

Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. Vol. 13 (8)

August 2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.36560/13820201047>

Article link

<http://sea.ufr.edu.br/index.php?journal=SEA&page=article&op=view&path%5B%5D=1047&path%5B%5D=pdf>

Included in DOAJ, AGRIS, Latindex, Journal TOCs, CORE, Discoursio Open Science, Science Gate, GFAR, CIARDRING, Academic Journals Database and NTHRYS Technologies, Portal de Periódicos CAPES.



Compostos polifenólicos na perda de gordura corporal

Polyphenolic compounds in the loss of body fat

C. E. Abra² & J. R. Assis^{12*}

¹Universidade Federal de Mato Grosso - Campus Cuiabá

²Centro Universitário de Sinop

* Author for correspondence: assis-jr@outlook.com

Resumo. A obesidade é resultado do desequilíbrio energético causado pelo excesso de ingestão calórica em relação à demanda energética. Funções metabólicas e o comportamento da gordura levaram à classificação dos depósitos de tecido adiposo em três tipos, o branco, marrom e bege. Tecido adiposo branco (TAB) e tecido adiposo marrom (TAM) têm funções distintas, armazenando de gordura como fonte energética e gastando gordura na produção de calor, respectivamente. Porém, adipócitos marrons podem surgir em TAB por um processo chamado de escurecimento do TAB, formando-se o tecido adiposo bege. Pesquisas sugerem que os polifenóis, desempenham papel vital na prevenção e gerenciamento da obesidade e suas comorbidades. Neste contexto, objetivou-se realizar uma revisão de literatura sobre o uso dos principais polifenóis com ação antiobesidade tanto quanto os mecanismos pelos quais realizam efeitos. Os principais polifenóis antiobesidade são as catequinas, resveratrol, quercetina, berberina, curcumina, timol, crisina, magnolol, honokiol, capsaicina e capsainóides. E os mecanismos de seus efeitos está ligada a transcrição gênica (PGC-1 α , a PRDM16 e a UPC1) para a modificação do TAB em tecido adiposo bege que se assemelha morfofisiologicamente com o TAM, favorecendo a queima de gordura pela β -oxidação dos ácidos graxos, se traduzindo em potencial uso para redução quanto para a prevenção do acúmulo de gordura corporal. Portanto, está fortemente evidenciada a ação destes polifenóis para a perda e redução no acúmulo da gordura corporal. Futuros estudos devem ser direcionados para o uso dos polifenóis em humanos, para que possa estipular doses adequadas para o uso antiobesidade.

Palavras-chave: Fotoquímicos; Obesidade, Tecido adiposo bege, Termogênese

Abstract. Obesity is a result of energy imbalance caused by excess caloric intake in relation to energy demand. Metabolic functions and fat behavior led to the classification of adipose tissue deposits into three types, white, brown and beige. White adipose tissue (BAT) and brown adipose tissue (WAT) have distinct functions, expending fat on heat production and storing fat as an energy source, respectively. However, brown adipocytes can appear in WAT by a process called WAT darkening, forming the beige adipose tissue. Research suggests that polyphenols play a vital role in preventing and managing obesity and its comorbidities. In this context, we aimed to perform a literature review on the use of the main antiobesity polyphenols as well as the mechanisms by which they perform effects. The main antiobesity polyphenols are catechins, resveratrol, quercetin, berberine, curcumin, thymol, chrysin, magnolol, honokiol, capsaicin and capsainoids. And the mechanisms of its effects are linked to gene transcription (PGC-1 α , PRDM16 and UPC1) for the modification of WAT in beige adipose tissue that resembles morphophysiological with BAT, favoring fat burning by β -oxidation of fatty acids, translating into potential use for reduction and prevention of body fat accumulation. Therefore, the action of these polyphenols for the loss and reduction in body fat accumulation is strongly evidenced. Future studies should be directed to the use of polyphenols in humans, so that they can stipulate adequate doses for antiobesity use.

Keywords: Photochemicals, Obesity, Brown adipose tissue, Thermogenesis

Introdução

Nas populações ocidentais, a obesidade, especialmente a obesidade visceral, é considerada um dos principais contribuintes para as síndromes metabólicas, incluindo diabetes tipo 2, doenças cardíacas, hipertensão, várias formas de câncer e numerosos resultados adversos à saúde. Com base

no Índice de Massa Corporal (IMC) (em kg /m²) >30 como indicador de obesidade entre os seres humanos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que aproximadamente 13% da população adulta mundial é atualmente obesa, tornando essa condição e suas complicações uma das mais importantes preocupações globais de saúde pública

e doenças evitáveis (TSAI et al., 2011; SALTIEL et al., 2016).

A obesidade resulta do desequilíbrio energético causado pelo excesso de ingestão calórica, em relação à demanda de energia. Várias investigações têm sido focadas em fatores etiológicos e estratégias para controlar o peso corporal, diminuindo a ingestão calórica e a absorção de alimentos (SALTIEL et al., 2016). A regulação do corpo e do peso depende do equilíbrio rigidamente controlado entre a energia consumo e o gasto de energia (HILL et al., 2012). Portanto, estratégias destinadas a aumentar o gasto energético e a saúde metabólica adequada continuam sendo uma força motriz e uma intervenção alternativa no gerenciamento da perda de peso (SILVESTER et al., 2019).

As funções metabólicas e o comportamento da gordura levaram à classificação dos depósitos de tecido adiposo em três tipos, o branco, marrom e bege, dependendo de suas origens distintas, distribuições anatômicas e funções metabólicas (CHU et al., 2017). O tecido adiposo branco (TAB) e tecido adiposo marrom (TAM) têm funções essencialmente antagônicas, com gordura marrom que pode gastar energia e a gordura branca armazenando (LOWELL et al., 1997; SCHERER et al., 2006). Os adipócitos marrons podem ocorrer após estimulação da termogênese em locais anatômicos específicos, como por exemplo, no próprio TAB. Esse processo é chamado de "escurecimento" do TAB e os adipócitos parecidos com o marrom que aparecem no TAB são chamados de "bege" (TIRABY et al., 2003; BAUTERS et al., 2017).

Evidências mostram que a síndrome metabólica é causada, em parte, por papéis diferenciais do TAB e TAM. O TAM é especializada para dissipar grandes quantidades de energia armazenada como calor através da ativação da proteína desacopladora específica da gordura marrom 1 (UCP1), que tem a capacidade de desacoplar a produção de Adenosina Trifosfato de adenosina (ATP) de respiração mitocondrial e permitir a reentrada de prótons na matriz (NEDERGAARD et al., 2014). Dada à importância fisiológica da TAM em modelos animais e humanos, esforços significativos foram feitos na identificação de estratégias que expandem o tecido dissipador de energia como possível abordagem terapêutica para o tratamento da obesidade e complicações afins. A interrupção da homeostase TAM ocorre com a idade e com o aumento do peso corporal. Por outro lado, os adipócitos bege do TAB são induzidos por exposição ao frio ou sinalização β -adrenérgica (HIMMS-HAGEN et al., 2000; DURING et al., 2015) e pode induzir a expressão de UCP1 (NEDERGAARD et al. 2010; LO et al., 2013;). Adipócitos induzíveis em bege em TAB compartilham características especializadas do TAM, incluindo adipócitos multiloculares, altos conteúdo de mitocôndrias e expressão de UCP1,

que permite maior dissipação de energia semelhante ao TAM (LONG et al., 2014; ROSEN et al., 2014).

Há estimulação farmacológica do TAM ou indução de adipócitos bege em TAB em seres humanos são consideradas poderosas estratégias terapêuticas contra doenças metabólicas (POEKES et al., 2015; KIEFER et al., 2017). A combustão de energia através da ativação de TAM e escurecimento de TAB pode ser um alvo promissor para combater a obesidade. Adicionalmente, recentes estudos demonstraram que humanos adultos possuem metabolicamente TAM ativo (NEDERGAARD et al., 2007; VAN MARKEN LICHTENBELT et al., 2009).

Muita atenção tem sido focada em aspectos farmacológicos e nutricionais, estratégias em modelos animais contra a obesidade, facilitando a estimulação de biogênese marrom e bege (FISHER et al., 2012; MELE et al., 2017). Atualmente existe uma grande demanda em tratamentos antiobesidade envolvendo fatores farmacológicos e nutricionais que promovam o escurecimento do TAB (MONTANARI et al., 2017; JEREMIC et al., 2017).

Vários agentes nutricionais que promovem o escurecimento do tecido adiposo branco foram relatados para promover termogênese e proteção contra obesidade (GONZALEZ-CASTEJON et al., 2011; AZHAR et al., 2016). A literatura sugere que os constituintes derivados de alimentos, particularmente, os polifenóis, desempenham um papel vital na prevenção e gerenciamento da obesidade e suas comorbidades (CHERNIACK et al., 2011; AMIOT et al., 2016).

Os polifenóis constituem uma das famílias mais numerosas e onipresentes de metabólitos vegetais e é parte integrante das dietas humanas e animais, desde simples moléculas fenólicas a compostos altamente polimerizados com pesos superiores a 30.000 Da. A ocorrência desse complexo grupo de substâncias em alimentos vegetais é extremamente variável. Curiosamente, os polifenóis, que são micronutrientes abundantes em nossa dieta que são atribuídos a algumas atividades antiobesidade e antidiabéticas, têm sido associados a benefícios efeitos sobre a saúde metabólica (CHERNIACK et al., 2011; AMIOT et al., 2016).

Dessa forma, objetivou-se realizar uma revisão de literatura de sobre o uso dos principais polifenóis na perda de gordura corporal tanto quanto os mecanismos pelos quais realizam os efeitos.

Contextualização e Análise

Polifenóis alimentares no metabolismo do tecido adiposo

Flavan-3-ols

Um profundo conhecimento e compreensão sobre a dieta, a recomendação de flavan-3-ols sugere esses agentes biologicamente ativos como as bebidas polifenólicas mais consumidas nas dietas ocidentais (ZANOTTI et al., 2015). Chá verde,

nozes, vinho tinto, frutas vermelhas e chocolate amargo, que contêm oligômeros de flavan-3-ol (proantocianidinas) e suas formas monoméricas (catequinas), são uma fonte significativa de flavan-3-ols. Além disso, as sementes de uva são ricas em flavan-3-ols oligoméricos (DEL RIO et al., 2013).

