

Nutrição Brasil 2017;16(1):43-56

REVISÃO

Influência dos polifenóis do chá verde na obesidade

Influence of green tea polyphenols in obesity

Greice Carniel Furlanetto Arraes*, Cláudia Funchal, D.Sc.**

*Engenheira de Alimentos, Nutricionista, Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Biociências e Reabilitação do Centro Universitário Metodista - IPA, Porto Alegre/RS,

**Farmacêutica-Bioquímica, Mestre e Doutora em Ciências Biológicas, Docente do Programa de Pós-Graduação em Biociências e Reabilitação do Centro Universitário Metodista - IPA, Porto Alegre/RS

Recebido 26 de maio de 2016; aceito 15 de dezembro de 2016.

Endereço para correspondência: Dr. Cláudia Funchal, Centro Universitário Metodista – IPA, Rua Cel. Joaquim Pedro Salgado, 80, 90420-060 Porto Alegre RS, E-mail: claudia.funchal@metodistasul.edu.br; csfunchal@yahoo.com.br; Greice Carniel Furlanetto Arraes: grecef@hotmail.com

Resumo

Objetivo: O chá verde é rico em polifenóis e sua utilização parece estar associada à redução da gordura corporal. O objetivo do estudo foi revisar a influência dos polifenóis do chá verde na obesidade. **Fonte de dados:** Este artigo de revisão baseou-se em artigos selecionados por sua relevância, e provenientes de bases de dados como Science Direct, Pubmed, Bireme e Portal da Capes publicados entre 1992 e 2015. A busca contemplou as seguintes palavras-chave: polifenóis, *Camellia sinensis*, perda de peso, obesidade. **Síntese dos dados:** O chá verde é uma bebida rica em polifenóis, principalmente as catequinas, tendo como principal componente a epigallocatequina galato. Entre uma variedade de efeitos benéficos à saúde atribuídos ao consumo do chá verde, grande atenção tem sido dada aos seus efeitos anti-obesidade por promover aumento da oxidação de ácidos graxos, estimulação da lipólise e melhora da termogênese. Entretanto, os mecanismos de como o chá verde atua na redução de gordura corporal não estão completamente esclarecidos. **Conclusão:** O chá verde, aliado a um plano alimentar equilibrado, além da prática de atividade física, pode contribuir para melhora da obesidade.

Palavras-chave: polifenóis, *Camellia sinensis*, perda de peso, obesidade.

Abstract

Objective: Green tea is rich in polyphenols and their use seems to be associated with reduced body fat. The aim of this study was to review the influence of green tea polyphenols in obesity. **Data Source:** This literature review was based on papers selected for their relevance and from databases such as Science Direct, Pubmed, Bireme and Portal da Capes, published between 1992 and 2015. The search included the following key words: Polyphenols, *Camellia sinensis*, weight loss, obesity. **Data synthesis:** Green tea is a rich polyphenols drink, particularly in catechins, being the main component the epigallocatechin gallate. From a variety of beneficial health effects attributed to the intake of green tea, great attention has been given to its anti-obesity effects by promoting increased oxidation of fatty acids, stimulation of lipolysis and enhances of thermogenesis. However, the mechanisms of how green tea functions to reduce body fat are not completely understood. **Conclusion:** Green tea, combined with a balanced food plan, in addition to physical activity, can contribute to improvement of obesity.

Key-words: polyphenols, *Camellia sinensis*, weight loss, obesity.

Introdução

Considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como epidemia global e um dos maiores desafios da saúde pública do século XXI, a obesidade é uma doença crônica com múltiplas causas, sendo que os fatores ambientais, como o consumo excessivo de alimentos e o sedentarismo, são apontados como os principais fatores associados com a gênese da doença [1,2]. A obesidade é um dos fatores de risco mais importantes para doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), com destaque para as cardiovasculares e diabetes tipo 2 [3,4].

As tendências de transição nutricional ocorridas nos últimos anos direcionam para uma dieta mais ocidentalizada, a qual, somada à diminuição da atividade física, converge para o aumento no número de casos de obesidade a nível mundial. O padrão de consumo alimentar atual está baseado na ingestão excessiva de alimentos de alta densidade energética, ricos em carboidratos simples, gordura saturada, sódio e conservantes, e pobres em fibras e micronutrientes [4,5].

