isoladas e combinadas, sobre alterações em parâmetros fisio-metabólicos e biomarcadores da inflamação e do estresse glicoxidativo.

2.2 Objetivos Específicos

Avaliar os efeitos da trigonelina e curcumina incorporadas ao iogurte, isoladas ou combinadas, em camundongos C57B1/6J submetidos ao modelo experimental de obesidade e resistência insulínica (indução via oferta de dieta hiperlipídica), monitorando:

- Parâmetros fisiológicos: massa corporal, ingestão alimentar, ingestão calórica, massas de tecidos adiposos brancos (epididimal e retroperitoneal) e marrom (interescapular), músculos esqueléticos *gastrocnemius*, fígado e rim;
- Análise histológica do tecido adiposo branco epididimal para avaliação da hipertrofia adipocítica via determinação dos parâmetros área e diâmetro de adipócitos;
- Parâmetros bioquímicos plasmáticos: glicose (glicemia de jejum e curvas glicêmicas via TTGO e ITT), triacilgliceróis, colesterol total, colesterol-HDL, creatinina, ureia, ALT (alanina aminotransferase), TBARS (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico), AGEs (*advanced glycation end products*) e atividade de PON 1 (paraoxonase 1);
- Biomarcadores de inflamação nos seguintes tecidos: tecido adiposo branco epididimal, fígado e rim, sendo monitorados NF- κ B (fator nuclear kappa B), IL-6 e IL-10 (interleucinas 6 e 10), TNF- α (fator de necrose tumoral α);
- Biomarcadores da sinalização insulínica no tecido adiposo branco epididimal e músculos *gastrocnemius*: níveis proteicos totais e de fosforilação da proteína quinase AKT (*v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1*).
- Biomarcadores do programa termogênico no tecido adiposo marrom e ao *status* energético nos tecidos fígado e rim: SIRT 1 (sirtuína 1), AMPK (proteína quinase ativada por adenosina monofosfato), PGC-1 α (coativador do receptor γ

ativado por proliferador de peroxissoma 1 α), NRF 2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) e UCP 1 (proteína desacopladora mitocondrial 1);

- Biomarcadores de estresse glicoxidativo em fígado e rim: TBARS, AGEs, RAGE (*receptor for advanced glycation end products*), Bax (*Bcl-2-associated X protein*);
- Biomarcadores relacionados ao potencial antioxidante e componentes da detoxificação de AGEs no fígado e rim: atividades das enzimas antioxidantes SOD (superóxido dismutase), CAT (catalase), GSH-Px (glutathione peroxidase), e níveis proteicos de GLO 1 (glioxalase 1) e AGE-R1 (*advanced glycation end products receptor 1*).

6. CONCLUSÃO

Os tratamentos de animais em dieta hiperlipídica com trigonelina ou com curcumina em iogurte, de maneira isolada, exercem ações antihiperlipidêmicas e antihiperlipidêmicas, melhoram a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina. O tratamento com curcumina em iogurte contribuiu para o aumento da sensibilidade à insulina no músculo *gastrocnemius* e apresentou efeitos importantes na prevenção das alterações metabólicas promovidas pela oferta de dieta hiperlipídica, via estímulo ao programa termogênico no tecido adiposo marrom, e levou à proteção hepática contra o estresse glicoxidativo. Em animais alimentados com dieta hiperlipídica, o tratamento com trigonelina em iogurte desempenhou os melhores efeitos na redução da ingestão alimentar, prevenção do ganho de massa corporal, atenuação da hipertrofia adipocítica e potencial anti-inflamatório no tecido adiposo branco epididimal, ações estas que podem ter participação na promoção do aumento da sensibilidade à insulina e tolerância à glicose. A trigonelina também apresentou potencial anti-inflamatório, antioxidante e anti-glicação, sendo um ativo natural promissor na redução dos danos relacionados ao estresse glicoxidativo no fígado e rim de animais obesos. A trigonelina também contribuiu para regulação do metabolismo energético no rim. O tratamento de animais obesos com a combinação de trigonelina e curcumina em iogurte aumentou a resistência à insulina, uma vez que foram observadas diminuições nos níveis de fosforilação da AKT em músculo esquelético e principalmente em tecido adiposo branco. A combinação dos ativos naturais anulou os efeitos isolados da trigonelina e da curcumina, contribuindo para inflamação no tecido adiposo epididimal, fígado e rim.

A adição no iogurte dos ativos naturais trigonelina ou curcumina, de forma isolada, podem ser uma suplementação benéfica na prevenção ou atenuação das alterações metabólicas observadas em camundongos que desenvolvem obesidade e resistência à insulina via ingestão de dieta hiperlipídica.

7. REFERÊNCIAS

- ABATE, G. et al. Advanced glycation end products (AGES) in food: focusing on Mediterranean pasta. **Journal of Nutrition & Food Sciences**, v. 5, n. 6, p. 1, 2015.
- AFIFI, Nehal A. et al. Trigonelline attenuates hepatic complications and molecular alterations in high-fat high-fructose diet-induced insulin resistance in rats. **Canadian journal of physiology and pharmacology**, v. 95, n. 4, p. 427-436, 2016.
- AGGARWAL, Bharat B. et al. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. **Anticancer research**, v. 23, n. 1/A, p. 363-398, 2003.
- AHIMA, Rexford S. Digging deeper into obesity. **The Journal of clinical investigation**, v. 121, n. 6, p. 2076-2079, 2011.
- AHMAD, Rasheed et al. Elevated expression of the toll like receptors 2 and 4 in obese individuals: its significance for obesity-induced inflammation. **Journal of inflammation**, v. 9, n. 1, p. 48, 2012.
- AHMED, Syed Minhaj Uddin et al. Nrf2 signaling pathway: pivotal roles in inflammation. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1863, n. 2, p. 585-597, 2017.
- AJMO, Joanne M. et al. Resveratrol alleviates alcoholic fatty liver in mice. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 295, n. 4, p. G833-G842, 2008.
- ALAPPAT, Lini; Awad, Atif B. Curcumin and obesity: evidence and mechanisms. **Nutrition reviews**, v. 68, n. 12, p. 729-738, 2010.
- ALARD, Jeanne et al. Beneficial metabolic effects of selected probiotics on diet-induced obesity and insulin resistance in mice are associated with improvement of dysbiotic gut microbiota. **Environmental microbiology**, v. 18, n. 5, p. 1484-1497, 2016.
- ALCALÁ, Martín et al. Mechanisms of impaired brown adipose tissue recruitment in obesity. **Frontiers in physiology**, v. 10, p. 94, 2019.
- ALCENDOR, Ralph R. et al. Sirt1 regulates aging and resistance to oxidative stress in the heart. **Circulation research**, v. 100, n. 10, p. 1512-1521, 2007.
- ALI, Badreldin H. et al. Curcumin ameliorates kidney function and oxidative stress in experimental chronic kidney disease. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 122, n. 1, p. 65-73, 2018.
- AL-SHERAJI, Sadeq Hasan et al. Hypocholesterolaemic effect of yoghurt containing Bifidobacterium pseudocatenulatum G4 or Bifidobacterium longum BB536. **Food chemistry**, v. 135, n. 2, p. 356-361, 2012.

ALDAKINAH, Amat-Alrazaq A. et al. Trigonelline and vildagliptin antidiabetic effect: improvement of insulin signalling pathway. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 2017.

ALISSA, Eman M.; FERNS, Gordon A. Functional foods and nutraceuticals in the primary prevention of cardiovascular diseases. **Journal of nutrition and metabolism**, v. 2012, 2012.

ANDERSON, James W.; GILLILAND, Stanley E. Effect of fermented milk (yogurt) containing *Lactobacillus acidophilus* L1 on serum cholesterol in hypercholesterolemic humans. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 18, n. 1, p. 43-50, 1999.

ARCARO, Carlos Alberto et al. Piperine, a natural bioenhancer, nullifies the antidiabetic and antioxidant activities of curcumin in streptozotocin-diabetic rats. **PLoS One**, v. 9, n. 12, p. e113993, 2014.

ASENSIO, Cédric et al. The lack of β -adrenoceptors results in enhanced insulin sensitivity in mice exhibiting increased adiposity and glucose intolerance. **Diabetes**, v. 54, n. 12, p. 3490-3495, 2005.

ASSIS, Renata Pires et al. Combined Effects of Curcumin and Lycopene or Bixin in Yoghurt on Inhibition of LDL Oxidation and Increases in HDL and Paraoxonase Levels in Streptozotocin-Diabetic Rats. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 4, p. 332, 2017.

ASHRAF, Rabia; SHAH, Nagendra P. Immune system stimulation by probiotic microorganisms. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 54, n. 7, p. 938-956, 2014.

ASTRUP, Arne. Yogurt and dairy product consumption to prevent cardiometabolic diseases: epidemiologic and experimental studies–. **The American journal of clinical nutrition**, v. 99, n. 5, p. 1235S-1242S, 2014.

ATTIA, Hanan Naeim et al. Protective effects of combined therapy of gliclazide with curcumin in experimental diabetic neuropathy in rats. **Behavioural pharmacology**, v. 23, n. 2, p. 153-161, 2012.

AYALA, Antonio; MUÑOZ, Mario F.; ARGÜELLES, Sandro. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2014, 2014.