A ingestão de alimentos ricos em flavan-3-ols é reconhecida como um dos principais fatores preventivos na síndrome metabólica (WOLFRAM et al., 2006; SHRIME et al., 2011). Por exemplo, há acumulando evidências em roedores *in vivo* e em humanos que o consumo de Flavan-3-ol resulta na modulação da energia (DULLOO et al. 1999; SERRANO et al., 2017). Curiosamente, ambos crônicos (25 ou 50 mg/kg peso corporal por 21 dias) (PAJUELO et al., 2012) e agudo (250 mg/kg de peso corporal) (PAJUELO et al., 2011), a suplementação de extrato de proantocianina de semente de uva em ratos machos promoveu atividade do TAM aprimorada. Outro estudo revelou um efeito direto de flavan-3-ols no TAM em camundongos submetidos à alimentação crônica com cacau procianidinas, contribuíram para o aumento da expressão de UCP1 (YAMASHITA et al., 2012; OSAKABE et al., 2014). Uma dose única de (10 mg/kg de peso corporal) do mesmo cacau amplia o gasto energético e a expressão gênica aumenta de UCP1 é co-ativador gama 1-alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissomo (Pgc1 α) no TAM (KAMIO et al., 2016). Além disso, o pré-tratamento com os bloqueadores dos receptores β 2- β 3-adrenérgicos (β -RA) interromperam esses efeitos, indicando efeito direto de flavan-3-ols no sistema nervoso simpático (SNS).

Catequinas de chá verde

O chá verde é uma bebida amplamente consumida e é extraída das folhas da *Camellia sinensis*, produzido a partir das folhas frescas, contém altos níveis de monômeros de Flavan-3-ol. O chá verde contém ingredientes constituintes como epigalocatequina e flavan-3-ols 3-O-galililados (DEL RIO et al., 2013). Um estudo realizado com ratos machos obesos recebeu o chá verde por cerca de 2 semanas e apresentaram diminuição do ganho de gordura corporal, bem como, aumento do gasto energético e do conteúdo de proteínas do TAM (CHOO et al., 2003). Por outro lado, esses efeitos foram abolidos pela administração simultânea de propranolol (antagonista do β -RA), implicando a ativação do SNS (CHOO et al., 2003; KAMIO et al., 2016).

Durante a fermentação das folhas de chá verde, os flavan-3-ols são oxidados, promovendo acúmulo de teaflavinas e thearubigins, que são os principais componentes encontrados em altas concentrações nos chás fermentados (DEL RIO et al., 2004; DEL RIO et al., 2013). Verificou-se que o consumo de chá oolong, pu-erh e particularmente preto, reduz a adiposidade e promove o escurecimento do TAB mesentérico em camundongos, e esses efeitos foram

acompanhados pelo aumento da fosforilação da proteína quinase AMPativada (AMPK) (YAMASHITA et al., 2014). No experimento de Kudo et al. (2015), demonstraram um aumento no gasto de energia em camundongos após uma dose oral única de teaflavina, que foi associada ao aumento da expressão gênica de UCP1 e PGC-1 α no TAB. Além disso, vários relatórios de intervenção clínica revelaram um impacto positivo do chá verde no controle do peso corporal (NAGAO et al., 2005; BASU et al., 2010).

Resveratrol

A raiz lenhosa da planta daninha nociva *Polygonum cuspidatum* contém altas concentrações de um composto polifenólico natural, o resveratrol (3,5,49-trihidroxiestilbeno), também encontrado em quantidades vestigiais em alimentos dietéticos, incluindo repolho roxo, espinafre, frutas, vinho tinto, uva e amendoim. O interesse na bioatividade do resveratrol aumentou muito nas últimas duas décadas, apesar de estar presente nos alimentos em concentrações muito baixas em relação a outros polifenóis (DEL RIO et al., 2013).

Estudos em roedores mostraram que o resveratrol pode exercer efeitos positivos na tolerância à glicose, suprimindo os efeitos da disfunção metabólica, incluindo diabetes e obesidade (BAUR et al., 2006; BHATT et al., 2012). Além disso, estudos em animais indicaram o papel do resveratrol na indução da biogênese e atividade mitocondrial no fígado (BAUR et al., 2006) e no músculo (LAGOUGE et al., 2006; UM et al., 2010; PRICE et al., 2012). Esses estudos sugerem a capacidade inerente do resveratrol de ativar o eixo AMPK-SIRT1-PGC-1 α (BAUR et al., 2006; LAGOUGE et al., 2006; TIMMERS et al., 2011; PRICE et al., 2012).

Como AMPK, SIRT1 e PGC-1 α desempenham papéis importantes na fisiologia do tecido adiposo (VAN et al., 2015), o resveratrol também pode afetar a composição corporal e o gasto energético. Foi relatado que a administração de altas doses de resveratrol (400 mg/kg de peso corporal) induz a perda de peso em camundongos alimentados com dieta hiperlipídica (LAGOUGE et al., 2006; UM et al., 2010), o que é acompanhado por reduções nos pesos de órgãos, de gordura visceral e menores adipócitos em TAB epididimal (LAGOUGE et al., 2006).

Outros estudos sugeriram que camundongos (400 mg/kg de peso corporal) por 8 semanas e ratos Sprague-Dawley (30 mg/kg de peso corporal por 8 semanas) tratados com resveratrol exercem efeitos positivos no metabolismo do TAM, evidenciado pelo aumento acentuado da expressão gênica de UCP1 e SIRT1 em TAM (ANDRADE et al., 2014; ALBERDI et al., 2014).

Toda via, também foi relatado que o resveratrol induz o escurecimento da TAB *in vivo* (UM et al., 2010; WANG et al., 2015) e *in vitro*

(MERCADER et al., 2011; WANG et al., 2015), com a aquisição de características TAM ou fenótipo bege, que depende da fosforilação da AMPK (UM et al., 2010; WANG et al., 2015). Isso sugere que, após a ingestão de resveratrol, a formação de adipócitos bege em TAB pode contribuir para o aumento no gasto de energia (SILVESTER et al., 2019).

Capsaicina e capsinóides

A capsaicina e seus capsinóides análogos não pungentes compreendem uma classe de ingredientes alimentares que ativam o TAM. A capsaicina é considerada o principal componente picante em pimentas vermelhas (YONESHIO et al., 2013). O laboratório conduziu os estudos proteômicos, de tecidos adiposos brancos de obesos tratados com capsaicina em camundongos, que mostraram que as proteínas relacionadas à termogênese e ao metabolismo lipídico estavam marcadamente alteradas e que o consumo de capsaicina poderia servir como um fitoquímico eficaz para proteção contra a obesidade (JOO et al., 2010).

O gasto energético aprimorado, a termogênese e a oxidação de gordura em pequenos roedores e humanos foram demonstrados pela administração da capsaicina e capsinóides em altas doses (LUDY et al., 2012; YONESHIO et al., 2013). Foi demonstrado que a ingestão oral de doses únicas de capsinóides exerce um efeito agudo no gasto energético em relação à função TAM em humanos, medidos pela atividade de absorção de glicose induzida pelo frio da 18F2-desoxiglucose (YONESHIO et al., 2012). Quando comparado ao grupo negativo TAM, o grupo positivo para os TAM apresentou um aumento do gasto energético pela administração de capsinóides (YONESHIO et al., 2012). Além disso, 6 semanas de tratamento de capsinóides promoveram aumento da atividade TAM e redução de massa gorda quando exposto ao frio, mesmo em indivíduos com baixa atividade TAM (YONESHIO et al., 2013).

Ao contrário de indivíduos humanos com gordura marrom metabolicamente ativa, uma única administração oral de 9 mg de capsinóides isolada foi insuficiente para aumentar o gasto de energia em adultos humanos que possuem quantidades inferiores à média de TAM ativo (YONESHIO et al., 2013). Para elucidar esse contexto, Yoneshio et al., 2013, investigou os efeitos dos capsinóides no recrutamento/ativação TAM e o gasto energético no corpo inteiro em humanos com diminuição ou indetectável atividade do TAM (YONESHIO et al., 2013). O gasto de energia em repouso a 27 °C permaneceu essencialmente inalterado antes das 6 semanas, porém após as 6 semanas da suplementação de capsinóides, o gasto energético de todo o corpo em seres humanos expostos agudamente ao frio (2 h/dia a 17 °C por 6 semanas) foi significativamente elevada somente após o uso de capsinóide na administração (YONESHIO et

al., 2013). Embora a incidência de TAM metabolicamente ativo em adultos humanos é indetectavelmente baixo em temperaturas quentes, o funcionamento do TAM é declaradamente detectável em níveis aumentados, em resposta a exposição ao frio (SAITO et al., 2009). A exposição a temperaturas baixas é necessária para ativação termogênica induzida por capsinóides em humanos, porque a ingestão de capsinóides potencializa sinergicamente a capacidade de recrutar TAM ativo, aumentando assim o gasto de energia em conjunto com aclimação ao frio leve, mesmo em indivíduos com baixa ou atividade indetectável de TAM (YONESHIO et al., 2013). Portanto, uma combinação de dois diferentes estímulos (capsinóides e exposição ao frio), podem produzir uma resposta termogênica aditiva no TAM. Isso, também sugere que a ingestão prolongada de capsinóides pode imitar os efeitos crônicos da exposição ao frio, na contribuição da ativação do TAM e capacidade termogênica para o aumento de gasto de energia (YONESHIO et al., 2013).

No entanto, os efeitos termogênicos da capsaicina e capsinóides que ocorrem não apenas no TAM, mas, também no recrutamento de adipócitos bege em pequenos animais foram bem documentados. Um estudo recente mostrou camundongos obesos tratados com exposição ao frio leve e capsinóides levou ao recrutamento de adipócitos bege em TAB inguinal e protegido contra obesidade induzida por dieta (OHYAMA et al., 2016). O modo de ação dos efeitos estimuladores dos capsinóides na atividade TAM e no escurecimento do TAB subcutâneo foi relatado. Notavelmente estudos com modelos animais de obesidade demonstraram que os capsinóides exercem seu mecanismo de ação ativando seletivamente os canais potenciais do receptor transitório vanilóide 1 (TRPV1) (ONO et al., 2011; OHYAMA et al., 2016). Além de serem expressos em neurônios sensoriais, os canais TRPV1 são expressos em TAM e TAB, provavelmente também permitindo ações diretas em adipócitos marrons/bege (BISHNOI et al. 2013). O efeito da amplificação de canais TRPV1 pelo tratamento com capsinóides eventualmente resulta na ativação dos nervos aferentes vagais que se projetam no hipotálamo ventromedial (OHYAMA et al., 2016), que é especialmente conhecido por regular a mediação da termogênese do TAM e escurecimento do TAB através da estimulação de SNS e secreção de catecolaminas nos tecidos adiposos (PERKINS et al., 1981; ONO et al., 2011; OHYAMA et al., 2016).