É fundamental o papel da dieta e dos alimentos na manutenção da saúde e na redução do risco de DCNT [6]. Durante os últimos anos, as investigações científicas propuseram variadas dietas para prevenir desordens que ameaçam a vida, incluindo obesidade, hipercolesterolemia e diabetes. Estas desordens são também fatores de risco para a síndrome metabólica, juntamente com a hipertensão e dislipidemias. Entre as estratégias de tratamento, estão às mudanças no estilo de vida, alimentação adequada e muitas vezes tratamentos farmacológicos [7]. Com relação à alimentação, uma ferramenta promissora é o uso de alimentos funcionais, que por conterem compostos biologicamente ativos em sua composição, quando acrescentados a uma dieta usual auxiliam na manutenção da saúde e reduzem o risco de doenças [8,9].

Os compostos bioativos presentes nos alimentos de origem vegetal podem atuar de diferentes formas, tanto no que se refere aos alvos fisiológicos como aos seus mecanismos de ação. A ação antioxidante, comum nestes compostos, deve-se ao potencial de óxido-redução de algumas moléculas, à capacidade destas moléculas em competir por sítios ativos e receptores nas diversas estruturas celulares ou, ainda, à modulação da expressão de genes codificadores de proteínas envolvidas em mecanismos intracelulares de defesa contra processos oxidativos degenerativos de estruturas celulares [6].

Os polifenóis são compostos que possuem conhecidas propriedades antioxidantes e estão naturalmente presentes em plantas. Além de atuarem como antioxidantes, possuem ainda propriedades anti-inflamatórias, anti-cancerígenas, anti-envelhecimento e anti-obesidade [10,11]. Os efeitos anti-obesidade dos polifenóis vem sendo pesquisados. Estudos celulares in vitro e in vivo demonstraram que os compostos polifenólicos reduzem a viabilidade dos adipócitos e a proliferação de pré-adipócitos, suprimem a diferenciação dos adipócitos e o acúmulo de triglicérides, estimulam a lipólise e a β -oxidação de ácidos graxos, e reduzem a inflamação. Simultaneamente, os polifenóis modulam vias de sinalização que regulam a adipogênese [12].

Os polifenóis podem ser divididos em diferentes grupos conforme o número de anéis fenólicos e pelos elementos estruturais que ligam estes anéis uns aos outros, existindo desta forma, diversas subclasses como ácidos fenólicos, estilbenos, lignanas e flavonoides [13]. Os flavonoides por sua vez, podem ser classificados de acordo com o grau de oxidação das suas estruturas químicas em antocianinas, flavonóis, flavanóis (também denominado de flavan-3-óis ou catequinas), flavonas, flavanonas e isoflavonas [14].

As catequinas são, portanto, monômeros pertencentes ao grupo dos flavanóis [6] e estão presentes de forma abundante no chá verde, sendo que deste grupo se destaca a epigallocatequina-3-galato (EGCG), por ser o composto mais biologicamente ativo e por possuir efeitos anti-obesidade [15]. Estes efeitos incluem aumento do gasto de energia e metabolismo, redução do peso e gordura corporal, aumento da oxidação lipídica, melhora da atividade insulínica e aumento da atividade do sistema nervoso simpático pela inibição de catecol-O-metil transferase, a enzima responsável pela quebra de noradrenalina [16].

Objetivos

Este trabalho tem por objetivo revisar a influência dos polifenóis presentes no chá verde na obesidade.

Métodologia

Foi realizado uma revisão bibliográfica mediante busca de artigos publicados entre 1992 e 2016. A consulta baseou-se em bases de dados como Science Direct, PubMed, Bireme e Portal da Capes, buscando através das seguintes palavras, isoladamente ou relacionadas entre si: compostos polifenólicos, catequinas, epigallocatequina galato, *Camellia sinensis*, perda de peso.

A busca de dados foi limitada na língua inglesa e portuguesa e os artigos analisados foram selecionados por apresentarem grande pertinência ao tema. Foram também utilizados livros e sites institucionais e públicos.

Chá verde

O chá proveniente das folhas da planta *Camellia sinensis* pode ser classificado em três tipos dependendo do grau de fermentação: chá verde, amplamente consumido em países da Ásia, não sofre fermentação durante seu processamento, mantendo desta forma a cor original das suas folhas; chá *oolong*, muito consumido na China, é parcialmente fermentado, resultando em um chá verde-preto; e chá preto, muito popular na América do Norte e Europa, é mais fermentado do que o chá *oolong*, possuindo assim uma coloração mais escura e sabor característico [17-19].