BAKER, Rebecca G.; HAYDEN, Matthew S.; GHOSH, Sankar. NF- κ B, inflammation, and metabolic disease. **Cell metabolism**, v. 13, n. 1, p. 11-22, 2011.

BANERJEE, Jheelam; BRUCKBAUER, Antje; ZEMEL, Michael B. Activation of the AMPK/Sirt1 pathway by a leucine–metformin combination increases insulin sensitivity in skeletal muscle, and stimulates glucose and lipid metabolism and increases life span in *Caenorhabditis elegans*. **Metabolism**, v. 65, n. 11, p. 1679-1691, 2016.

BANSAL, Savita et al. A study on serum advanced glycation end products and its association with oxidative stress and paraoxonase activity in type 2 diabetic patients with vascular complications. **Clinical Biochemistry**, v. 46, n. 1-2, p. 109-114, 2013.

BAQUER, Najma Zaheer et al. Metabolic and molecular action of *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek) and trace metals in experimental diabetic tissues. **Journal of biosciences**, v. 36, n. 2, p. 383-396, 2011.

BARNABY, Omar S. et al. Comparison of modification sites formed on human serum albumin at various stages of glycation. **Clinica Chimica Acta**, v. 412, n. 3, p. 277-285, 2011.

BASTA, Giuseppina; SCHMIDT, Ann Marie; DE CATERINA, Raffaele. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. **Cardiovascular research**, v. 63, n. 4, p. 582-592, 2004.

BEAUCHAMP, Charles; FRIDOVICH, Irwin. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. **Analytical biochemistry**, v. 44, n. 1, p. 276-287, 1971.

BEERS, Roland F.; SIZER, Irwin W. A spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. **Journal of biological chemistry**, v. 195, n. 1, p. 133-140, 1952.

BERANGER, Guillaume E. et al. In vitro brown and “brite”/“beige” adipogenesis: human cellular models and molecular aspects. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1831, n. 5, p. 905-914, 2013.

BERGMEYER, H. U.; GAWEHN, K. **Methods of enzymatic analysis**. 2nd English Edition. New York, N. Y.: Academic Press, 1974. v. 1.

BHATTI, Jasvinder Singh; BHATTI, Gurjit Kaur; REDDY, P. Hemachandra. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders—A step towards mitochondria based therapeutic strategies. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1863, n. 5, p. 1066-1077, 2017.

BIRBEN, Esra et al. Oxidative stress and antioxidant defense. **World Allergy Organization Journal**, v. 5, n. 1, p. 9, 2012.

BOBULESCU, Ion Alexandru. Renal lipid metabolism and lipotoxicity. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 19, n. 4, p. 393, 2010.

BONGARZONE, Salvatore et al. Targeting the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE): a medicinal chemistry perspective. **Journal of medicinal chemistry**, v. 60, n. 17, p. 7213-7232, 2017.

BORGERAAS, Jonhson H. et al. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Obesity Reviews**, v. 19, n. 2, p. 219-232, 2018.

BOUAYED, Jaouad; BOHN, Torsten. Exogenous antioxidants—double-edged swords in cellular redox state: health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 3, n. 4, p. 228-237, 2010.

BOURNAT, Juan C.; BROWN, Chester W. Mitochondrial dysfunction in obesity. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 17, n. 5, p. 446, 2010.

BRADFORD, Peter G. Curcumin and obesity. **Biofactors**, v. 39, n. 1, p. 78-87, 2013.

BRONDANI, Leticia de Almeida et al. The role of the uncoupling protein 1 (UCP1) on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 56, n. 4, p. 215-225, 2012.

BROWNLEE, Michael. The pathobiology of diabetic complications. **Diabetes**, v. 54, n. 6, p. 1615-1625, 2005.

CAI, Weijing et al. Oral advanced glycation endproducts (AGEs) promote insulin resistance and diabetes by depleting the antioxidant defenses AGE receptor-1 and sirtuin 1. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 39, p. 15888-15893, 2012.

CANTÓ, Carles; AUWERX, Johan. PGC-1 α , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. **Current opinion in lipidology**, v. 20, n. 2, p. 98, 2009.

CANTÓ, Carles et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity. **Nature**, v. 458, n. 7241, p. 1056, 2009.

CANNIZZARO, Luca et al. Regulatory landscape of AGE-RAGE-oxidative stress axis and its modulation by PPAR γ activation in high fructose diet-induced metabolic syndrome. **Nutrition & metabolism**, v. 14, n. 1, p. 5, 2017.

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

CARVALHO, Bruno Melo; ABDALLA SAAD, Mario Jose. Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance. **Mediators of inflammation**, v. 2013, Article ID 986734, 13 pages, 2013.

CHAI, DongDong et al. Nrf2 activation induced by Sirt1 ameliorates acute lung injury after intestinal ischemia/reperfusion through NOX4-mediated gene regulation. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 46, n. 2, p. 781-792, 2018.

CHAVAKIS, Triantafyllos; BIERHAUS, Angelika; NAWROTH, Peter P. RAGE (receptor for advanced glycation end products): a central player in the inflammatory response. **Microbes and infection**, v. 6, n. 13, p. 1219-1225, 2004.

CHAVEZ, Jose Antonio; SUMMERS, Scott A. Lipid oversupply, selective insulin resistance, and lipotoxicity: molecular mechanisms. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1801, n. 3, p. 252-265, 2010.

CHAU, Mary DL et al. Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK–SIRT1–PGC-1 α pathway. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 28, p. 12553-12558, 2010.

CHEN, Jie-Hua et al. Role of advanced glycation end products in mobility and considerations in possible dietary and nutritional intervention strategies. **Nutrition & metabolism**, v. 15, n. 1, p. 72, 2018.

CHIN, Kok-Yong. The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis. **Drug design, development and therapy**, v. 10, p. 3029, 2016.

CHOUGALA, Mallikarjun B. et al. Effect of curcumin and quercetin on lysosomal enzyme activities in streptozotocin-induced diabetic rats. **Clinical nutrition**, v. 31, n. 5, p. 749-755, 2012.

CHOWDHURY, Amrita A. et al. In vitro antiglycating effect and in vivo neuroprotective activity of Trigonelline in d-galactose induced cognitive impairment. **Pharmacological Reports**, v. 70, n. 2, p. 372-377, 2017.

CHUENGSAAMARN, Somlak et al. Reduction of atherogenic risk in patients with type 2 diabetes by curcuminoid extract: a randomized controlled trial. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 25, n. 2, p. 144-150, 2014.

CIOFFI, Federica et al. Effect of iodothyronines on thermogenesis: focus on brown adipose tissue. **Frontiers in endocrinology**, v. 9, p. 254, 2018.

COSTA, Lucio G. et al. Serum paraoxonase and its influence on paraoxon and chlorpyrifos-oxon toxicity in rats. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 103, n. 1, p. 66-76, 1990.

- CONLON, Michael A.; BIRD, Anthony R. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. **Nutrients**, v. 7, n. 1, p. 17-44, 2014.
- CRINO, Michelle et al. The influence on population weight gain and obesity of the macronutrient composition and energy density of the food supply. **Current obesity reports**, v. 4, n. 1, p. 1-10, 2015.
- CUMMINGS, JH et al. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. **Gut**, v. 28, n. 10, p. 1221-1227, 1987.
- CUSI, Kenneth. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. **Gastroenterology**, v. 142, n. 4, p. 711-725. e.6, 2012.
- CYPESS, Aaron M.; KAHN, C. Ronald. The role and importance of brown adipose tissue in energy homeostasis. **Current opinion in pediatrics**, v. 22, n. 4, p. 478, 2010.
- DAGDEVIREN, Sezin et al. IL-10 prevents aging-associated inflammation and insulin resistance in skeletal muscle. **The FASEB Journal**, v. 31, n. 2, p. 701-710, 2016.
- DALLE-DONNE, Isabella et al. Biomarkers of oxidative damage in human disease. **Clinical chemistry**, v. 52, n. 4, p. 601-623, 2006.
- DAVID, Joshua A. et al. The Nrf2/Keap1/ARE pathway and oxidative stress as a therapeutic target in type II diabetes mellitus. **Journal of diabetes research**, v. 2017, Article ID 4826724, 15 pages, 2017.
- DE MELLO, Aline Haas et al. Mitochondrial dysfunction in obesity. **Life sciences**, v. 192, p. 26-32, 2018.
- DECLÈVES, Anne-Emilie et al. Regulation of lipid accumulation by AMK-activated kinase in high fat diet-induced kidney injury. **Kidney international**, v. 85, n. 3, p. 611-623, 2014.
- DEN BESTEN, Gijs et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. **Journal of lipid research**, v. 54, n. 9, p. 2325-2340, 2013.
- DESJARDINS, Eric M.; STEINBERG, Gregory R. Emerging role of AMPK in Brown and Beige adipose tissue (BAT): implications for obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. **Current diabetes reports**, v. 18, n. 10, p. 80, 2018.
- DI EMIDIO, Giovanna et al. SIRT1 participates in the response to methylglyoxal-dependent glycativ stress in mouse oocytes and ovary. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1865, n. 6, p. 1389-1401, 2019.
- DOMINY, John E.; PUIGSERVER, Pere. Mitochondrial biogenesis through activation of nuclear signaling proteins. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 5, n. 7, p. a015008, 2013.
- DOMINY JR, John E. et al. Nutrient-dependent regulation of PGC-1 α 's acetylation state and metabolic function through the enzymatic activities of Sirt1/GCN5. **Biochimica et biophysica acta (BBA)-proteins and proteomics**, v. 1804, n. 8, p. 1676-1683, 2010.
- D'ONOFRIO, Nunzia; SERVILLO, Luigi; BALESTRIERI, Maria Luisa. SIRT1 and SIRT6 signaling pathways in cardiovascular disease protection. **Antioxidants & redox signaling**, v. 28, n. 8, p. 711-732, 2018.