Os mecanismos pelos quais os capsinóides induzem a atividade do TAM envolvem a ativação de receptores β -adrenérgicos, pois, as alterações induzidas pela capsaicina no metabolismo energético foram especificamente atenuadas pelos bloqueadores β -adrenérgicos. De acordo com o conceito acima mencionado, existem observações de que os capsinóides poderiam exercer

mecanismos de SNS ativação e secreção de catecolaminas por efeitos beta-adrenérgicos agonísticos diretos e efeitos beta-adrenérgicos indiretos (KAWADA et al., 1986).

A ativação de TRPV1 pela capsaicina está associada à produção de catecolaminas ou desacetilação mediada por mediado por sirtuin 1 (SIRT) da interação contendo PPARG-PR que contém domínio 16 (PRDM16) (BASKARAN et al., 2016). Embora seja sabido que o SNS é crítico para estimular a termogênese em TAM, é provável que a ativação farmacológica do TAM seja possível e não foi comprovadamente eficaz em humanos, no entanto, altas doses são necessárias (VOSSSELMAN et al., 2013). Estudos em humanos sugeriram que uma desvantagem de altos níveis de drogas simpatomiméticas (por exemplo, isoprenalina e efedrina) é o aumento do risco de efeitos cardiovasculares adversos causados por medicamentos agonistas adrenérgicos (CAREY et al., 2013).

Foram levantadas preocupações de segurança com relação ao uso em longo prazo de ingredientes alimentares que podem modular o SNS para fins de ativação do TAM e perda de peso em humanos. Um estudo clínico recente demonstra que os capsinóides são uma alternativa razoável para a ativação simpática do TAM que resulta no aumento do gasto energético e possivelmente a perda de peso em humanos sem efeitos colaterais fisiológicos indesejados (YONESHIRO et al., 2012).

Além dos capsinóides, existem outros ingredientes alimentares que causam indução de proteínas potenciais de receptores transitórios e termogênese em TAM. Por exemplo, o mentol, é um composto de resfriamento e seu sabor é de hortelã, e isotiocianatos de alilo e isotiocianatos de benzilo, que são constituintes pungentes de *wasabi* (rábano japonês) e mostarda, atuam nas proteínas potenciais de receptores transitórios para sua ativação (YONESHIRO et al., 2013).

Curcumina

A curcumina é um flavonóide polifenólico de ocorrência natural encontrado na cúrcuma, um tempero popular na culinária do sul da Ásia, é uma das ervas medicinais mais bem estudadas e os efeitos antiobesidade da curcumina foram bem documentados (ALAPPAT et al., 2010).

Notavelmente, um estudo controlado randomizado revelou que a tolerância e eficácia do consumo de uma forma biodisponível de curcumina por indivíduos humanos com excesso de peso por 30 dias resultaram em perda de peso durante uma dieta de 30 dias e uma intervenção no estilo de vida. Os resultados deste estudo revelaram que a ingestão de curcumina era tolerável e levou à perda de peso, bem como à diminuição da massa gorda e da circunferência da cintura e do quadril (DI PIERRO et al., 2015).

Em estudo, a estimulação do fenótipo bege em células 3T3-L1 (células adipócitas) e os

adipócitos brancos primários de ratos por curcumina foram elucidados. Foi demonstrado que a curcumina regula positivamente os marcadores como UCP1, PGC1- α e PRDM16, bem como reduz lipídios nessas células através de um mecanismo que envolve a ativação da AMPK (LONE et al., 2016). Consistentemente, alterações proteômicas em adipócitos brancos cultivados isolados de TAM inguinal de ratos quando submetidas a tratamento com curcumina mostraram que a lipase sensível a hormônios estava intimamente correlacionada com marcadores específicos de marrom (KIM et al., 2016).

No entanto, em um estudo foi demonstrado que a administração intragástrica da curcumina resultou no aprimoramento da expressão termogênica de vários genes e o conteúdo mitocondrial em TAB inguinal (WANG et al., 2015). Porém, os efeitos da curcumina na gordura marrom ainda não foram investigados. O tratamento com curcumina, especialmente em roedores, demonstrou estimular o escurecimento de TAM através da biogênese mitocondrial e ativação β 3-adrenérgica. Embora não tenha havido relatos indicando o potencial de escurecimento da curcumina em humanos. É de grande interesse confirmar o efeito de escurecimento do TAB por curcumina em ensaios e com humanos (SILVESTER et al., 2019).

Timol

O timol (5-metil-2-isopropilfenol), um monoterpene natural constituinte polifenólico do óleo essencial encontrado em numerosas substâncias aromáticas de plantas como as espécies do tomilho (BASCH et al., 2004), também é um biocida conhecido por ter atividade antimicrobiana eficaz quando administrado sozinho ou em combinação com outros biocidas como o carvacrol (WALSH et al., 2003; FALCONE et al., 2005).

Timol há muito tempo é utilizado como aditivo alimentar, não só para melhorar o sabor, fornece um aroma característico e como conservante, mas também como remédio popular (DHANESHWAR et al., 2013). Foi demonstrado que o timol estimula o desenvolvimento de adipócitos ou escurecimento das células 3T3-L1. O mecanismo de indução termogênica por suplementação com timol resulta em lipólise, além de lipogênese reduzida, oxidação de gordura e termogênese, e é fortemente regulado pela estimulação de β 3-RA, AMPK, proteína quinase A e a sinalização da proteína quinase ativada por mitogênio p38 (MAPK) sugerindo que o timol pode servir como um β 3-simpatomimético, bem como um aditivo alimentar terapêutico que poderia neutralizar a obesidade (CHOI et al., 2017).

Crisina

A crisina (5,7-di-hidroxi-flavona) é um polifenol natural da dieta, sendo um flavonóide encontrados em flores, favos de mel e espécies de

cogumelos (DE ROSA et al., 1983; ANANDHI et al., 2013) que possui diversas atividades biológicas e farmacológicas, como anticâncer, antidiabetes, antioxidação, antiinflamação, atividades antipidêmicas, anticolesterolêmicas e hepatoprotetoras, além de efeitos protetores contra osteogênese e complicações vasculares e renais (ALI et al., 2015; KASALA et al., 2015), entre outros efeitos as potenciais propriedades de escurecimento dos adipócitos brancos da crisina ganharam atenção devido à sua capacidade de melhorar a lipólise, bem como atenuar lipogênese, oxidação de gordura e termogênese em adipócitos 3T3-L1 tratados com crisina durante o tratamento antiobesidade (CHOI et al., 2016).

Magnolol

O magnolol é um extrato de componente polifenólico bioativo de casca da magnólia (*Magnolia officinalis*), comumente encontrada em vários países. Magnolol é utilizado como medicamento complementar para o tratamento de distúrbios associados ao movimento intestinal, bem como tosse, dor, ansiedade e doenças cardiovasculares (WANG et al., 1992; SEO et al., 2011). Demonstrou-se que o magnolol tem efeitos anti-inflamatórios contra o diabetes e reduz o acúmulo de lipídios em animais obesos (KIM et al., 2013; ZHAO et al., 2016). Outros efeitos biológicos do magnolol incluem efeitos antitrombóticos, atividade antioxidante e função relaxante muscular (TENG et al., 1990; LO et al., 1994). Em particular, o tratamento de camundongos obesos com magnolol levou a uma redução significativa do peso corporal, tamanho reduzido de adipócitos e proteção contra insulina resistência (ZHANG et al., 2014). O magnolol estimulou o escurecimento em adipócitos brancos 3T3-L1 e adipócitos marrons HIB1B ativados. O mecanismo de indução termogênica pelo tratamento com magnolol resulta em lipólise juntamente com lipogênese reduzida, aumento da oxidação gordurosa e termogênese por meio da ativação da AMPK, vias receptoras ativadas por proliferador de peroxissomo (PPAR γ) e vias de PKA, além da supressão do estresse oxidativo, sugerindo que o magnolol oferece benefícios terapêuticos contra a obesidade (PARRAY et al., 2018).

Honokiol

O honokiol é isolado da casca da Magnólia, é um componente de chás de ervas asiáticas que é amplamente usado como um tradicional medicamento para tratamento de trombose (HAMASAKI et al., 1996), bem como para reprimir a ativação de apoptose (ARORA et al., 2011; XU et al., 2011), diferenciação de adipócitos (CHOI et al., 2011) e angiogênese (ZHU et al., 2011). Além disso, o honokiol promove antimicrobianos (HO et al., 2001), efeitos antitumorais (FRIED et al., 2009; CHO et al., 2015), antioxidantes (ZHAO et al., 2011) e anti-inflamatórios (FRIED et al., 2009; CHO

et al., 2015) e tem funções neuroprotetoras, cardiovasculares e ansiolíticas (HOI et al., 2010; PILLAI et al., 2015). Em particular, o tratamento com honokiol protege contra a obesidade induzida pela dieta e melhora a sensibilidade à insulina e o metabolismo lipídico (KIM et al., 2013).

Foi demonstrado que a honokiol estimula o escurecimento dos adipócitos brancos 3T3-L1 e ativa os adipócitos marrons HIB1B. Além disso, a termogênese nas células 3T3-L1 foi induzida por lipólise juntamente com redução da lipogênese e aumento da oxidação de gordura mediada pela ativação de quinase regulada por sinal extracelular (ERK) e indução de apoptose, juntamente com níveis reduzidos de espécies reativas de oxigênio, bem como ativação de adipócitos marrons combinada com inibição da apoptose, sugerindo que o honokiol fornece potencial terapêutico contra a obesidade (LONE et al., 2017).

Quercetina

A quercetina (3,3', 4', 5,7-penta-hidroxi-favona), que é outro polifenólico e flavonóide, é encontrado em altos níveis em cebola, brócolis, maçã, frutas, aspargos e vegetais folhosos. Foi demonstrado que a quercetina tem efeitos benéficos à antiobesidade, bem como efeitos favoráveis no sistema cardiovascular e lipídico (PEREZ-VIZCAINO et al., 2010).