O chá verde é uma das bebidas mais consumidas no mundo todo [17]. As folhas da planta contêm uma variedade de fitoquímicos [8]. Alguns fatores como o clima, estação do ano, processo empregado na horticultura, tipo e idade da planta, podem influenciar na composição das folhas do chá. Em geral, 30% do peso seco das folhas é composto por componentes polifenólicos, incluindo flavanóis, flavonoides e ácidos fenólicos. A maioria dos polifenóis presentes no chá verde se apresenta como flavanóis, e dentre estes, as catequinas são predominantes [20].

As principais catequinas do chá verde são a epigallocatequina-3-galato (EGCG), epigallocatequina (EGC), epicatequina-3-galato (ECG) e epicatequina (EC), podendo ser epimerizadas durante o tratamento térmico a catequinas (C), galocatequinas (GC), galato de catequina (GC) e galato de galocatequina galato (GCC) [21,22].

Dentre as catequinas do chá verde, a EGCG é a mais abundante, constituindo cerca de um terço do seu peso seco total e a esta são atribuídas importantes propriedades contra o câncer, obesidade, diabetes e inflamações [18,19]. Este componente é considerado o maior componente bioativo para redução de peso, tendo como efeito a diminuição da diferenciação e proliferação dos adipócitos durante a lipogênese [23].

Em 100 ml de chá verde preparado por infusão o teor de EGCG varia entre 2,31 mg e 203,20 mg, tendo uma média de 77,81 mg [24]. Estudo estimou que uma xícara de 240 ml de chá verde, contém cerca de 200 mg de EGCG, o maior constituinte polifenólico do chá verde [25]. O chá verde descafeinado apresentou quantidade inferior de EGCG, uma média de 26,05 mg/100ml, assim como bebidas prontas contendo chá verde na composição, que possuem uma média de 3,96 mg/100ml [24].

O chá verde também contém de 2 a 4% de cafeína, o que equivale a aproximadamente 10 a 80 mg de cafeína por xícara [26]. Uma quantidade considerável se comparada ao café que possui uma média de 61 g de cafeína em uma xícara de 60 ml [27].

Obesidade

A obesidade é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a presença de gordura corporal em excesso que representa riscos à saúde, e o índice de massa corporal (IMC) é a forma mais comum de classificação da obesidade [28]. Indivíduos com IMC igual ou maior que 30 são classificados como obesos [29]. No entanto, esta classificação não indica o tipo e o local da gordura no corpo. Indivíduos com excesso de gordura corporal em regiões abdominais, determinado pela medida de circunferência de cintura, possuem um risco elevado de complicações à saúde resultantes da obesidade [28].

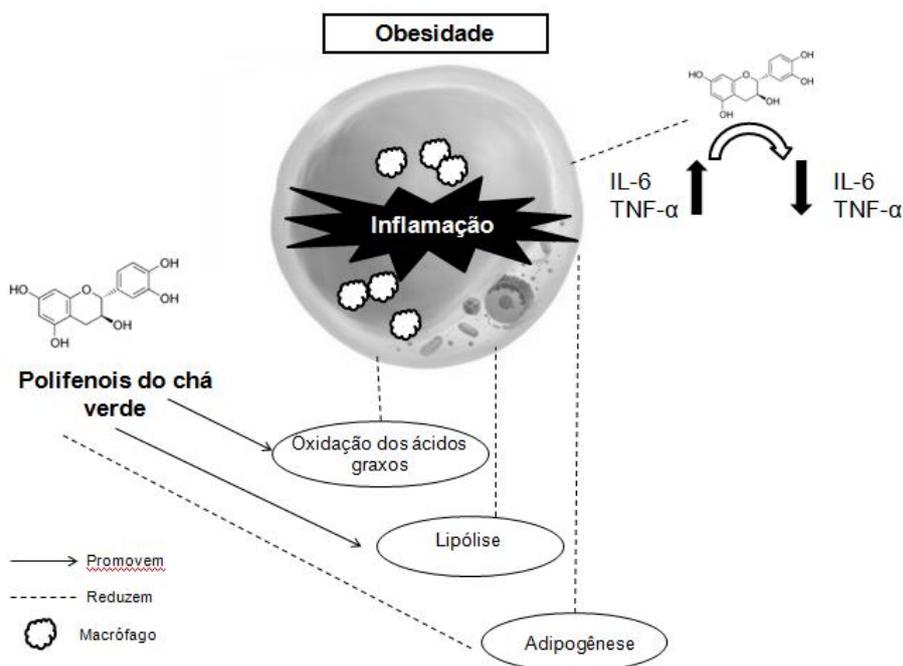
As causas da obesidade podem ser complexas, variando de alterações genéticas a fatores ambientais, e as consequências podem ser múltiplas para a saúde, incluindo diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, hipertensão e diversos tipos de câncer [29,30]. A obesidade e suas comorbidades associadas são as principais causas da morbidade e mortalidade humana [31].