- EBBERT, Jon; JENSEN, Michael. Fat depots, free fatty acids, and dyslipidemia. **Nutrients**, v. 5, n. 2, p. 498-508, 2013.
- EJAZ, Asma et al. Curcumin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes and angiogenesis and obesity in C57/BL mice. **The Journal of nutrition**, v. 139, n. 5, p. 919-925, 2009.
- ELLWOOD, Kathleen et al. Considerations on an approach for establishing a framework for bioactive food components. **Advances in Nutrition: An International Review Journal**, v. 5, n. 6, p. 693-701, 2014.
- EMMA, Francesco et al. Mitochondrial dysfunction in inherited renal disease and acute kidney injury. **Nature Reviews Nephrology**, v. 12, n. 5, p. 267, 2016.
- ENGELHARDT, Karin R.; GRIMBACHER, Bodo. IL-10 in humans: lessons from the gut, IL-10/IL-10 receptor deficiencies, and IL-10 polymorphisms. In: FILLATREAU, Simon; O'GARRA, Anne (Editor). **Interleukin-10 in Health and Disease**. Berlin, Heidelberg: Springer, 2014. p. 1-18.
- FABBRINI, Elisa; SULLIVAN, Shelby; KLEIN, Samuel. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. **Hepatology**, v. 51, n. 2, p. 679-689, 2010.
- FAVERO, Gaia et al. Browning of Adipose Tissue and Sirtuin Involvement. In: SZABLEWSKI, Leszek. (Editor). **Adipose Tissue**. IntechOpen, 2018. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/adipose-tissue/browning-of-adipose-tissue-and-sirtuin-involvement>.
- FAZIO, Sergio; LINTON, M. F. Mouse models of hyperlipidemia and atherosclerosis. **Frontiers in Bioscience**, v. 6, n. March, p. D515-D525, 2001.
- FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, Alba et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. **International journal of molecular sciences**, v. 12, n. 5, p. 3117-3132, 2011.
- FERREIRA, Lydia M. et al. Experimental models in research. **Acta cirurgica brasileira**, v. 20, p. 28-34, 2005.
- FINK, Brian D. et al. Mitochondrial proton leak in obesity-resistant and obesity-prone mice. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 293, n. 5, p. R1773-R1780, 2007.
- FLEMING, Thomas H. et al. Reactive metabolites and AGE/RAGE-mediated cellular dysfunction affect the aging process—a mini-review. **Gerontology**, v. 57, n. 5, p. 435-443, 2011.
- FROMME, Tobias; KLINGENSPOR, Martin. Uncoupling protein 1 expression and high-fat diets. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 300, n. 1, p. R1-R8, 2010.
- FURUKAWA, Shigetada et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **The Journal of clinical investigation**, v. 114, n. 12, p. 1752-1761, 2017.
- GAHRUIE, Hadi Hashemi et al. Scientific and technical aspects of yogurt fortification: A review. **Food Science and Human Wellness**, v. 4, n. 1, p. 1-8, 2015.
- GALIC, Sandra; OAKHILL, Jon S.; STEINBERG, Gregory R. Adipose tissue as an endocrine organ. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 316, n. 2, p. 129-139, 2010.

- GAO, Arwen W.; CANTÓ, Carles; HOUTKOOPER, Riekelt H. Mitochondrial response to nutrient availability and its role in metabolic disease. **EMBO molecular medicine**, v. 6, n. 5, p. 580-589, 2014.
- GARCIA, Daniel; SHAW, Reuben J. AMPK: mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance. **Molecular cell**, v. 66, n. 6, p. 789-800, 2017.
- GARCÍA-RODRÍGUEZ, Juan L. et al. SIRT1 controls liver regeneration by regulating bile acid metabolism through farnesoid X receptor and mammalian target of rapamycin signaling. **Hepatology**, v. 59, n. 5, p. 1972-1983, 2014.
- GARCÍA-RUIZ, E. et al. The intake of high-fat diets induces the acquisition of brown adipocyte gene expression features in white adipose tissue. **International journal of obesity**, v. 39, n. 11, p. 1619, 2015.
- GARG, Abhimanyu. Lipodystrophies and Dyslipidemias. In: GARG, A. (Editor). **Dyslipidemias: Pathophysiology, Evaluation and Management**. totowa, Heidelberg: Humana Press, 2015. p. 287-302.
- GENET, Solomon et al. Alterations in antioxidant enzymes and oxidative damage in experimental diabetic rat tissues: effect of vanadate and fenugreek (*Trigonella foenum graecum*). **Molecular and cellular biochemistry**, v. 236, n. 1-2, p. 7-12, 2002.
- GHULE, Arvindkumar E. et al. Trigonelline ameliorates diabetic hypertensive nephropathy by suppression of oxidative stress in kidney and reduction in renal cell apoptosis and fibrosis in streptozotocin induced neonatal diabetic (nSTZ) rats. **International immunopharmacology**, v. 14, n. 4, p. 740-748, 2012.
- GILL, J. A.; LA MERRILL, Michele A. An emerging role for epigenetic regulation of Pgc-1 α expression in environmentally stimulated brown adipose thermogenesis. **Environmental Epigenetics**, v. 3, n. 2, p. dvx009, 2017.
- GIRALT, Marta; VILLARROYA, Francesc. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions?. **Endocrinology**, v. 154, n. 9, p. 2992-3000, 2013.
- GORSKI, J. Christopher et al. In vivo effects of interleukin-10 on human cytochrome P450 activity. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 67, n. 1, p. 32-43, 2000.
- GOOSSENS, Gijs H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. **Physiology & behavior**, v. 94, n. 2, p. 206-218, 2008.
- GOVINDARAJ, Jayanthi; PILLAI, Subramanian Sorimuthu. Rosmarinic acid modulates the antioxidant status and protects pancreatic tissues from glucolipotoxicity mediated oxidative stress in high-fat diet: streptozotocin-induced diabetic rats. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 404, n. 1-2, p. 143-159, 2015.
- GOWANS, Graeme J. et al. AMP is a true physiological regulator of AMP-activated protein kinase by both allosteric activation and enhancing net phosphorylation. **Cell metabolism**, v. 18, n. 4, p. 556-566, 2013.
- GLASS, Christopher K.; OLEFSKY, Jerrold M. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. **Cell metabolism**, v. 15, n. 5, p. 635-645, 2012.
- GRANT, Ryan W.; DIXIT, Vishwa Deep. Adipose tissue as an immunological organ. **Obesity**, v. 23, n. 3, p. 512-518, 2015.
- GUILHERME, Adilson et al. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 9, n. 5, p. 367, 2008.

GUL, Khalid; SINGH, A. K.; JABEEN, Rifat. Nutraceuticals and functional foods: The foods for the future world. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 56, n. 16, p. 2617-2627, 2016.

GUNAWARDENA, Dhanushka et al. Anti-inflammatory activity of cinnamon (*C. zeylanicum* and *C. cassia*) extracts—identification of E-cinnamaldehyde and o-methoxy cinnamaldehyde as the most potent bioactive compounds. **Food & function**, v. 6, n. 3, p. 910-919, 2015.

GUPTA, Subash C. et al. Multitargeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies. **Natural product reports**, v. 28, n. 12, p. 1937-1955, 2011.

GUTIERRES, Vânia O. et al. Curcumin-supplemented yoghurt improves physiological and biochemical markers of experimental diabetes. **British Journal of Nutrition**, v. 108, n. 3, p. 440-448, 2012.

GUTIERRES, Vânia Ortega et al. Curcumin improves the effect of a reduced insulin dose on glycemic control and oxidative stress in streptozotocin-diabetic rats. **Phytotherapy Research**, 2019.

HAAN, Claude; BEHRMANN, Iris. A cost effective non-commercial ECL-solution for Western blot detections yielding strong signals and low background. **Journal of immunological methods**, v. 318, n. 1-2, p. 11-19, 2007.

HAMDEN, Khaled et al. Corrigendum to "Inhibition of Key Digestive Enzymes Related to Diabetes and Hyperlipidemia and Protection of Liver-Kidney Functions by Trigonelline in Diabetic Rats"[Sci Pharm. 2013; 81: 233–246]. **Scientia pharmaceutica**, v. 82, n. 2, p. 449, 2014.

HAMER, Henrike M. et al. Butyrate modulates oxidative stress in the colonic mucosa of healthy humans. **Clinical Nutrition**, v. 28, n. 1, p. 88-93, 2009.

HARMS, Matthew J. et al. Prdm16 is required for the maintenance of brown adipocyte identity and function in adult mice. **Cell metabolism**, v. 19, n. 4, p. 593-604, 2014.

HASEGAWA, Kazuhiro et al. Kidney-specific overexpression of Sirt1 protects against acute kidney injury by retaining peroxisome function. **Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 17, p. 13045-13056, 2010.