Em um estudo com camundongos obesos induzidos por dieta rica em gordura tratados com a quercetina, foi demonstrado proteção contra a obesidade induzida pela dieta através do aumento do gasto energético e da redução da inflamação (STEWART et al., 2008). Outros relatos têm se concentrado nos efeitos protetores da ingestão de quercetina em camundongos alimentados com dietas ricas em gordura, resultando em perda de peso e redução de triglicerídeos e níveis plasmáticos de colesterol devido a características metabólicas aprimoradas (JUNG et al., 2013). Também se demonstrou que a quercetina faz com que camundongos obesos se recuperem de um estado dislipidêmico e de condições metabólicas (RIVERA et al., 2008). O tratamento de adipócitos brancos maduros com extrato rico em quercetina levou à adipogênese atenuada, bem como à redução do acúmulo de lipídios e apoptose (MOON et al., 2013).

Toda via, experimento com ratos alimentados com uma dieta enriquecida com quercetina demonstraram ter aumentado a expressão de UCP1 e termogênese (DONG et al., 2014). Este estudo também mostrou que a quercetina funciona através de um mecanismo mediado por AMPK/SIRT1. Como o SIRT1 e o AMPK desempenham um papel bem estabelecido no gasto de energia (CANTO et al., 2009), é possível que a quercetina tenha a capacidade de estimular o escurecimento do TAB. Adicionalmente, foi relatado que a quercetina desempenha um papel na remodelação de adipócitos brancos em

adipócitos do tipo marrom (LEE et al., 2017). Embora estudos celulares e animais forneçam mais descobertas quanto aos efeitos da quercetina na adiposidade e obesidade, é necessária mais uma investigação para fornecer fortes evidências dos efeitos diretos da quercetina na modificação de adipócitos brancos (SILVESTER et al., 2019).

Berberina

A berberina é um composto polifenólico e um alcalóide vegetal derivado de várias ervas, como as plantas medicinais *Coptis chinensis* (goldthread chinês) e *Hydrastis canadensis* (goldenseal), protege os roedores contra o ganho de peso e o acúmulo de gordura (ZHANG et al., 2014).

O tratamento com berberina também leva a uma redução de ganho de peso em ratos tratados com olanzapina (HU et al., 2014) e camundongos com receptores de leptina (ZHANG et al., 2014). Em camundongos diabéticos induzidos geneticamente, a berberina diminuiu o ganho de peso e o acúmulo de lipídios, indicando que regula a mobilização de gordura e confere efeitos antiobesidade (ZHANG et al., 2014).

Todavia, a berberina demonstrou regular a termogênese adaptativa. A administração de berberina aumentou o gasto energético de todo corpo em camundongos, sugerindo que o tratamento com berberina exerce o metabolismo do combustível energético via oxidação de ácidos graxos. Além disso, a berberina afetou o TAM através de reduções no acúmulo de lipídios e aumento do conteúdo mitocondrial, marcadores termogênicos (PGC1- α , CIDEA e UCP1) e atividade do TAM, bem como uma melhor tolerância ao frio (ZHANG et al., 2014). A berberina não apenas induziu a atividade TAM, mas também fez a estimulação do escurecimento de TAB. Além disso, a berberina avivou marcadamente o fenótipo do adipócito semelhante ao marrom em branco inguinal, mas não epididimal no tecido adiposo em ratos. Em particular, a expressão de UCP1 e outros marcadores termogênicos, assim como a biogênese mitocondrial, aumentou no TAB inguinal dos camundongos tratados berberina. Os mecanismos envolvidos na estimulação da termogênese pela administração de berberina são desconhecidos, mas a ativação de AMPK e PGC1- α foi é hipotetizado por estar envolvido (ZHANG et al., 2014).

Mecanismos moleculares no escurecimento do tecido adiposo branco

Mudanças na dieta e no estilo de vida sedentário são especialmente importantes para prevenção e controle da obesidade. Um crescente corpo de evidências sugere o papel da dieta no controle de peso. Embora a restrição calórica seja a intervenção mais conhecida para reduzir a obesidade, componentes alimentares bioativos ou funcionais, como os polifenóis, possuem potenciais efeitos antiobesidade (WANG et al., 2014).

O tecido adiposo marrom desempenha um papel central no metabolismo energético de todo o corpo, e atingir o TAM é uma maneira atraente de promover a perda de peso e melhorar a saúde metabólica em seres humanos (CHONDRONIKOLA et al., 2014; POEKES et al., 2015).

Os efeitos de alguns ou da maioria dos polifenóis na indução de adipócitos bege, em TAB parecem ser mediados exclusivamente pelos receptores da membrana adrenérgica (Figura 1), especialmente os β 3-ARs são mais predominantes nos adipócitos brancos e marrons, resultando na estimulação da lipólise, atividade da UCP1 e produção de calor (SILVESTER et al., 2019).

Os mecanismos propostos dos polifenóis na termogênese, metabolismo lipídico e biogênese mitocondrial são os seguintes (Figura 1): (a) A ativação seletiva de β 3-AR resulta na estimulação da lipólise e termogênese. Assim, o aprimoramento do fenótipo de adipócito branco para marrom no TAB. (b) A PKA é subsequentemente induzida, o que leva a lipólise aumentada via estimulação da lipase sensível a hormônios (HSL), uma enzima substituta para lipólise. (c) Como resultado, a estimulação da lipólise mediada por PKA e HSL leva a aumentos de ácidos graxos, reentrada mitocondrial dependente de UCP1 de prótons e desacoplamento da respiração mitocondrial da produção de ATP. (d) A ação estimuladora do receptor adrenérgico β 3 no LKB1 ou em sua quinase AMPK leva à ativação da β -oxidação e ao acúmulo lipídico reduzido. (e) A ativação completa de ligantes de PPAR, incluindo PPAR α e PPAR γ , é necessário para estimular o escurecimento da gordura branca subcutânea (Figura 2; FUKUI et al., 2000; WILSON-FRITCH et al., 2004). Em particular, o PPAR α atua diretamente como o principal regulador transcricional da transcrição do gene PGC1 α que está envolvido no escurecimento do TAB (SEALE et al., 2007; RACHID et al., 2018). A indução do ligante PPAR γ é um pré-requisito para a ativação evocada pela sinalização do receptor β -adrenérgico dos adipócitos marrons (LASAR et al., 2018), além de estimular a formação de adipócitos bege no tecido adiposo branco (PETROVIC et al., 2010). (f) A coordenação de todos esses processos resulta em maior capacidade termogênica e biogênese mitocondrial, levando ao escurecimento dos adipócitos 3T3-L1. (g) Além disso, a ativação de p38 MAPK, um alvo a jusante da via de sinalização β 3-adrenérgica/PKA, bem como um alvo para PGC-1 α , estimula o escurecimento dos adipócitos brancos (SILVESTER et al., 2019).

Em resumo, na Figura 3 é represento uma visão geral dos polifenólicos que envolvem várias vias e alvos celulares em direção ao escurecimento do tecido adiposo branco. Adicionalmente, fontes de polifenóis, dose e duração e seus mecanismos de ação estão resumidos no Quadro 1.

Quadro 1: Efeitos dos polifenóis no metabolismo do tecido adiposo.

Polifenóis	Fonte	Sistema modelo	Dose e duração	Mecanismos de ação/resultados	Referências
Flavan-3-ols	Chocolate escuro Chá verde Bagas Nozes Vinho tinto Sementes de uva	Ratos Wistar C57BL/J	Efeito crônico 25 ou 50 mg/kg por 21 dias Efeito agudo 250 mg/kg 50 mg/kg por 2 semanas	Função mitocondrial e capacidade termogênica do TAM; Capacidade oxidativa mitocondrial TAM melhorada; Atividade TAM aumentada; Regulação positiva de TAM UCP1, lipólise e biogênese mitocondrial; Termogênese e lipólise	Pajuelo et al. 2012 Osakabe et al. 2014
Catequinas do chá verde	<i>Camellia sinensis</i> Cacau Oolong Pu-erh	Ratos Sprague – Dawley, camundongos ICR	Dieta de 20 g/kg misturada com extrato de chá verde por 2 semanas; Dose oral única de 10 mg/kg de flavan-3-ols; Administração de 2 g de extratos de folhas de chá por 7 dias; Administração oral de fração rica em teaflavina 10 mg/kg	Aumento da termogênese da TAB por ativação de receptores β -adrenérgicos; Gastos de energia aprimorados por estimulação do SNS; Ativação da AMPK e indução de TAB UCP1; Indução de UCP1, PGC-1 α e AMPK1 α no TAM	Kamio et al., 2016 Choo et al., 2003 Yamashita et al., 2014 Kudo et al., 2015
Curcumina	Açafrão	3T3-L1 e adipócitos primários, C57BL/6	1-20 μ M <i>in vitro</i> para 6-8 dias 50 por 100 mg/kg para 50 dias	Indução de fenótipo bege via redução de lipídios, termogênese, ativação β 3-adrenérgica, biogênese mitocondrial	Lone et al., 2016 Wang et al., 2015
Crisina	Flores Favos de mel Espécies de cogumelos	Adipócitos 3T3-L1	50 μ M de crisina para 6-8 dias	Escurecimento do adipócito branco via aumento da lipólise, oxidação da gordura e termogênese, bem como atenuação da lipogênese	Choi et al., 2016
Timol	Plantas aromáticas (espécies de tomilho)	Adipócitos 3T3-L1	20 μ M de timol por 6 a 8 dias	Indução de fenótipo bege em adipócitos brancos via inibição da lipogênese, aumento da lipólise e oxidação de gordura por estimulação das vias de sinalização β 3-RA, AMPK, PKA e p38 MAPK	Choi et al., 2017

Continuação do Quadro 1.