O estado de obesidade ocorre quando a ingestão calórica se sobrepõe ao gasto de energia e conseqüentemente as calorias em excesso são estocadas no tecido adiposo [32]. O tecido adiposo não é apenas um reservatório de energia, regulador térmico, ou uma camada de proteção para importantes órgãos, mas também é um órgão endócrino metabolicamente ativo. Esta função endócrina contribui significativamente para a homeostase energética global e a sensibilidade à insulina sistêmica através da secreção de adipocinas e citocinas [33,34].

O tecido adiposo compreende o tecido adiposo branco (TAB) e o tecido adiposo marrom (TAM). O TAB armazena energia como triacilgliceróis; enquanto o TAM utiliza os triacilgliceróis estocados para gerar energia na forma de calor [35]. A expansão da massa gorda na obesidade ocorre via hipertrofia e/ou hiperplasia dos adipócitos presentes no tecido adiposo. A hiperplasia resulta principalmente da proliferação e subsequente diferenciação dos pré-adipócitos, enquanto a hipertrofia resulta do excesso de estoque lipídico dentro dos adipócitos [36,37].

Além de conter adipócitos e pré-adipócitos, o tecido adiposo contém células imunes como macrófagos e linfócitos que ajudam a manter as funções metabólicas normais do tecido adiposo [36,37]. Normalmente uma inflamação de baixo grau é encontrada no tecido adiposo de pessoas obesas, particularmente pela elevação dos níveis de interleucina IL-6 e TNF- α (Figura 1), e essa inflamação é caracterizada por mudanças nas células imunes, dando origem a adipocinas alteradas, que por sua vez induzem resistência à insulina [33]. Além disso, IL-6 e TNF- α são conhecidos por desempenhar um papel crucial no metabolismo de lipídios pela estimulação dos adipócitos no tecido adiposo branco, aumentando assim a liberação de ácidos graxos não esterificados, através dos processos lipolíticos e conduzindo a elevados níveis de ácidos graxos séricos [38].

Figura 1 - Ação dos polifenóis do chá verde nos adipócitos. A obesidade está associada a uma inflamação de baixo grau nos adipócitos, contendo células imunes como macrófagos e elevação nos níveis de IL-6 e TNF- α . A ingestão de polifenóis do chá verde reduz a inflamação dos adipócitos, através da redução de citocinas inflamatórias como IL-6 e TNF- α . Os polifenóis do chá verde promovem a oxidação dos ácidos graxos e lipólise, reduzindo a proliferação de adipócitos, reduzem a adipogênese, diminuindo a proliferação dos adipócitos.



Fonte: as autoras.

A obesidade, além de estar associada a uma inflamação de baixo grau (Figura 1), se caracteriza por um aumento nos níveis de alguns hormônios circulantes e nutrientes, como a leptina, glicose e ácidos graxos livres, dentre outras alterações metabólicas [39]. As condições de obesidade também estão associadas a aumento dos níveis de estresse oxidativo. Fatores como hiperglicemia, altos níveis de ácidos graxos livres, triacilglicerol, hiperleptinemia e inadequadas defesas antioxidantes são os principais fatores do aumento do estresse oxidativo [40]. Uma dieta com mais gordura e carboidrato do que frutas e vegetais, em geral tendem a inadequadas defesas antioxidantes. Além disso, as concentrações de vitaminas, minerais, enzimas e atividade antioxidante são reduzidas na obesidade [41,42].

Chá verde e obesidade

Estudos realizados em ratos e camundongos confirmaram os efeitos benéficos da EGCG ou extrato de chá verde sobre os parâmetros relacionados com a obesidade. Incluindo redução do peso corporal, massa adiposa, lipídios totais, colesterol e triglicerídeos no fígado e no plasma, além de redução da resistência à insulina [43-49].

O uso a longo prazo de chá verde, chá preto e EGCG isolada (1 mg/kg por dia) em ratos alimentados com dieta de alto teor lipídico melhorou a tolerância a glicose após 16 semanas. Tanto o chá verde quanto o preto reduziram a gordura corporal, enquanto o chá verde e a EGCG aumentaram a massa magra [16].