HENRY, Robert R. et al. Timothy. New options for the treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus (narrative review). **Journal of diabetes and its complications**, v. 27, n. 5, p. 508-518, 2013.

HERNÁNDEZ-BELLO, J. et al. Aberrant expression of interleukin-10 in rheumatoid arthritis: relationship with IL10 haplotypes and autoantibodies. **Cytokine**, v. 95, p. 88-96, 2017.

HOLLAND, William L. et al. Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance. **Cell metabolism**, v. 5, n. 3, p. 167-179, 2007.

HOLLENBACH, Marcus. The role of glyoxalase-I (Glo-I), advanced glycation endproducts (AGEs), and their receptor (RAGE) in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma (HCC). **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 11, p. 2466, 2017.

HONG, Eun-Gyoung et al. Interleukin-10 prevents diet-induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response in skeletal muscle. **Diabetes**, v. 58, n. 11, p. 2525-2535, 2009.

HUANG, Kaipeng et al. Sirt1 resists advanced glycation end products-induced expressions of fibronectin and TGF- β 1 by activating the Nrf2/ARE pathway in glomerular mesangial cells. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 65, p. 528-540, 2013.

HUANG, Kaipeng; GAO, Xiang; WEI, Wentao. The crosstalk between sirt1 and keap1/Nrf2/are anti-oxidative pathway forms a positive feedback loop to inhibit FN and TGF- β 1 expressions in rat glomerular mesangial cells. **Experimental cell research**, v. 361, n. 1, p. 63-72, 2017.

HUANG, Kai-Peng et al. AGEs-RAGE system down-regulates Sirt1 through the ubiquitin-proteasome pathway to promote FN and TGF- β 1 expression in male rat glomerular mesangial cells. **Endocrinology**, v. 156, n. 1, p. 268-279, 2015.

IGEL, LI. et al. Why Weight? An Analytic Review of Obesity Management, Diabetes Prevention, and Cardiovascular Risk Reduction. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 20, n. 8, p. 39, 2018.

ILAVENIL, Soundharrajan et al. Trigonelline attenuates the adipocyte differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 cells. **Phytomedicine**, v. 21, n. 5, p. 758-765, 2014.

INOGUCHI, Toyoshi et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C--dependent activation of NAD (P) H oxidase in cultured vascular cells. **Diabetes**, v. 49, n. 11, p. 1939-1945, 2000.

JANG, Eun-Mi et al. Beneficial effects of curcumin on hyperlipidemia and insulin resistance in high-fat-fed hamsters. **Metabolism**, v. 57, n. 11, p. 1576-1583, 2008.

JIA, Jun-jing et al. The polymorphisms of UCP1 genes associated with fat metabolism, obesity and diabetes. **Molecular biology reports**, v. 37, n. 3, p. 1513-1522, 2010.

JIMÉNEZ-FLORES, Lizbeth M. et al. A PPAR γ , NF- κ B and AMPK-dependent mechanism may be involved in the beneficial effects of curcumin in the diabetic db/db mice liver. **Molecules**, v. 19, n. 6, p. 8289-8302, 2014.

JOHNSON, Elizabeth L. et al. Microbiome and metabolic disease: revisiting the bacterial phylum Bacteroidetes. **Journal of Molecular Medicine**, v. 95, n. 1, p. 109-117, 2017.

JOKINEN, Riikka et al. Adipose tissue NAD⁺-homeostasis, sirtuins and poly (ADP-ribose) polymerases-important players in mitochondrial metabolism and metabolic health. **Redox biology**, v. 12, p. 246-263, 2017.

JUNG, Un Ju; CHOI, Myung-Sook. 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.

JUNGE, Wolfgang et al. Determination of reference intervals for serum creatinine, creatinine excretion and creatinine clearance with an enzymatic and a modified Jaffe method. **Clinica chimica acta**, v. 344, n. 1-2, p. 137-148, 2004.

KADAIKUNNAN, Shine et al. Identification and quantification of phenolic compounds from *Trigonella foenum graecum* L. and its in-vitro antioxidant, anticancer and antimicrobial activities. **Fresen. Environ. Bull**, v. 24, p. 2643-2649, 2015.

KALASKA, Bartłomiej et al. Antithrombotic effects of pyridinium compounds formed from trigonelline upon coffee roasting. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 62, n. 13, p. 2853-2860, 2014.

- KANG, Hye et al. Flavonoids, Potential Bioactive Compounds, and Non-Shivering Thermogenesis. **Nutrients**, v. 10, n. 9, p. 1168, 2018.
- KANG, Yea Eun et al. The roles of adipokines, proinflammatory cytokines, and adipose tissue macrophages in obesity-associated insulin resistance in modest obesity and early metabolic dysfunction. **PloS one**, v. 11, n. 4, p. e0154003, 2016.
- KAPLAN, Marielle; AVIRAM, Michael. Oxidized low density lipoprotein: atherogenic and proinflammatory characteristics during macrophage foam cell formation. An inhibitory role for nutritional antioxidants and serum paraoxonase. **Clinical chemistry and laboratory medicine**, v. 37, n. 8, p. 777-787, 1999.
- KARTHIKESAN, Krishnamoorthy et al. Protective effect of tetrahydrocurcumin and chlorogenic acid against streptozotocin–nicotinamide generated oxidative stress induced diabetes. **Journal of functional foods**, v. 2, n. 2, p. 134-142, 2010.
- KAZAK, Lawrence et al. Genetic depletion of adipocyte creatine metabolism inhibits diet-induced thermogenesis and drives obesity. **Cell metabolism**, v. 26, n. 4, p. 660-671. e3, 2017.
- KIM, Choon Young et al. Curcumin inhibits adipocyte differentiation through modulation of mitotic clonal expansion. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 22, n. 10, p. 910-920, 2011.
- KIM, Eun et al. Recent advances in proteomic studies of adipose tissues and adipocytes. **International journal of molecular sciences**, v. 16, n. 3, p. 4581-4599, 2015.
- KIM, Hye-Jin et al. Effects of PGC-1 α on TNF- α –induced MCP-1 and VCAM-1 expression and NF- κ B activation in human aortic smooth muscle and endothelial cells. **Antioxidants & redox signaling**, v. 9, n. 3, p. 301-307, 2007.
- KIM, Joungmok et al. AMPK activators: mechanisms of action and physiological activities. **Experimental & molecular medicine**, v. 48, n. 4, p. e224, 2016.
- KIM, MY. et al. Resveratrol prevents renal lipotoxicity and inhibits mesangial cell glucotoxicity in a manner dependent on the AMPK–SIRT1–PGC1 α axis in db/db mice. **Diabetologia**, v. 56, n. 1, p. 204-217, 2013.
- KIM, Mi Hye et al. Peroxiredoxin 5 regulates adipogenesis-attenuating oxidative stress in obese mouse models induced by a high-fat diet. **Free Radical Biology and Medicine**, 2018.
- KLEIN, Marcus et al. A systematic comparison of the impact of inflammatory signaling on absorption, distribution, metabolism, and excretion gene expression and activity in primary human hepatocytes and HepaRG cells. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 43, n. 2, p. 273-283, 2015.
- KLEINER, Sandra et al. Development of insulin resistance in mice lacking PGC-1 α in adipose tissues. **Proceedings of the national academy of sciences**, v. 109, n. 24, p. 9635-9640, 2012.
- KOBORI, Masuko et al. Dietary intake of curcumin improves eif2 signaling and reduces lipid levels in the white adipose tissue of obese mice. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 9081, 2018.
- KOHN, Henry Irving; LIVERSEDGE, Margaret. On a new aerobic metabolite whose production by brain is inhibited by apomorphine, emetine, ergotamine, epinephrine, and menadione. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 82, n. 3, p. 292-300, 1944.

KONDO, Hidekazu et al. Interleukin 10 Treatment Ameliorates High-Fat Diet–Induced Inflammatory Atrial Remodeling and Fibrillation. **Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology**, v. 11, n. 5, p. e006040, 2018.

KOTUR-STEVLJEVIC, Jelena et al. PON1 status is influenced by oxidative stress and inflammation in coronary heart disease patients. **Clinical biochemistry**, v. 41, n. 13, p. 1067-1073, 2008.

KUSMINSKI, Christine M.; BICKEL, Perry E.; SCHERER, Philipp E. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. **Nature reviews Drug discovery**, v. 15, n. 9, p. 639, 2016.

KWON, Hyokjoon; PESSIN, Jeffrey E. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. **Frontiers in endocrinology**, v. 4, p. 71, 2013.

LAGOUGE, Marie et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . **Cell**, v. 127, n. 6, p. 1109-1122, 2006.

LAUTERBACH, Mario AR; WUNDERLICH, F. Thomas. Macrophage function in obesity-induced inflammation and insulin resistance. **Pflügers Archiv-European Journal of Physiology**, v. 469, n. 3-4, p. 385-396, 2017.

LEBLANC, Jean Guy et al. Use of superoxide dismutase and catalase producing lactic acid bacteria in TNBS induced Crohn's disease in mice. **Journal of biotechnology**, v. 151, n. 3, p. 287-293, 2011.

LEE, Do Kyung et al. Lactic acid bacteria affect serum cholesterol levels, harmful fecal enzyme activity, and fecal water content. **Lipids in health and disease**, v. 8, n. 1, p. 21, 2009.