Polifenóis	Fonte	Sistema modelo	Dose e duração	Mecanismos de ação/resultados	Referências
Resveratrol	Repolho roxo de <i>Polygonum cuspidatum</i> Bagas de espinafre Vinho tinto Amendoim	C57BL/6J, Humanos, CD1	200 ou 400 mg/kg/ por 15 semanas; 400 mg/kg/dia por 12 semanas; 150 mg/dia por 30 dias; Dose diária de 25-30 mg/kg/dia e 215–230 mg/kg/dia por 8 meses de resveratrol; 0,1% por 4 semanas	Atividade mitocondrial TAB aprimorada com funções SIRT1 e PGC-1 α aumentadas; UCP1 aumentadas em TAM e TAB; Metabolismo mitocondrial aprimorado via eixo AMPK-SIRT1-PGC-1 α ; Ativação da AMPK de maneira dependente de SIRT1 e estimulação da biogênese mitocondrial; Formação de adipócitos marrom/bege em TAB via ativação AMPK α 1	Lagouge et al., 2006 Um et al., 2010 Price et al., 2012 Wang et al., 2015
Capsaicina e capsinóides	Pimentas vermelhas quentes	Humano, Ratos Sprague-Dawley, C57BL/6J, B6.129X1- <i>Trpv1tm1Jul/J</i>	9 mg de capsinóides todos os dias por 6 semanas em seres humanos; 10 mg/kg de capsaicina por dia durante 9 semanas; Ingestão oral de 9 mg de capsinóides por 2 h em seres humanos; 0,3% de capsinóides por 8 semanas; Injeção intraperitoneal de 6 mg/kg de capsaicina 0,01% de capsaicina por 32 semanas	Alterações na termogênese e no metabolismo lipídico; Maior gasto de energia, termogênese e oxidação de gordura; Função aumentada do TAM; Ativação do SNS e secreção de catecolamina; Ativação da sinalização β 3-adrenérgica; Ativação do SNS associado ao TRPV1 e liberação do norepinefrina	Yoneshiro et al., 2013 Joo et al., 2010 Yoneshiro et al., 2012 Ohyama et al., 2016 Kawada et al., 1986 Baskaran et al., 2016
Magnolol	Casca de magnólia (<i>Magnolia officinalis</i>)	C57BL/6J, adipócitos branco 3T3-L1 e HIB1B marrom	Gavagem oral de 5 mg/kg por dia 1 a 20 μ M de magnolol por 72h	Proteção contra resistência à insulina; Escurecimento via aumento da lipólise e oxidação de gordura; Termogênese; Ativação de AMPK, PPAR γ e PKA e supressão do estresse oxidativo.	Zhang et al., 2014 Parray et al., 2018

Continuação do Quadro 1.

Polifenóis	Fonte	Sistema modelo	Dose e duração	Mecanismos de ação/resultados	Referências
Honokiol	Magnolia obovate	C57BL/6J, adipócitos branco 3T3-L1 e HIB1B marrom	Gavagem oral de 1 mg/kg por dia, 1 a 20 µM por 6 a 8 dias	Proteção contra obesidade induzida pela dieta e melhora a sensibilidade da insulina e o metabolismo lipídico; Ativação de adipócitos marrons via lipólise e oxidação de gordura, termogênese, ativação de apoptose e redução de ERO	Zhang et al., 2014 Lone et al., 2017
Quercetina	Maçã Brócolis Bagas Cebolas Fronzoso Espargos de legumes	C57BL/6J, ratos Zucker	0,5% de extrato de casca de cebola por 8 semanas; 0,8% de quercetina por 3 ou 8 semanas; 0,025% (p/p) de quercetina por 9 semanas; Dose diária de quercetina 2 ou 10 mg/kg por 10 semanas; 0,36% e 0,72% de extrato de casca de cebola por 8 semanas	Proteção contra obesidade induzida por dieta; Remodelação de adipócitos brancos em adipócitos do tipo marrom; Aumento do gasto energético e redução da inflamação	Stewart et al., 2008 Rivera et al., 2008 Dong et al., 2014 Lee et al., 2017
Berberina	<i>Coptis chinensis</i> <i>Hydrastis canadensis</i>	Camundongos C57BLKS/J db/db	Injeção intraperitoneal de 5 mg/kg/dia por 4 semanas	Redução do acúmulo de lipídios; Mobilização de gorduras; Aprimoramento do conteúdo mitocondrial e termogênese do TAB escurecido por meio da ativação de AMPK e PGC1α	Zhang et al., 2014

β-RA= Receptor adrenérgico beta 3; AMPK = Proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina; ERO = espécies reativas a oxigênio; PGC1α = Receptor 1-alfa/gene codificador de co-ativador gama de receptor ativado por proliferador de peroxissomo; PKA = Proteína quinase A; PPARγ = Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma gama; SIRT1 = Sirtuin 1; SNS = Sistema nervoso simpático; TAB = Tecido adiposo branco; TAM = Tecido adiposo marrom; TRPV1= Potencial receptor transitório receptor vanilóide-1; UCP1 = Proteína desacopladora.

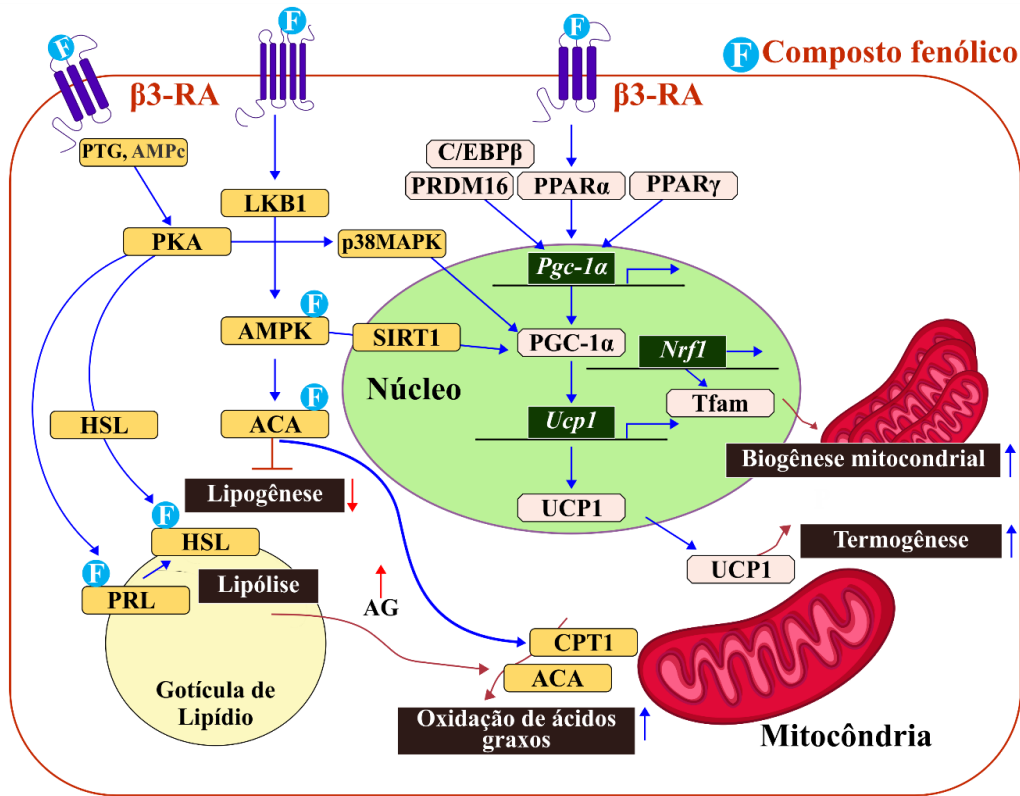


Figura 1. Modelo esquemático mostrando os efeitos dos polifenóis na termogênese, metabolismo lipídico e biogênese mitocondrial. Abreviações: ACA= Acetil-Coa; AG= Ácido Graxo; AMPK= Proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina; AMPc= Monofosfato cíclico de adenosina; β-RA= Receptor adrenérgico beta 3; C/EBPβ= Fatores de transcrição; CPT1= Carnitina palmitoiltransferase I; ERK= sinais extracelulares; F= Composto fenólico; HSL= Lipase sensível a hormônios; LKB1= Proteína tipo quinase codificada nos humanos; Nrf1= Fator respiratório nuclear 1; PKA= Proteína kinase A; PRDM16= Gene codificador; PPARα= Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma alfa; PPARγ= Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma gama; PGC-1α= Co-ativador gama 1-alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissomo; PRL= Perilipinas; p38MAPK= Proteína quinases ativadas por mitogênio; PTG= Proteína G; p38= Proteína cinase ativada por mitogênio; SIRT1= Sirtuin 1; Tfam= Fator de transcrição mitocondrial A; TRPV1= Potencial receptor transitório receptor vanilóide-1; UCP1= Proteína desacopladora.

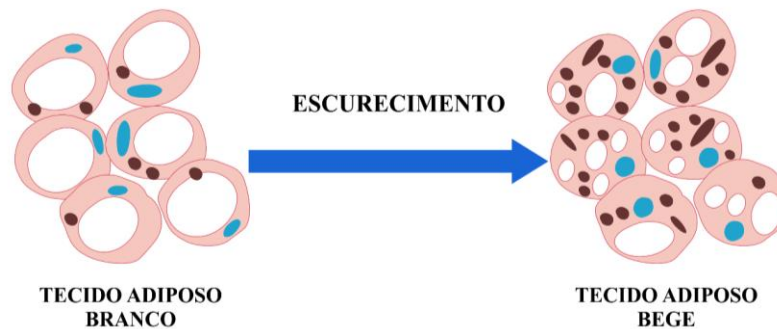


Figura 2. Escurecimento do tecido adiposo branco em bege. (1) Pontos vermelhos = Mitocôndrias; (2) Pontos azuis = Núcleo celular; (3) Pontos brancos = Gotículas de gordura.

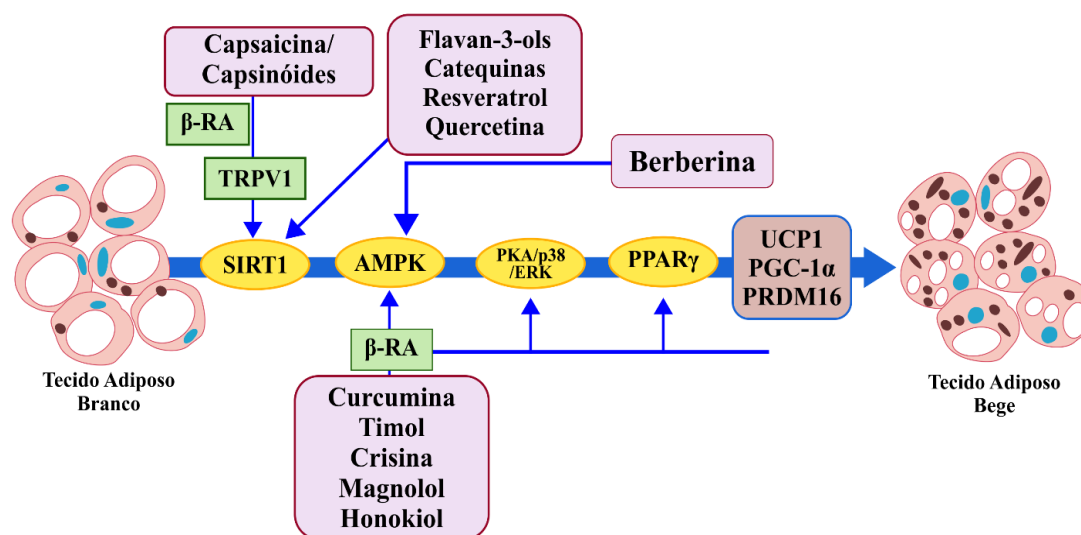


Figura 3. Resumo dos mecanismos celulares expresso pelo uso de polifenóis no escurecimento do tecido adiposo. Abreviações: β-RA= Receptor adrenérgico beta 3; AMPK= Proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina;; ERK= sinais extracelulares; PKA= Proteína quinase A; PRDM16= Gene codificador; PPARγ= Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma gama; PGC-1α= Co-ativador gama 1-alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissomo; p38= Proteína cinase ativada por mitogênio; SIRT1= Sirtuin 1; TRPV1= Potencial receptor transitório receptor vanilóide-1; UCP1= Proteína desacopladora.