Resultados semelhantes foram encontrados em estudos realizados com humanos [50-57]. O consumo de chá verde, nas formas de EGCG ou extrato de chá verde, com ou sem cafeína, por indivíduos obesos, reduziu o peso corporal, IMC, circunferência da cintura e do quadril, gordura corporal total e gordura abdominal visceral e subcutânea [12].

Estudo randomizado, duplo-cego, controlado com uso de placebo concluiu que o extrato de chá verde com alta dose de EGCG (856,8 mg) tomado diariamente por 12 semanas foi capaz de reduzir o peso, IMC e circunferência da cintura em mulheres obesas. O mesmo estudo apresentou uma redução dos níveis de grelina e aumento de adiponectina, hormônios relacionados à obesidade (Tabela I). Neste estudo, a dose de cafeína do extrato de chá verde foi muito baixa (menos de 1,05 mg/dia), o que mostra que a redução de peso parece ter acontecido inteiramente devido aos efeitos de EGCG [58]. Estudos prévios executados com menores concentrações de EGCG (360 mg/dia) se mostraram menos efetivos com relação a redução das medidas antropométricas. Demonstrando que o efeito da EGCG na redução de peso pode ser dose-dependente [54].

Tabela I - Síntese dos principais estudos associando o uso dos polifenóis do chá verde e a influência na obesidade.

Referência	Modelo utilizado	Período de Intervenção	Concentração de polifenóis	Resultados
Chen <i>et al.</i> (2015) [58]	Mulheres com obesidade central	12 semanas	856,8 mg/dia de EGCG 236,1 mg/dia de ECG 7,70 mg/dia de EGC 4,80 mg/dia de EC 4,25 mg/dia de GCG < 0,07 mg/dia de GC 379 mg/dia de extrato de chá verde (sendo 208 mg de EGCG)	↓Peso corporal ↓IMC ↓Circunferência da cintura ↓Colesterol total ↓LDL ↓Grelina ↑Adiponectina
Bogdanski <i>et al.</i> (2012) [50]	Humanos obesos e hipertensos	3 meses		↓Pressão sistólica e diastólica ↓Glicemia em jejum ↓Resistência a insulina ↓Proteína C-reativa ↓Colesterol total ↓LDL ↓Triglicerídeos ↑HDL
Auvichayapat <i>et al.</i> (2008) [61]	Humanos obesos submetidos a dieta tailandesa	12 semanas	750 mg/dia de extrato de chá verde (sendo 33,58 mg de EGCG e 9,28 mg ECG em 10% de amostra analisada)	↓Peso corporal ↑Gasto energético
Dulloo <i>et al.</i> (2015) [62]	Humanos classificados com magreza a obesidade moderada	24 horas	375 mg/dia de extrato de chá verde (sendo 270 mg EGCG e o restante constituído por quantidades inferiores de EGC, EC e ECG)	↑Gasto energético ↑Oxidação de gordura
Ormsbee <i>et al.</i> (2014) [71]	Humanos com sobrepeso e obesidade	8 semanas	3.020 mg/dia de suplemento multiingredientes com chá verde (45% EGCG e 90% de polifenóis), CLA	Não houve diferenças significativas na composição corporal, perfil lipídico, glicose, insulina, adiponectina, leptina e proteína C-reativa

e BCAA				
Chen <i>et al.</i> (2015) [78]	Células de ratos diferenciadas (3T3-L1) estimuladas com catequinas na presença ou na ausência de noradrenalina	24 horas	38,2% de EGCG 30,2% de EGC 10,7% de ECG 7,9% de EC 6,8% de GC 2,9% de catequina 2,0% de GCG 1,3% de outros	↑Liberação de glicerol e ácidos graxos livres na presença de noradrenalina ↑mRNA e níveis de proteína de lipase ↑Hormônio sensível e lipase de triacilglicerol do adipócito ↑Lipólise na presença de noradrenalina em uma via dependente de proteína quinase A em adipócitos 3T3-L1
Basu <i>et al.</i> (2013) [87]	Humanos obesos com síndrome metabólica	8 semanas	928 mg/dia de catequinas total em bebida de chá verde (sendo 440mg de EGCG, 220 mg de EGC, 180 mg de ECG e 88 mg de EC) 870 mg/dia de catequinas total em cápsula (sendo 460 mg de EGCG, 240 mg de EGC, 120 mg de ECG e 50 mg de EC)	Bebida e cápsula: ↑Capacidade antioxidante do plasma ↑Glutathiona total no sangue
Santana <i>et al.</i> (2015) [91]	Camundongos suíços alimentados com dieta hiperlipídica induzidos a alterações metabólicas	8 semanas	50 mg/kg/dia de EGCG	↑TNF- α ↑IL-10 ↑ Adiponectina ↓ Peso corporal

EGCG = Epigallocatequina galato; ECG = Epicatequina galato; EGC = Epigallocatequina; EC = Epicatequina; GCG = Galocatequina galato; GC = Galocatequina.