LECOMTE, Virginie et al. Changes in gut microbiota in rats fed a high fat diet correlate with obesity-associated metabolic parameters. **PloS one**, v. 10, n. 5, p. e0126931, 2015.

LEHNERT, Thomas et al. Economic costs of overweight and obesity. **Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism**, v. 27, n. 2, p. 105-115, 2013.

LEWIS, Jeffrey R.; MOHANTY, Smruti R. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. **Digestive diseases and sciences**, v. 55, n. 3, p. 560-578, 2010.

LI, Tiange et al. Milk fat globule membrane attenuates high-fat diet-induced obesity by inhibiting Adipogenesis and increasing uncoupling protein 1 expression in white adipose tissue of mice. **Nutrients**, v. 10, n. 3, p. 331, 2018.

LI, Xiaoling. SIRT1 and energy metabolism. **Acta Biochim Biophys Sin**, v. 45, n. 1, p. 51-60, 2013.

LI, Hong-Liang; LIU, De-Pei; LIANG, Chih-Chuan. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress, and diseases. **Journal of molecular medicine**, v. 81, n. 12, p. 766-779, 2003.

LIAO, Jung Chun et al. Raf/ERK/Nrf2 signaling pathway and MMP-7 expression involvement in the trigonelline-mediated inhibition of hepatocarcinoma cell migration. **Food & nutrition research**, v. 59, n. 1, p. 29884, 2015.

LIN, Ting-Yu; CANTLEY, Lewis C.; DENICOLA, Gina M. NRF2 rewires cellular metabolism to support the antioxidant response. In: MORALES-GONZALES, J. A. (Editor). **A Master Regulator of Oxidative Stress–The Transcription Factor Nrf2**. InTech, 2016. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/a-master-regulator-of-oxidative-stress-the-transcription-factor-nrf2>

LITVINOV, Dmitry; MAHINI, Halleh; GARELNABI, Mahdi. Antioxidant and anti-inflammatory role of paraoxonase 1: implication in arteriosclerosis diseases. **North American journal of medical sciences**, v. 4, n. 11, p. 523, 2012.

LONE, Jameel et al. Curcumin induces brown fat-like phenotype in 3T3-L1 and primary white adipocytes. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 27, p. 193-202, 2016.

LÓPEZ-DÍEZ, Raquel et al. Cellular mechanisms and consequences of glycation in atherosclerosis and obesity. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1862, n. 12, p. 2244-2252, 2016.

LOPES-RODRIGUES, Vanessa et al. A novel curcumin derivative which inhibits P-glycoprotein, arrests cell cycle and induces apoptosis in multidrug resistance cells. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 25, n. 2, p. 581-596, 2017.

LORDAN, Ronan et al. Dairy Fats and Cardiovascular Disease: Do We Really Need to Be Concerned?. **Foods**, v. 7, n. 3, p. 29, 2018.

LOWRY, Oliver H. et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent. **Journal of biological chemistry**, v. 193, n. 1, p. 265-275, 1951.

LUMENG, Carey N.; BODZIN, Jennifer L.; SALTIEL, Alan R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **The Journal of clinical investigation**, v. 117, n. 1, p. 175-184, 2007.

MA, Qiang. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 53, p. 401-426, 2013.

MADONNA, Rosalinda; DE CATERINA, Raffaele. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes—part I: pathways of vascular disease in diabetes. **Vascular pharmacology**, v. 54, n. 3-6, p. 68-74, 2011.

MAESSEN, D. et al. Glyoxalase-1 overexpression reduces body weight and adipokine expression, and improves insulin sensitivity in high-fat diet-induced obese mice. **Diabetologia**, New York, v. 57, Suppl. 1, p. S290-S291, 2014.

MAKKI, Kassem; FROGUEL, Philippe; WOLOWCZUK, Isabelle. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. **ISRN inflammation**, v. 2013, Article 139239, 2013.

MALLICK, Pankajini et al. Regulation of drug-metabolizing enzymes in infectious and inflammatory disease: Implications for biologics—small molecule drug interactions. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, v. 13, n. 6, p. 605-616, 2017.

MAO, YX. et al. RAGE-dependent mitochondria pathway: a novel target of silibinin against apoptosis of osteoblastic cells induced by advanced glycation end products. **Cell death & disease**, v. 9, n. 6, p. 674, 2018.

MAO, Zhao et al. DEC1 binding to the proximal promoter of CYP3A4 ascribes to the downregulation of CYP3A4 expression by IL-6 in primary human hepatocytes. **Biochemical pharmacology**, v. 84, n. 5, p. 701-711, 2012.

MARINOVIC, Marcelo P. et al. Crotamine induces browning of adipose tissue and increases energy expenditure in mice. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 5057, 2018.

MARTINELLI, Nicola et al. Paraoxonases: ancient substrate hunters and their evolving role in ischemic heart disease. **Advances in clinical chemistry**. Elsevier, v. 59, p. 65-100, 2013.

- MARTÍNEZ-MORÚA, Antonia et al. Curcumin decreases oxidative stress in mitochondria isolated from liver and kidneys of high-fat diet-induced obese mice. **Journal of Asian natural products research**, v. 15, n. 8, p. 905-915, 2013.
- MARTINS, Ana Rita; MAS, Sebastian. Lipotoxicidade e rim. **Portuguese Journal of Nephrology & Hypertension**, v. 29, n. 4, p. 306-315, 2015.
- MASTORIKOU, M. et al. Glycation of paraoxonase-1 inhibits its activity and impairs the ability of high-density lipoprotein to metabolize membrane lipid hydroperoxides. **Diabetic medicine**, v. 25, n. 9, p. 1049-1055, 2008.
- MASTROCOLA, Raffaella. AGEs and neurodegeneration: the Nrf2/glyoxalase-1 interaction. **Oncotarget**, v. 8, n. 4, p. 5645, 2017.
- MATSUDA, Morihiro; SHIMOMURA, Iichiro. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. **Obesity research & clinical practice**, v. 7, n. 5, p. e330-e341, 2013.
- MAURY, Eléonore; BRICHARD, S. M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 314, n. 1, p. 1-16, 2010.
- MCARDLE, Maeve A. et al. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. **Frontiers in endocrinology**, v. 4, p. 52, 2013.
- MEHTA, Astha et al. Piperine and quercetin enhances antioxidant and hepatoprotective effect of curcumin in paracetamol induced oxidative stress. **Int J Pharmacol**, v. 8, n. 2, p. 101-107, 2012.
- MERHI, Z. Advanced glycation end products and their relevance in female reproduction. **Human Reproduction**, v. 29, n. 1, p. 135-145, 2013.
- MIHAYLOVA, Maria M.; SHAW, Reuben J. The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. **Nature cell biology**, v. 13, n. 9, p. 1016, 2011.
- MITTAL, Manish et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. **Antioxidants & redox signaling**, v. 20, n. 7, p. 1126-1167, 2014.
- MOGENSEN, Trine H. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. **Clinical microbiology reviews**, v. 22, n. 2, p. 240-273, 2009.
- MOHAMAD, Sameer et al. Lower doses of vanadate in combination with trigonella restore altered carbohydrate metabolism and antioxidant status in alloxan-diabetic rats. **Clinica chimica acta**, v. 342, n. 1, p. 105-114, 2004.
- MORGAN, Edward T.; LEE, Choon-Myung; NYAGODE, Beatrice A. Regulation of drug metabolizing enzymes and transporters in infection, inflammation, and cancer. **Encyclopedia of Drug Metabolism and Interactions**, p. 1-45, 2011.
- MOROTI, Camila et al. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. **Lipids in health and disease**, v. 11, n. 1, p. 29, 2012.
- MONTANARI, T.; Pošćić, N.; COLITTI, M. Factors involved in white-to-brown adipose tissue conversion and in thermogenesis: a review. **Obesity Reviews**, v. 18, n. 5, p. 495-513, 2017.