Considerações Finais

Portanto, os principais polifenóis com respaldo científico sobre a perda de gordura corporal são as Catequinas, Resveratrol, Quercetina, Berberina, Curcumina, Timol, Crisina, Magnolol, Honokiol, Capsaicina e Capsaicinóides. E os mecanismos pelo quais produzem esse efeito, está ligada a transcrição gênica para a modificação do TAB em tecido adiposo bege que se assemelha morfológica e fisiologicamente como o TAM, por um fenômeno descrito como escurecimento do TAB.

O TAM tem como principal função a produção de calor pela oxidação de combustíveis orgânicos de reserva corporal, os ácidos graxos. Assim, as modificações morfofisiológicas do tecido adiposo branco para bege acarretam em maiores quantidades da oxidação lipídica, por um processo bioquímico descrito como β-oxidação, fato que se traduz em potencial uso para redução tanto quanto para a prevenção do acúmulo de gordura corporal.

Em via de resumo, os polifenóis têm demonstrado mecanismos de escurecimento do TAB, via proteínas sinalizadoras transcricionais para tradução de genes ligados a características de TAM em TAB, tendo como as principais: (a) PGC-1α, (co-ativador gama 1-alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissomo) está é uma proteína co-ativadora transcricional que regula os genes envolvidos no metabolismo energético, principal regulador da biogênese mitocondrial; (b) a PRDM16 (domínio PR contendo 16) é uma proteína que atua como um co-regulador de transcrição que controla o desenvolvimento de adipócitos marrons no tecido adiposo marrom; (c) e a UCP1 (proteína desacopladora 1) conhecida como termogenina,

esta é uma proteína transmembranar encontrada na mitocôndria do tecido adiposo marrom, responsável pelo desvio de prótons advindo da cadeia transportadora de elétrons, destinados para produção de ATP para a produção de calor.

Nesta premissa, está fortemente evidenciada à ação dos polifenóis (Catequinas, Resveratrol, Quercetina, Berberina, Curcumina, Timol, Crisina, Magnolol, Honokiol, Capsaicina e Capsaicinóides) para a perda e redução do acúmulo de gordura corporal pelo aumento do gasto energético pelo aumento da produção de calor endógena. Os futuros estudos devem-se orientar em aumentar o uso dos polifenóis em humanos, para maximizar o conhecimento e concretizar a riqueza destes achados, fazendo com que possam ser estipuladas dosagens adequadas para o uso em pessoas que sofrem com excesso de peso tanto para aquelas que desejam manter o peso adequado para fins de saúde.

Referências

- ALAPPAT L, AWAD AB. Curcumin and obesity: evidence and mechanisms. *Nutr Ver* 2010; 68 (12): 729–38.
- ALBERDI G, MACARULLA MT, PORTILLO MP, RODRIGUEZ VM. Resveratrol does not increase body fat loss induced by energy restriction. *J Physiol Biochem* 2014; 70: 639–46.
- ALI BH, ADHAM SA, AL ZA'ABI M, WALY MI, YASIN J, NEMMAR A, et al. Ameliorative effect of chrysin on adenine-induced chronic kidney disease in rats. *PLoS One* 2015;10: e 0125285.

- AMIOT MJ, RIVA C, VINET A. Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review. *Obes Rev* 2016; 17: 573–86.
- ANDRADE JM, FRADE AC, GUIMARAES JB, FREITAS KM, LOPES MT, GUIMARAES AL, et al. Resveratrol increases brown adipose tissue thermogenesis markers by increasing SIRT1 and energy expenditure and decreasing fat accumulation in adipose tissue of mice fed a standard diet. *Eur J Nutr* 2014; 53: 1503–10.
- ANANDHI R, ANNADURAI T, ANITHA TS, MURALIDHARAN AR, NAJMUNNISHA K, NACHIAPPAN V, et al. Antihypercholesterolemic and antioxidative effects of na extract of the oyster mushroom, *Pleurotus ostreatus*, and its major constituent, chrysin, in Triton WR-1339-induced hypercholesterolemic rats. *J Physiol Biochem* 2013; 69: 313–23.
- ARORA S, BHARDWAJ A, SRIVASTAVA SK, SINGH S, MCCLELLAN S, WANG B, et al. Honokiol arrests cell cycle, induces apoptosis, and potentiates the cytotoxic effect of gemcitabine in human pancreatic cancer cells. *PLoS One* 2011; 6: e 21573.
- AZHAR Y, PARMAR A, MILLER CN, SAMUELS JS, RAYALAM S. Phytochemicals as novel agents for the induction of browning in white adipose tissue. *Nutr Metab (Lond)* 2016; 13:89.
- BASCH E, ULBRICHT C, HAMMERNESS P, BEVINS A, SOLLARS D. Thyme (*Thymus vulgaris* L.), thymol. *J Herb Pharmacother* 2004; 4: 49–67.
- BASKARAN P, KRISHNAN V, REN J, THYAGARAJAN B. Capsaicin induces browning of white adipose tissue and counters obesity by activating TRPV1 channel dependent mechanisms. *Br J Pharmacol* 2016; 173: 2369–89.
- BASU A, SANCHEZ K, LEYVA MJ, WU M, BETTS NM, ASTON CE, et al. Green tea supplementation affects body weight, lipids, and lipid peroxidation in obese subjects with metabolic syndrome. *J Am Coll Nutr* 2010; 29: 31–40.
- BAUR JA, PEARSON KJ, PRICE NL, JAMIESON HA, LERIN C, KALRA A, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006; 444: 337–42.
- BAUTERS D, COBBAUT M, GEYS L, VAN LINT J, HEMMERYCKX B, LIJNEN HR. Loss of ADAMTS5 enhances brown adipose tissue mass and promotes browning of white adipose tissue via CREB signaling. *Mol Metab* 2017; 6:715–24.
- BHATT JK, THOMAS S, NANJAN MJ. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res* 2012; 32: 537–41.
- BISHNOI M, KONDEPUDI KK, Gupta A, Karmase A, Boparai RK. Expression of multiple transient receptor potential channel genes in murine 3T3-L1 cell lines and adipose tissue. *Pharmacol Rep* 2013; 65 (3): 751–5.
- CAREY AL, FORMOSA MF, VAN EVERY B, BERTOVIĆ D, EIKELIS N, LAMBERT GW, et al. Ephedrine activates brown adipose tissue in lean but not obese humans. *Diabetologia* 2013; 56 (1): 147 55.
- CANTO C, GERHART-HINES Z, FEIGE JN, LAGOUGE M, NORIEGA L, MILNE JC, et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity. *Nature* 2009;458 (7241): 1056–60.
- CHERNIACK EP. Polyphenols: planting the seeds of treatment for the metabolic syndrome. *Nutrition* 2011; 27: 617–23.
- CHO JH, JEON YJ, PARK SM, SHIN JC, LEE TH, JUNG S, et al. Multifunctional effects of honokiol as an anti-inflammatory and anti-cancer drug in human oral squamous cancer cells and xenograft. *Biomaterials* 2015; 53: 274–84.
- CHOO JJ. Green tea reduces body fat accretion caused by high-fat diet in rats through beta-adrenoceptor activation of thermogenesis in brown adipose tissue. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 671–6.
- CHOI JH, KIM SW, YU R, YUN JW. Monoterpene phenolic compound thymol promotes browning of 3T3-L1 adipocytes. *Eur J Nutr* 2017; 56 (7): 2329–41.
- CHOI JH, YUN JW. Chrysin induces brown fat-like phenotype and enhances lipid metabolism in 3T3-L1 adipocytes. *Nutrition* 2016;32 (9): 1002–10.
- CHOI SS, CHA BY, IIDA K, SATO M, LEE YS, TERUYA T, et al. Honokiol enhances adipocyte differentiation by potentiating insulin signaling in 3T3-L1 preadipocytes. *J Nat Med* 2011; 65 (3-4): 424–30.
- CHONDRONIKOLA M, VOLPI E, BORSHEIM E, PORTER C, ANNAMALAI P, ENERBACK S, et al. Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2014; 63: 4089–99.
- CHU DT, GAWRONSKA-KOZAK B. Brown and brite adipocytes: same function, but different origin and response. *Biochimie* 2017; 138: 102–5.