- MOTTILLO, Emilio P. et al. Lack of adipocyte AMPK exacerbates insulin resistance and hepatic steatosis through brown and beige adipose tissue function. **Cell metabolism**, v. 24, n. 1, p. 118-129, 2016.
- MROZ, JR. Clinical enzymology. In: ANDERSON, S.C.; COCKAYNE, S. **Clinical chemistry concepts & applications**. New York: Mc Graw-Hill, 2003. cap.11, p.179-202.
- MULYA, Anny; KIRWAN, John P. Brown and beige adipose tissue: therapy for obesity and its comorbidities?. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, v. 45, n. 3, p. 605-621, 2016.
- NEGRE-SALVAYRE, Anne et al. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. **British journal of pharmacology**, v. 153, n. 1, p. 6-20, 2008.
- NGUYEN, Truyen; NIOI, Paul; PICKETT, Cecil B. The Nrf2-antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress. **Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 20, p. 13291-13295, 2009.
- NICKERSON, Helen D.; DUTTA, Sanjoy. Diabetic complications: current challenges and opportunities. **Journal of cardiovascular translational research**, v. 5, n. 4, p. 375-379, 2012.
- NIEDZWIECKI, Aleksandra et al. Anticancer efficacy of polyphenols and their combinations. **Nutrients**, v. 8, n. 9, p. 552, 2016.
- NOEMAN, Saad A. et al. Biochemical study of oxidative stress markers in the liver, kidney and heart of high fat diet induced obesity in rats. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 3, n. 1, p. 17, 2011.
- NØHR, Mark K. et al. GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes. **Endocrinology**, v. 154, n. 10, p. 3552-3564, 2013.
- NOTO, Michael J. et al. RAGE-mediated suppression of Interleukin-10 results in enhanced mortality in a murine model of *Acinetobacter baumannii* sepsis. **Infection and immunity**, v. 85, n. 3, p. e00954-16, 2017.
- NOWOTNY, Kerstin et al. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. **Biomolecules**, v. 5, n. 1, p. 194-222, 2015.
- OLIVEIRA, Mauren Isfer Anghebem et al. RAGE receptor and its soluble isoforms in diabetes mellitus complications. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 49, n. 2, p. 97-108, 2013.
- OLMOS, Yolanda et al. SirT1 regulation of antioxidant genes is dependent on the formation of a FoxO3a/PGC-1 α complex. **Antioxidants & redox signaling**, v. 19, n. 13, p. 1507-1521, 2013.
- ONG, Janus P. et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. **Obesity surgery**, v. 15, n. 3, p. 310-315, 2005.
- OOI, Lay-Gaik; LIONG, Min-Tze. Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in vivo and in vitro findings. **International journal of molecular sciences**, v. 11, n. 6, p. 2499-2522, 2010.
- OTT, Christiane et al. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. **Redox biology**, v. 2, p. 411-429, 2014.

- OKTAY, Ahmet Afşin et al. The interaction of cardiorespiratory fitness with obesity and the obesity paradox in cardiovascular disease. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 60, n. 1, p. 30-44, 2017.
- PAHWA, Roma et al. Gut Microbiome and Inflammation: A Study of Diabetic Inflammasome-Knockout Mice. **Journal of Diabetes Research**, v. 2017, Article ID 6519785, 5 pages, 2017.
- PALANISSAMI, Gowri; PAUL, Solomon FD. RAGE and Its Ligands: Molecular Interplay Between Glycation, Inflammation, and Hallmarks of Cancer—a Review. **Hormones and Cancer**, v. 9, n. 5, p. 295-325, 2018.
- PAN, Deng et al. A novel proteoglycan from *Ganoderma lucidum* fruiting bodies protects kidney function and ameliorates diabetic nephropathy via its antioxidant activity in C57BL/6 db/db mice. **Food and chemical toxicology**, v. 63, p. 111-118, 2014.
- PARK, Do-Young et al. Supplementation of *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032 in diet-induced obese mice is associated with gut microbial changes and reduction in obesity. **PloS one**, v. 8, n. 3, p. e59470, 2013.
- PARTO, Parham; LAVIE, Carl J. Obesity and Cardiovascular Diseases. **Current Problems in Cardiology**, v. 42, n. 11, p. 376-394, November 2017.
- PENNACCHI, Paula Comune et al. Glycated reconstructed human skin as a platform to study the pathogenesis of skin aging. **Tissue Engineering Part A**, v. 21, n. 17-18, p. 2417-2425, 2015.
- PILZ, Jürgen et al. Measurement of free and bound malondialdehyde in plasma by high-performance liquid chromatography as the 2, 4-dinitrophenylhydrazine derivative. **Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications**, v. 742, n. 2, p. 315-325, 2000.
- PINKY GAIDHU, Mandeep; CEDDIA, R Rolando Bacis. Remodeling glucose and lipid metabolism through AMPK activation: relevance for treating obesity and Type 2 diabetes. **Clinical Lipidology**, v. 4, n. 4, p. 465-477, 2009.
- PINKAS, Adi; ASCHNER, Michael. Advanced glycation end-products and their receptors: Related pathologies, recent therapeutic strategies, and a potential model for future neurodegeneration studies. **Chemical research in toxicology**, v. 29, n. 5, p. 707-714, 2016.
- PODRINI, Christine et al. High-fat feeding rapidly induces obesity and lipid derangements in C57BL/6N mice. **Mammalian genome**, v. 24, n. 5-6, p. 240-251, 2013.
- POHER, Anne-Laure et al. Brown adipose tissue activity as a target for the treatment of obesity/insulin resistance. **Frontiers in physiology**, v. 6, p. 4, 2015.
- POP-BUSUI, Rodica; PIETROPAOLO, Massimo. Metabolic syndrome and inflammation. In: **Immunoendocrinology: Scientific and Clinical Aspects**. Humana Press, Totowa, NJ, 2011. p. 69-92.
- POULSEN, Malene W. et al. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. **Food and Chemical Toxicology**, v. 60, p. 10-37, 2013.
- PRADA, PO; SAAD, MJA. Bases moleculares da sinalização da insulina. In: CINTRA DE, Ropelle; ER, Pauli JR. **Obesidade e diabetes – fisiopatologia e sinalização celular**. São Paulo: Sarvier, 2011.
- PRICE, Nathan L. et al. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. **Cell metabolism**, v. 15, n. 5, p. 675-690, 2012.

PROTZEK, AOP. et al. Insulin and glucose sensitivity, insulin secretion and β -cell distribution in endocrine pancreas of the fruit bat *Artibeus lituratus*. **Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology**, v. 157, n. 2, p. 142-148, 2010.

PUIGSERVER, Pere et al. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. **Cell**, v. 92, n. 6, p. 829-839, 1998.

PULINILKUNNIL, Thomas et al. Adrenergic regulation of AMP-activated protein kinase in brown adipose tissue in vivo. **Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 11, p. 8798-8809, 2011.

RABBANI, Naila; THORNALLEY, Paul J. Glyoxalase 1 modulation in obesity and diabetes. **Antioxidants & redox signaling**, v. 30, n. 3, p. 354-374, 2018.

RAINS, Justin L.; JAIN, Sushil K. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 50, n. 5, p. 567-575, 2011.

RAHMAN, Shahedur; ISLAM, Rezuhanul. Mammalian Sirt1: insights on its biological functions. **Cell Communication and Signaling**, v. 9, n. 1, p. 11, 2011.

RAMULU, Punna et al. Hypolipidemic effect of soluble dietary fiber (galactomannan) isolated from fenugreek seeds in WNIN (GR-Ob) obese rats. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 5, n. 19, p. 4804-4813, 2011.

REEVES, Philip G. et al. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. **J nutr**, v. 123, n. 11, p. 1939-1951, 1993.

RICE, M. Catherine; O'BRIEN, Stephen J. Genetic variance of laboratory outbred Swiss mice. **Nature**, v. 283, n. 5743, p. 157, 1980.

RIFAI, N.; WARNICK, G.R. Lipids, Lipoproteins, Apolipoproteins, and Other Cardiovascular Risk Factors. In: BURTIS, C.A.; ASHWOOD, E.R.; BRUNS, D.E. **Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics**. 40th. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2006. cap.26, p.903-981.

RÍOS-COVIÁN, David et al. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. **Frontiers in microbiology**, v. 7, p. 185, 2016.

RITTER, Olesja et al. Lipid-mediated muscle insulin resistance: different fat, different pathways?. **Journal of molecular medicine**, v. 93, n. 8, p. 831-843, 2015.

RODGERS, Joseph T. et al. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 α and SIRT1. **Nature**, v. 434, n. 7029, p. 113, 2005.

RODGERS, Joseph T.; PUIGSERVER, Pere. Fasting-dependent glucose and lipid metabolic response through hepatic sirtuin 1. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 31, p. 12861-12866, 2007.

ROXO, Daniela Fernandes et al. Curcumin combined with metformin decreases glycemia and dyslipidemia, and increases paraoxonase activity in diabetic rats. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 11, n. 1, p. 33, 2019.

RUDERMAN, Neil; PRENTKI, Marc. AMP kinase and malonyl-CoA: targets for therapy of the metabolic syndrome. **Nature reviews Drug discovery**, v. 3, n. 4, p. 340, 2004.

RUPÉREZ, Azahara; GIL, Angel; AGUILERA, Concepción. Genetics of oxidative stress in obesity. **International journal of molecular sciences**, v. 15, n. 2, p. 3118-3144, 2014.