- DEL RIO D, STEWART AJ, MULLEN W, BURNS J, LEAN ME, BRIGHENTI F, et al. HPLC-MSn analysis of phenolic compounds and purine alkaloids in green and black tea. *J Agric Food Chem* 2004; 52: 2807–15.
- DEL RIO D, RODRIGUEZ-MATEOS A, SPENCER JP, TOGNOLINI M, BORGES G, CROZIER A. Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxid Redox Signal* 2013; 18: 1818–92.
- DI PIERRO F, BRESSAN A, RANALDI D, RAPACIOLI G, GIACOMELLI L, BERTUCCIOLI A. Potential role of bioavailable curcumin in weight loss and omental adipose tissue decrease: preliminary data of a randomized, controlled trial in overweight people with metabolic syndrome. Preliminary study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 4195–202.
- DHANESHWAR S, PATEL V, PATIL D, MEENA G. Studies on synthesis, stability, release and pharmacodynamic profile of a novel diacerein-thymol prodrug. *Bioorg Med Chem Lett* 2013; 23: 55–61.
- DE ROSA S, DE STEFANO S. Chrysin 7-gentiobioside from the flowers of *spartium junceum*. *Phytochemistry* 1983; 22: 2323–4.
- DONG J, ZHANG X, ZHANG L, BIAN HX, XU N, BAO B, et al. Quercetin reduces obesity-associated ATM infiltration and inflammation in mice: a mechanism including AMPK α 1/SIRT1. *J Lipid Res* 2014; 55 (3): 363–74.
- DULLOO AG, DURET C, ROHRER D, GIRARDIER L, MENSI N, FATHI M, et al. Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 1040–5.
- DURING MJ, LIU X, HUANG W, MAGEE D, SLATER A, MCMURPHY T, et al. Adipose VEGF links the white-to-brown fat switch with environmental, genetic, and pharmacological stimuli in male mice. *Endocrinology* 2015; 156: 2059–73.
- FALCONE P, SPERANZA B, DEL NOBILE MA, CORBO MR, SINIGAGLIA M. A study on the antimicrobial activity of thymol intended as a natural preservative. *J Food Prot* 2005; 68: 1664–70.
- FISHER FM, KLEINER S, DOURIS N, FOX EC, MEPANI RJ, VERDEGUER F, et al. FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Dev* 2012; 26:271–81.
- FRIED LE, ARBISER JL. HONOKIOL, a multifunctional antiangiogenic and antitumor agent. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11:1139–48.
- FRONTINI A, CINTI S. Distribution and development of brown adipocytes in the murine and human adipose organ. *Cell* 2010; 11:253–6.
- FUKUI Y, MASUI S, OSADA S, UMESONO K, MOTOJIMA K. A new thiazolidinedione, NC2100, which is a weak PPAR-gamma activator, exhibits potent antidiabetic effects and induces uncoupling protein 1 in white adipose tissue of KKAY obese mice. *Diabetes* 2000; 49: 759–67.
- GONZALEZ-CASTEJON M, RODRIGUEZ-CASADO A. Dietary phytochemicals and their potential effects on obesity: a review. *Pharmacol Res* 2011; 64: 438–55.
- HAMASAKI Y, MURO E, MIYANJI S, YAMAMOTO S, KOBAYASHI I, SATO R, et al. Inhibition of leukotriene synthesis by honokiol in rat basophilic leukemia cells. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 110: 278–81.
- HILL JO, WYATT HR, PETERS JC. Energy balance and obesity. *Circulation* 2012; 126: 126–32.
- HIMMS-HAGEN J, MELNYK A, ZINGARETTI MC, CERESI E, BARBATELLI G, CINTI S. Multilocular fat cells in WAT of CL-316243-treated rats derive directly from white adipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 279: C670–81.
- HOI CP, HO YP, BAUM L, CHOW AH. Neuroprotective effect of honokiol and magnolol, compounds from *Magnolia officinalis*, on beta-amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *Phytother Res* 2010; 24 (10): 1538–42.
- HO KY, TSAI CC, CHEN CP, HUANG JS, LIN CC. Antimicrobial activity of honokiol and magnolol isolated from *Magnolia officinalis*. *Phytother Res* 2001; 15:139–41.
- HU Y, YOUNG AJ, EHLE EA, NOWOTNY D, DAVIES PS, DROKE EA, et al. Metformin and berberine prevent olanzapine-induced weight gain in rats. *PLoS One* 2014; 9: e 93310.
- JEREMIC N, CHATURVEDI P, TYAGI SC. Browning of white fat: novel insight into factors, mechanisms, and therapeutics. *J Cell Physiol* 2017; 232: 61–8.
- JOO IJ, KIM DH, CHOI JW, YUN JW. Proteomic analysis for antiobesity potential of capsaicin on white adipose tissue in rats fed with a high fat diet. *J Proteome Res* 2010; 9: 2977–87.
- JUNG CH, CHO I, AHN J, JEON TI, HA TY. Quercetin reduces high-fat diet-induced fat

- accumulation in the liver by regulating lipid metabolism genes. *Phytother Res* 2013; 27:139–43.
- KAMIO N, SUZUKI T, WATANABE Y, SUHARA Y, OSAKABE N. A single oral dose of flavan3-ols enhances energy expenditure by sympathetic nerve stimulation in mice. *Free Radic Biol Med* 2016; 91:256–63.
- KASALA ER, BODDULURU LN, MADANA RM, V AK, GOGOI R, BARUA CC. Chemopreventive and therapeutic potential of chrysin in cancer: mechanistic perspectives. *Toxicol Lett* 2015; 233: 214–25.
- KAWADA T, WATANABE T, TAKAISHI T, TANAKA T, IWAI K. Capsaicin-induced betaadrenergic action on energy metabolism in rats: influence of capsaicin on oxygen consumption, the respiratory quotient, and substrate utilization. *Proc Soc Exp Biol Med* 1986; 183:250–6.
- KIEFER FW. The significance of beige and brown fat in humans. *Endocr Connect* 2017;6:R70–9.
- KIM SW, CHOI JH, MUKHERJEE R, HWANG KC, YUN JW. Proteomic identification of fat-browning markers in cultured white adipocytes treated with curcumin. *Mol Cell Biochem* 2016; 415: 51–66.
- KIM YJ, CHOI MS, CHA BY, WOO JT, PARK YB, KIM SR, et al. Long-term supplementation of honokiol and magnolol ameliorates body fat accumulation, insulin resistance, and adipose inflammation in high-fat fed mice. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57: 1988–98.
- KUDO N, ARAI Y, SUHARA Y, ISHII T, NAKAYAMA T, OSAKABE N. A single oral administration of theaflavins increases energy expenditure and the expression of metabolic genes. *PLoS One* 2015;10: e 0137809.
- LAGOUGE M, ARGMAN C, GERHART-HINES Z, MEZIANE H, LERIN C, DAUSSIN F, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell* 2006; 127: 1109–22.
- LASAR D, ROSENWALD M, KIEHLMANN E, BALAZ M, TALL B, OPITZ L, et al. Peroxisome proliferator activated receptor gamma controls mature brown adipocyte inducibility through glycerol kinase. *Cell Rep* 2018;22 (3): 760–73.
- LEE SG, PARKS JS, KANG HW. Quercetin, a functional compound of onion peel, remodels white adipocytes to brown-like adipocytes. *J Nutr Biochem* 2017; 42: 62–71.
- LOWELL BB, FLIER JS. Brown adipose tissue, β 3-adrenergic receptors, and obesity. *Annu Rev Med* 1997; 48: 307–16.
- LONE J, CHOI JH, KIM SW, YUN JW. Curcumin induces brown fat-like phenotype in 3T3-L1 and primary white adipocytes. *J Nutr Biochem* 2016; 27: 193–202.
- LONE J, YUN JW. Honokiol exerts dual effects on browning and apoptosis of adipocytes. *Pharmacol Rep* 2017; 69: 1357–65.
- LO KA, SUN L. Turning white into brown: a review on regulators controlling the browning of white adipocytes. *Biosci Rep* 2013;33.
- LO YC, TENG CM, CHEN CF, CHEN CC, HONG CY. Magnolol and honokiol isolated from *Magnolia officinalis* protect rat heart mitochondria against lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol* 1994; 47: 549–53.
- LONG JZ, SVENSSON KJ, TSAI L, ZENG X, ROH HC, KONG X, et al. A smooth muscle-like origin for beige adipocytes. *Cell Metab* 2014; 19: 810–20.
- LUDY MJ, MOORE GE, MATTES RD. The effects of capsaicin and capsiate on energy balance: critical review and meta-analyses of studies in humans. *Chem Senses* 2012; 37: 103–21.
- MELE L, BIDAULT G, MENA P, CROZIER A, BRIGHENTI F, VIDAL-PUIG A, et al. Dietary (poly)phenols, brown adipose tissue activation, and energy expenditure: a narrative review. *Adv Nutr* 2017;8 (5): 694–704.
- MONTANARI T, POSCIC N, COLITTI M. Factors involved in white-to-brown adipose tissue conversion and in thermogenesis: a review. *Obes Rev* 2017; 18: 495–513.
- MOON J, DO HJ, KIM OY, SHIN MJ. Antiobesity effects of quercetin-rich onion peel extract on the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes and the adipogenesis in high fat-fed rats. *Food Chem Toxicol* 2013; 58: 347–54.
- NAGAO T, KOMINE Y, SOGA S, MEGURO S, HASE T, TANAKA Y, et al. Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehyde-modified LDL in men. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 122–9.
- NEDERGAARD J, CANNON B. The browning of white adipose tissue: some burning issues. *Cell Metab* 2014; 20: 396–407.
- NEDERGAARD J, CANNON B. The changed metabolic world with human brown adipose tissue: therapeutic visions. *Cell Metab* 2010; 11: 268–72.