- RUSH, JW.; SCANDIFORD, SD. Plasma glutathione peroxidase in healthy young adults: influence of gender and physical activity. **Clinical Biochemistry**, v.36, p.345-351, 2003.
- SALMINEN, Antero; HYTTINEN, Juha MT; KAARNIRANTA, Kai. AMP-activated protein kinase inhibits NF- κ B signaling and inflammation: impact on healthspan and lifespan. **Journal of molecular medicine**, v. 89, n. 7, p. 667-676, 2011.
- SANCHEZ, Jean-Charles et al. Effect of rosiglitazone on the differential expression of diabetes-associated proteins in pancreatic islets of C57Bl/6 lep/lep mice. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 1, n. 7, p. 509-516, 2002.
- SANTOS, Juliana et al. Development of nonalcoholic hepatopathy: contributions of oxidative stress and advanced glycation end products. **International journal of molecular sciences**, v. 14, n. 10, p. 19846-19866, 2013.
- SAVARY, Stéphane et al. Fatty acids-induced lipotoxicity and inflammation. **Current drug metabolism**, v. 13, n. 10, p. 1358-1370, 2012.
- SAVINI, Isabella 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.
- SCARPULLA, Richard C. Nuclear control of respiratory chain expression by nuclear respiratory factors and PGC-1-related coactivator. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1147, n. 1, p. 321-334, 2008.
- SCHAFFER, JE. Lipotoxicity: when tissues overeat. **Current opinion in lipidology**, v. 14, p. 281-287, 2003.
- SCHEJA, Ludger; HEEREN, Joerg. Metabolic interplay between white, beige, brown adipocytes and the liver. **Journal of hepatology**, v. 64, n. 5, p. 1176-1186, 2016.
- SCHUG, Thaddeus T.; LI, Xiaoling. Sirtuin 1 in lipid metabolism and obesity. **Annals of medicine**, v. 43, n. 3, p. 198-211, 2011.
- SEALE, Patrick et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. **Nature**, v. 454, n. 7207, p. 961, 2008.
- SEO, Kwon-Il et al. Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice. **Molecular nutrition & food research**, v. 52, n. 9, p. 995-1004, 2008.
- SERRA, Dolors et al. Mitochondrial fatty acid oxidation in obesity. **Antioxidants & redox signaling**, v. 19, n. 3, p. 269-284, 2013.
- SHAO, Weijuan et al. Curcumin prevents high fat diet induced insulin resistance and obesity via attenuating lipogenesis in liver and inflammatory pathway in adipocytes. **PloS one**, v. 7, n. 1, p. e28784, 2012.
- SHAH, Shahid Ali et al. Melatonin Stimulates the SIRT 1/Nrf2 Signaling Pathway Counteracting Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Oxidative Stress to Rescue Postnatal Rat Brain. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 23, n. 1, p. 33-44, 2017.
- SHAN, Tizhong et al. Distinct populations of adipogenic and myogenic Myf5-lineage progenitors in white adipose tissues. **Journal of lipid research**, v. 54, n. 8, p. 2214-2224, 2013.
- SHARMA, Abhishek et al. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. **American Journal of Cardiology**, v. 115, n. 10, p. 1428-1434, 2015.

- SHEHATA, AM. et al. 11-Keto- β -boswellic acids prevent development of autoimmune reactions, insulinitis and reduce hyperglycemia during induction of multiple low-dose streptozotocin (MLD-STZ) diabetes in mice. **Hormone and Metabolic Research**, v. 47, n. 06, p. 463-469, 2015.
- SHI, Si et al. Melatonin attenuates acute kidney ischemia/reperfusion injury in diabetic rats by activation of the SIRT1/Nrf2/HO-1 signaling pathway. **Bioscience reports**, v. 39, n. 1, p. BSR20181614, 2019.
- SINGH, Shailendra P. et al. PGC-1 alpha regulates HO-1 expression, mitochondrial dynamics and biogenesis: Role of epoxyeicosatrienoic acid. **Prostaglandins & other lipid mediators**, v. 125, p. 8-18, 2016.
- SCHIPPA, Serena; CONTE, Maria Pia. Dysbiotic events in gut microbiota: impact on human health. **Nutrients**, v. 6, n. 12, p. 5786-5805, 2014.
- SMITH, Briohny W.; ADAMS, Leon A. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 7, n. 8, p. 456-465, 2011.
- SO, Mandy et al. Analysis of time-dependent adaptations in whole-body energy balance in obesity induced by high-fat diet in rats. **Lipids in health and disease**, v. 10, n. 1, p. 99, 2011.
- SONG, Zhuolun et al. Dietary Curcumin Intervention Targets Mouse White Adipose Tissue Inflammation and Brown Adipose Tissue UCP1 Expression. **Obesity**, v. 26, n. 3, p. 547-558, 2018.
- SONG, Fei et al. RAGE regulates the metabolic and inflammatory response to high-fat feeding in mice. **Diabetes**, v. 63, n. 6, p. 1948-1965, 2014.
- SOTO-URQUIETA, María G. et al. Curcumin restores mitochondrial functions and decreases lipid peroxidation in liver and kidneys of diabetic db/db mice. **Biological research**, v. 47, n. 1, p. 74, 2014.
- SPYROPOULOS, Basileios G. et al. Antioxidant properties of probiotics and their protective effects in the pathogenesis of radiation-induced enteritis and colitis. **Digestive diseases and sciences**, v. 56, n. 2, p. 285-294, 2011.
- SUBRAMANIAN, Sorimuthu Pillai; PRASATH, Gopalan Sriram. Antidiabetic and antidyslipidemic nature of trigonelline, a major alkaloid of fenugreek seeds studied in high-fat-fed and low-dose streptozotocin-induced experimental diabetic rats. **Biomedicine & Preventive Nutrition**, v. 4, n. 4, p. 475-480, 2014.
- STINKENS, Rudi et al. Targeting fatty acid metabolism to improve glucose metabolism. **Obesity reviews**, v. 16, n. 9, p. 715-757, 2015.
- SUN, Beicheng; KARIN, Michael. Obesity, inflammation, and liver cancer. **Journal of hepatology**, v. 56, n. 3, p. 704-713, 2012.
- TANG, Bor Luen. Sirt1 and the mitochondria. **Molecules and cells**, v. 39, n. 2, p. 87, 2016.
- TANG, Youcai; CHEN, Anping. Curcumin eliminates the effect of advanced glycation end-products (AGEs) on the divergent regulation of gene expression of receptors of AGEs by interrupting leptin signaling. **Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology**, v. 94, n. 5, p. 503, 2014.
- THARAHESWARI, M. et al. Trigonelline and diosgenin attenuate ER stress, oxidative stress-mediated damage in pancreas and enhance adipose tissue PPAR γ activity in type 2 diabetic rats. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 396, n. 1-2, p. 161-174, 2014.

- TANGVARASITTICHAI, Surapon. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. **World journal of diabetes**, v. 6, n. 3, p. 456, 2015.
- TELCI, Aysegül et al. Oxidative protein damage in early stage Type 1 diabetic patients. **Diabetes research and clinical practice**, v. 50, n. 3, p. 213-223, 2000.
- TILG, Herbert; KASER, Arthur. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. **The Journal of clinical investigation**, v. 121, n. 6, p. 2126-2132, 2011.
- TIMPER, Katharina et al. IL-6 improves energy and glucose homeostasis in obesity via enhanced central IL-6 trans-signaling. **Cell reports**, v. 19, n. 2, p. 267-280, 2017.
- TOMANKOVA, Veronika et al. Altered cytochrome P450 activities and expression levels in the liver and intestines of the monosodium glutamate-induced mouse model of human obesity. **Life sciences**, v. 133, p. 15-20, 2015.
- TOWBIN, Harry et al. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 76, n. 9, p. 4350-4354, 1979.
- TOWNSEND, Kristy; TSENG, Yu-Hua. Brown adipose tissue: recent insights into development, metabolic function and therapeutic potential. **Adipocyte**, v. 1, n. 1, p. 13-24, 2012.
- TRAUNER, Michael et al. Fatty liver and lipotoxicity. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1801, n. 3, p. 299-310, 2010.
- TSUCHIYA, Hiroyuki et al. High-fat, high-fructose diet induces hepatic iron overload via a hepcidin-independent mechanism prior to the onset of liver steatosis and insulin resistance in mice. **Metabolism**, v. 62, n. 1, p. 62-69, 2013.
- URIBARRI, Jaime et al. Restriction of advanced glycation end products improves insulin resistance in human type 2 diabetes: potential role of AGER1 and SIRT1. **Diabetes care**, v. 34, n. 7, p. 1610-1616, 2011.
- VAN GAAL, Luc F. et al. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 875, 2006.
- VATTEM, Dhiraj A. et al. Enhancing health benefits of berries through phenolic antioxidant enrichment: focus on cranberry. **Asia Pacific journal of clinical nutrition**, v. 14, n. 2, p. 120, 2005.
- VILLALBA, Julian A. et al. Obesity-Induced Lipotoxicity Increases Endoplasmic Reticular (ER) Stress-Mediated Alveolar Cell Apoptosis Following Experimental Lung Injury. In: AMERICAN THORACIC SOCIETY 2015. International Conference: D96. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 189, A6339, 2014.
- VILLARD, Elise F.; GUERIN, Maryse. Reverse Cholesterol Transport in HDL Metabolism: Modulation of Structural and Functional Features of HDL Particles. In: KOMODA, T Tsugikazu. (Editor). **The HDL Handbook**. 2nd. ed. London: Academic Press, 2014. p. 65-101.
- VLASSARA, Helen et al. Protection against loss of innate defenses in adulthood by low advanced glycation end products (AGE) intake: role of the antiinflammatory AGE receptor-1. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, n. 11, p. 4483-4491, 2009.
- VLASSARA, Helen; STRIKER, Gary E. AGE restriction in diabetes mellitus: a paradigm shift. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 7, n. 9, p. 526, 2011.

WANG, Chao-Yung; LIAO, James K. A mouse model of diet-induced obesity and insulin resistance. In: WEICHHART, Thomas. (Editor). **mTOR: Methods and Protocols**. Totowa, N.J.: Humana Press, 2012. p. 421-433.

WANG, Shan et al. Curcumin promotes browning of white adipose tissue in a norepinephrine-dependent way. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 466, n. 2, p. 247-253, 2015.

WANG, Songbo et al. Resveratrol induces brown-like adipocyte formation in white fat through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) α 1. **International journal of obesity**, v. 39, n. 6, p. 967, 2015.