- NEDERGAARD J, BENGTSSON T, CANNON B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E444–52.
- OHYAMA K, NOGUSA Y, SHINODA K, SUZUKI K, BANNAI M, KAJIMURA S. A synergistic anti-obesity effect by a combination of capsinoids and cold temperature through promoting beige adipocyte biogenesis. *Diabetes* 2016; 65: 1410–23.
- ONO K, TSUKAMOTO-YASUI M, HARA-KIMURA Y, INOUE N, NOGUSA Y, OKABE Y, et al. Intra-gastric administration of capsiate, a transient receptor potential channel agonist, triggers thermogenic sympathetic responses. *J Appl Physiol* (1985) 2011;110 (3): 789–98.
- OSAKABE N, HOSHI J, KUDO N, SHIBATA M. The flavan-3-ol fraction of cocoa powder suppressed changes associated with early-stage metabolic syndrome in high-fat diet-fed rats. *Life Sci* 2014; 114: 51–6.
- PAJUELO D, QUESADA H, DIAZ S, FERNANDEZ-IGLESIAS A, AROLA-ARNAL A, BLADE C, et al. Chronic dietary supplementation of proanthocyanidins corrects the mitochondrial dysfunction of brown adipose tissue caused by diet-induced obesity in Wistar rats. *Br J Nutr* 2012; 107: 170–8.
- PAJUELO D, DIAZ S, QUESADA H, FERNANDEZ-IGLESIAS A, MULERO M, AROLAARNAL A, et al. Acute administration of grape seed proanthocyanidin extract modulates energetic metabolism in skeletal muscle and BAT mitochondria. *J Agric Food Chem* 2011; 59: 4279–87.
- PARRAY HA, LONE J, PARK JP, CHOI JW, YUN JW. Magnolol promotes thermogenesis and attenuates oxidative stress in 3T3-L1 adipocytes. *Nutrition* 2018; 50: 82–90.
- PERKINS MN, ROTHWELL NJ, STOCK MJ, STONE TW. Activation of brown adipose tissue thermogenesis by the ventromedial hypothalamus. *Nature* 1981; 289 (5796): 401–2.
- PETROVIC N, WALDEN TB, SHABALINA IG, TIMMONS JA, CANNON B, NEDERGAARD J. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J Biol Chem* 2010;285 (10): 7153–64.
- POEKES L, LANTHIER N, LECLERCQ IA. Brown adipose tissue: a potential target in the fight against obesity and the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2015; 129: 933–49.
- PRICE NL, GOMES AP, LING AJ, DUARTE FV, MARTIN-MONTALVO A, NORTH BJ, et al. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. *Cell Metab* 2012; 15: 675–90.
- PILLAI VB, SAMANT S, SUNDARESAN NR, RAGHURAMAN H, KIM G, BONNER MY, et al. Honokiol blocks and reverses cardiac hypertrophy in mice by activating mitochondrial Sirt3. *Nat Commun* 2015; 6: 6656.
- PEREZ-VIZCAINO F, DUARTE J. Flavonols and cardiovascular disease. *Mol Asp Med* 2010; 31 (6): 478–94.
- RACHID TL, SILVA-VEIGA FM, GRAUS-NUNES F, BRINGHENTI I, MANDARIM-DE-LACERDA CA, SOUZA-MELLO V. Differential actions of PPAR- α and PPAR- β/δ on beige adipocyte formation: a study in the subcutaneous white adipose tissue of obese male mice. *PLoS One* 2018; 13 (1): e 0191365.
- RIVERA L, MORON R, SANCHEZ M, ZARZUELO A, GALISTEO M. Quercetin ameliorates metabolic syndrome and improves the inflammatory status in obese Zucker rats. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 2081–7.
- ROSEN ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell* 2014; 156: 20–44.
- SAITO M, OKAMATSU-OGURA Y, MATSUSHITA M, WATANABE K, YONESHIRO T, NIOKOBAYASHI J, et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes* 2009; 58: 1526–31.
- SAITO M, YONESHIRO T, MATSUSHITA M. Food Ingredients as anti-obesity agents. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26 (11): 585–7.
- SALTIEL AR. New therapeutic approaches for the treatment of obesity. *Sci Transl Med* 2016; 8: 323 rv2.
- SERRANO J, CASANOVA-MARTI A, GUAL A, PEREZ-VENDRELL AM, BLAY MT, TERRA X, et al. A specific dose of grape seed-derived proanthocyanidins to inhibit body weight gain limits food intake and increases energy expenditure in rats. *Eur J Nutr* 2017; 56: 1629–36.
- SEO JU, KIM MH, KIM HM, JEONG HJ. Anticancer potential of magnolol for lung cancer treatment. *Arch Pharm Res* 2011; 34: 625–33.

- SHARP LZ, SHINODA K, OHNO H, SCHEEL DW, TOMODA E, RUIZ L, et al. Human BAT possesses molecular signatures that resemble beige/brite cells. *PLoS One* 2012;7: e 49452.
- SHRIME MG, BAUER SR, MCDONALD AC, CHOWDHURY NH, COLTART CE, DING EL. Flavonoid-rich cocoa consumption affects multiple cardiovascular risk factors in a meta-analysis of short-term studies. *J Nutr* 2011; 141:1982–8.
- STEWART LK, SOILEAU JL, RIBNICKY D, WANG ZQ, RASKIN I, POULEV A, et al. Quercetin transiently increases energy expenditure but persistently decreases circulating markers of inflammation in C57BL/6J mice fed a high-fat diet. *Metabolism* 2008; 57 (7 Suppl. 1): S39–46.
- SEALE P, KAJIMURA S, YANG W, CHIN S, ROHAS LM, ULDRY M, et al. Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16. *Cell Metab* 2007;6 (1): 38–54.
- SCHERER PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006;55(6):1537–45.
- SILVESTER; Allwin Jennifa; ASEER; Kanikkai Raja, YUN; Jong Won. Dietary polyphenols and their roles in fat Browning. *Journal of Nutritional Biochemistry* 64 (2019) 1–12; Received 29 May 2018; received in revised form 8 September 2018; accepted 19 September 2018.
- TIMMERS S, KONINGS E, BILET L, HOUTKOOPER RH, VAN DE WEIJER T, GOOSSENS GH, et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab* 2011;14: 612–22.
- TIRABY C, LANGIN D. Conversion from white to brown adipocytes: a strategy for the control of fat mass? *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14:439–41.
- TSAI AG, WILLIAMSON DF, GLICK HA. Direct medical cost of overweight and obesity in the USA: a quantitative systematic review. *Obes Rev* 2011; 12:50–61.
- TENG CM, YU SM, CHEN CC, HUANG YL, HUANG TF. EDRF-release and Ca⁺⁺-channel blockade by magnolol, an antiplatelet agent isolated from Chinese herb *Magnolia officinalis*, in rat thoracic aorta. *Life Sci* 1990; 47:1153–61.
- UM JH, PARK SJ, KANG H, YANG S, FORETZ M, MCBURNEY MW, et al. AMP-activated protein kinase-deficient mice are resistant to the metabolic effects of resveratrol. *Diabetes* 2010; 59:554–63.
- VAN DAM AD, KOOIJMAN S, SCHILPEROORT M, RENSEN PC, BOON MR. Regulation of brown fat by AMP-activated protein kinase. *Trends Mol Med* 2015; 21:571–9.
- VAN MARKEN LICHTENBELT WD, VANHOMMERIG JW, SMULDERS NM, DROSSAERTS JM, KEMERINK GJ, BOUVY ND, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009; 360:1500–8.
- VOSSelman MJ, VAN MARKEN LICHTENBELT WD, SCHRAUWEN P. Energy dissipation in brown adipose tissue: from mice to men. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 379:43–50.
- WALSH SE, MAILLARD JY, RUSSELL AD, CATRENICH CE, CHARBONNEAU DL, BARTOLO RG. Activity and mechanisms of action of selected biocidal agents on Gram-positive and -negative bacteria. *J Appl Microbiol* 2003; 94:240–7.
- WANG GX, ZHAO XY, LIN JD. The brown fat secretome: metabolic functions beyond thermogenesis. *Trends Endocrinol Metab* 2015;26(5):231–7.
- WANG JP, HSU MF, RAUNG SL, CHEN CC, KUO JS, TENG CM. Anti-inflammatory and analgesic effects of magnolol. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1992; 346:707–12.
- WANG S, LIANG X, YANG Q, FU X, ROGERS CJ, ZHU M, et al. Resveratrol induces brown-like adipocyte formation in white fat through activation of AMPactivated protein kinase (AMPK) α 1. *Int J Obes* 2015; 39: 967–76.
- WANG S, MOUSSA NM, CHEN L, MO H, SHASTRI A, SU R, et al. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *J Nutr Biochem* 2014; 25:1–18.
- WANG S, WANG X, YE Z, XU C, ZHANG M, RUAN B, et al. Curcumin promotes browning of white adipose tissue in a norepinephrine-dependent way. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;466 (2):247–53.
- WANG Q, ZHANG M, XU M, GU W, XI Y, QI L, et al. Brown adipose tissue activation is inversely related to central obesity and metabolic parameters in adult human. *PLoS On* 2015; 10: e 0123795.
- WILSON-FRITCH L, NICOLORO S, CHOUINARD M, LAZAR MA, CHUI PC, LESZYK J, et al. Mitochondrial remodeling in adipose tissue associated with obesity and treatment with rosiglitazone. *J Clin Invest* 2004;114 (9): 1281–9.
- WOLFRAM S, WANG Y, THIELECKE F. Anti-obesity effects of green tea: from bedside to bench. *Mol Nutr Food Res* 2006; 50:176–87.

- WU J, COHEN P, SPIEGELMAN BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? *Genes Dev* 2013; 27:234–50.
- WU J, BOSTROM P, SPARKS LM, YE L, CHOI JH, GIANG AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* 2012; 150: 366–76.
- WU NL, FANG JY, CHEN M, WU CJ, HUANG CC, HUNG CF. Chrysin protects epidermal keratinocytes from UVA- and UVB-induced damage. *J Agric Food Chem* 2011;59: 8391–400.
- XU HL, TANG W, DU GH, KOKUDO N. Targeting apoptosis pathways in cancer with magnolol and honokiol, bioactive constituents of the bark of *Magnolia officinalis*. *Drug Discov Ther* 2011; 5: 202–10.
- YAMASHITA Y, OKABE M, NATSUME M, ASHIDA H. Prevention mechanisms of glucose intolerance and obesity by cacao liquor procyanidin extract in high-fat diet-fed C57BL/6 mice. *Arch Biochem Biophys* 2012; 527: 95–104.
- YAMASHITA Y, WANG L, WANG L, TANAKA Y, ZHANG T, Ashida H. Oolong, black and pu-erh tea suppresses adiposity in mice via activation of AMP-activated protein kinase. *Food Funct* 2014; 5: 2420–9.
- YONESHIRO T, AITA S, MATSUSHITA M, KAYAHARA T, KAMEYA T, KAWAI Y, et al. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J Clin Invest* 2013; 123: 3404–8.
- YONESHIRO T, AITA S, KAWAI Y, IWANAGA T, SAITO M. Nonpungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose tissue in humans. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:845–50.
- ZANOTTI I, DALL'ASTA M, MENA P, MELE L, BRUNI R, RAY S, et al. Atheroprotective effects of (poly)phenols: a focus on cell cholesterol metabolism. *Food Funct* 2015; 6: 13–31.
- ZHANG Z, CHEN J, JIANG X, WANG J, YAN X, ZHENG Y, et al. The magnolia bioactive constituent 4-O-methylhonokiol protects against high-fat diet-induced obesity and systemic insulin resistance in mice. *Oxidative Med Cell Longev* 2014; 2014: 965954.
- ZHANG Z, ZHANG H, LI B, MENG X, WANG J, ZHANG Y, et al. Berberine activates thermogenesis in white and brown adipose tissue. *Nat Commun* 2014; 5: 5493.
- ZHAO X, LI F, SUN W, GAO L, KIM KS, KIM KT, et al. Extracts of *Magnolia* species induced prevention of diabetic complications: a brief review. *Int J Mol Sci* 2016; 17.
- ZHAO C, LIU ZQ. Comparison of antioxidant abilities of magnolol and honokiol to scavenge radicals and to protect DNA. *Biochimie* 2011; 93:1755–60.
- ZHU W, FU A, HU J, WANG T, LUO Y, PENG M, et al. 5-Formylhonokiol exerts antiangiogenesis activity via inactivating the ERK signaling pathway. *Exp Mol Med* 2011; 43:146–52.