WANG, Yang et al. Antioxidant properties of probiotic bacteria. **Nutrients**, v. 9, n. 5, p. 521, 2017.

WANG, Huifen et al. Yogurt consumption is associated with better diet quality and metabolic profile in American men and women. **Nutrition Research**, v. 33, n. 1, p. 18-26, 2013.

WANG, Yang et al. Bacillus amyloliquefaciens SC06 alleviates the oxidative stress of IPEC-1 via modulating Nrf2/Keap1 signaling pathway and decreasing ROS production. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 101, n. 7, p. 3015-3026, 2017.

WAUTIER, Marie-Paule; GUILLAUSSÉAU, Pierre-Jean; WAUTIER, Jean-Luc. Activation of the receptor for advanced glycation end products and consequences on health. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 11, n. 4, p. 305-309, 2017.

WEISBERG, Stuart P. et al. Dietary curcumin significantly improves obesity-associated inflammation and diabetes in mouse models of diabetes. **Endocrinology**, v. 149, n. 7, p. 3549-3558, 2008.

WEST, David B. et al. Dietary obesity in nine inbred mouse strains. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v. 262, n. 6, p. R1025-R1032, 1992.

WHO (World Health Organization). Obesity and Overweight. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acesso em: 11 de julho de 2017.

WIEST, Reiner et al. Impaired hepatic removal of interleukin-6 in patients with liver cirrhosis. **Cytokine**, v. 53, n. 2, p. 178-183, 2011.

WILLIAMS, Cameron B.; GURD, Brendon J. Skeletal muscle SIRT1 and the genetics of metabolic health: therapeutic activation by pharmaceuticals and exercise. **The application of clinical genetics**, v. 5, p. 81, 2012.

WISE, Jacqui. Eating a yoghurt a day is linked to lower risk of type 2 diabetes. **BMJ**, v. 349, Article g7081, 2014.

WINZELL, Maria Sörhede; ÅHRÉN, Bo. The high-fat diet-fed mouse: a model for studying mechanisms and treatment of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 53, n. suppl 3, p. S215-S219, 2004.

WRÓBLENSKI, F.; LADUE, J. S. Serum glutamic- pyruvic transaminase in cardiac and hepatic diseases. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v.91, p.569-571, 1956.

WU, Jindao et al. Effect of curcumin on glycerol-induced acute kidney injury in rats. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 10114, 2017.

WU, Jun et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. **Cell**, v. 150, n. 2, p. 366-376, 2012.

XIE, Jianling et al. Cellular signalling of the receptor for advanced glycation end products (RAGE). **Cellular signalling**, v. 25, n. 11, p. 2185-2197, 2013.

XIE, Xiao-Yun et al. Curcumin attenuates lipolysis stimulated by tumor necrosis factor- α or isoproterenol in 3T3-L1 adipocytes. **Phytomedicine**, v. 20, n. 1, p. 3-8, 2012.

XU, Aijing et al. Interleukin-10 gene transfer into insulin-producing β cells protects against diabetes in non-obese diabetic mice. **Molecular medicine reports**, v. 12, n. 3, p. 3881-3889, 2015.

XU, Elaine et al. Targeted disruption of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 promotes diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance. **Endocrinology**, v. 150, n. 8, p. 3503-3512, 2009.

XU, Elaine et al. Temporal and tissue-specific requirements for T-lymphocyte IL-6 signalling in obesity-associated inflammation and insulin resistance. **Nature communications**, v. 8, p. 14803, 2017.

XUE, Mingzhan et al. Transcriptional control of glyoxalase 1 by Nrf2 provides a stress-responsive defence against dicarbonyl glycation. **Biochemical Journal**, v. 443, n. 1, p. 213-222, 2012.

XUE, Wanli et al. Trigonella foenum graecum seed extract protects kidney function and morphology in diabetic rats via its antioxidant activity. **Nutrition Research**, v. 31, n. 7, p. 555-562, 2011.

YACOUB, Rabi; LEE, Kyung; HE, John Cijiang. The role of SIRT1 in diabetic kidney disease. **Frontiers in endocrinology**, v. 5, p. 166, 2014.

YAMAGISHI, Sho-ichi et al. Inhibitors of advanced glycation end products (AGEs): potential utility for the treatment of cardiovascular disease. **Cardiovascular therapeutics**, v. 26, n. 1, p. 50-58, 2008.

YAMAMOTO, Isamu; HONDA, Teruko. Advanced Glycation End Products Decrease PON1 Gene Expression and Increase PAF-AH Gene Expression. **Atherosclerosis**, v. 32, Supplements, p. 106, 2018.

YANG, Zandong et al. Suppression of autoimmune diabetes by viral IL-10 gene transfer. **The Journal of Immunology**, v. 168, n. 12, p. 6479-6485, 2002.

YATURU, Subhashini. Obesity and type 2 diabetes. **Journal of Diabetes Mellitus**, v. 1, n. 04, p. 79, 2011.

YE, Jianping. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. **International journal of obesity**, v. 33, n. 1, p. 54, 2009.

YORDI, Estela Guardado et al. Antioxidant and pro-oxidant effects of polyphenolic compounds and structure-activity relationship evidence. In: **Nutrition, well-being and health**. IntechOpen, 2012. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/nutrition-well-being-and-health/antioxidant-and-prooxidant-effect-of-polyphenol-compounds-and-structure-activity-relationship-eviden>.

YOSHINARI, O.; Igarashi, K. Anti-diabetic effect of trigonelline and nicotinic acid, on KK-Ay mice. **Current Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 20, p. 2196-2202, 2010.

YOSHINARI, Orië; Takenake, Asako; Igarashi, Kiharu. Trigonelline ameliorates oxidative stress in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. **Journal of medicinal food**, v. 16, n. 1, p. 34-41, 2013.

YOSHINO, Jun et al. Nicotinamide mononucleotide, a key NAD⁺ intermediate, treats the pathophysiology of diet-and age-induced diabetes in mice. **Cell metabolism**, v. 14, n. 4, p. 528-536, 2011.

YOU, Min et al. Sirtuin 1 signaling and alcoholic fatty liver disease. **Hepatobiliary surgery and nutrition**, v. 4, n. 2, p. 88, 2015.

YUAN, Yang et al. Advanced glycation end products (AGEs) increase renal lipid accumulation: a pathogenic factor of diabetic nephropathy (DN). **Lipids in Health and Disease**, v. 16, n. 1, p. 126, 2017.

ZÁMBÓ, Veronika et al. Lipotoxicity in the liver. **World journal of hepatology**, v. 5, n. 10, p. 550, 2013.

ZAMEER, Saima et al. A review on therapeutic potentials of Trigonella foenum graecum (fenugreek) and its chemical constituents in neurological disorders: Complementary roles to its hypolipidemic, hypoglycemic, and antioxidant potential. **Nutritional neuroscience**, p. 1-7, 2017.

ZARZUELO, María José et al. SIRT1 inhibits NADPH oxidase activation and protects endothelial function in the rat aorta: implications for vascular aging. **Biochemical pharmacology**, v. 85, n. 9, p. 1288-1296, 2013.

ZHANG, Chenhong et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. **The ISME journal**, v. 4, n. 2, p. 232, 2010.

ZHANG, Dong-Fang et al. Protection effect of trigonelline on liver of rats with non-alcoholic fatty liver diseases. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 8, n. 8, p. 651-654, 2015.

ZHANG, Dong-Wei et al. Curcumin and diabetes: a systematic review. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, Article ID 636053, 16 pages, 2013.

ZHAO, Le et al. Combination treatment with quercetin and resveratrol attenuates high fat diet-induced obesity and associated inflammation in rats via the AMPK α 1/SIRT1 signaling pathway. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 14, n. 6, p. 5942-5948, 2017.

ZHAO, Jiong et al. Suppression of fatty acid synthase, differentiation and lipid accumulation in adipocytes by curcumin. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 351, n. 1-2, p. 19-28, 2011.

ZHOU, J.; Chan, L.; ZHOU, S. Trigonelline: a plant alkaloid with therapeutic potential for diabetes and central nervous system disease. **Current medicinal chemistry**, v. 19, n. 21, p. 3523-3531, 2012.

ZHOU, Jiyin et al. Experimental diabetes treated with trigonelline: effect on β cell and pancreatic oxidative parameters. **Fundamental & clinical pharmacology**, v. 27, n. 3, p. 279-287, 2013.

ZHANG, Min et al. Protective benefits of AMP-activated protein kinase in hepatic ischemia-reperfusion injury. **American journal of translational research**, v. 9, n. 3, p. 823, 2017.

ZHU, Yan et al. Interleukin-10 inhibits neuroinflammation-mediated apoptosis of ventral mesencephalic neurons via JAK-STAT3 pathway. **International immunopharmacology**, v. 50, p. 353-360, 2017.

ZILIN, Sun et al. The determination of AGE-peptides by flow injection assay, a practical marker of diabetic nephropathy. **Clinica chimica acta**, v. 313, n. 1, p. 69-75, 2001.

ZORDOKY, Beshay NM et al. AMPK-dependent inhibitory phosphorylation of ACC is not essential for maintaining myocardial fatty acid oxidation. **Circulation research**, v. 115, n. 5, p. 518-524, 2014.