O impacto da ingestão do chá no perfil lipídico, como colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos, e sensibilidade à insulina parece ser inconsistente, mostrando melhoria ou nenhum efeito [12]. Em um estudo duplo-cego, 56 obesos hipertensos receberam um suplemento diário de 1 cápsula contendo 379 mg de extrato de chá verde ou um placebo correspondente, por 3 meses. Após este período, houve uma redução significativa na pressão sistólica e diastólica, glicemia em jejum, proteína C-reativa e resistência a insulina, no grupo que tomou a suplementação. Além disso, a suplementação contribuiu para reduções significativas no colesterol total, LDL e triglicerídeos, e aumento no HDL [50] (Tabela I). Por outro lado, estudo realizado com 88 obesos que receberam suplementação de 2 cápsulas diárias de 400 mg de extrato de chá verde por um período de 8 semanas, inferior ao estudo anterior não demonstrou diferenças significativas nos níveis de glicemia, resistência a insulina, LDL, HDL, colesterol total e pressão sistólica. O estudo apenas encontrou uma modesta redução nas pressões diastólicas dos voluntários [59].

Evidência epidemiológica demonstrou que indivíduos que consomem chás habitualmente por mais de 10 anos apresentaram 19,6% de gordura corporal a menos do que os indivíduos que não possuíam o hábito de ingerir a bebida. Destes indivíduos, mais de 90% tinham por hábito consumir chá verde, o que sugere que os componentes do chá verde são os responsáveis pela redução de peso [60].

A perda de peso geralmente ocorre por uma redução da ingestão alimentar ou por um aumento do gasto energético. Estudo randomizado realizado com 60 indivíduos obesos e sedentários, alimentados com dieta tailandesa por 12 semanas demonstrou diferença significativa de perda de peso nos indivíduos que consumiram chá verde. A redução de peso ocorreu devido a um aumento do gasto energético pela 8ª semana do estudo, de 88,9 kcal/dia [61] (Tabela I). Em outro estudo realizado com indivíduos caucasianos, foi encontrado um aumento do gasto energético em 78,6 kcal/dia, levemente inferior e as razões para isto seria o fato do chá verde usado conter menos cafeína do que no estudo anterior e também o fato de os caucasianos consumirem mais cafeína que os tailandeses, o que leva a uma maior tolerância para chá ou café [62].

Portanto, o chá verde parece possuir propriedades termogênicas e promover a oxidação lipídica (Figura 1), além de conter em sua composição a cafeína [63]. O uso da cafeína também pode contribuir para mudanças em medidas antropométricas através do aumento do gasto energético ou aumento da termogênese [64]. Entretanto, estudos têm demonstrado que a ação da EGCG tem efeito independente da presença de cafeína [63].

Adultos japoneses com sobrepeso e obesidade que ingeriram por 12 semanas uma bebida contendo extrato de chá verde descafeinado (548 mg de catequinas e 0 mg de cafeína) apresentaram peso corporal, circunferência da cintura e gordura visceral significativamente mais baixos do que os indivíduos que consumiram uma bebida placebo (0 mg de catequinas e 0 mg de cafeína). Com isso, o estudo mostra que o consumo diário de uma bebida enriquecida com catequinas, mesmo que sem cafeína, pode ser útil para combater a obesidade [65].

Em homens saudáveis suplementados com extrato de chá verde contendo 270 mg de EGCG e 150 mg de cafeína, o gasto energético aumentou significativamente em 4% comparado com os que ingeriram somente cafeína, e a oxidação de gordura foi de 41% em comparação a 33% da cafeína isolada. O estudo demonstra que o efeito termogênico e a oxidação de gordura não podem ser explicados com base apenas no conteúdo de cafeína presente no chá verde, visto que o tratamento com a mesma quantidade de cafeína isolada não conseguiu alterar de forma significativa o gasto energético [62]. A combinação de cafeína com catequinas pode ser capaz de fornecer benefícios adicionais ou até mesmo sinérgicos à catequinas isoladas [66].

Em um estudo realizado com japoneses, o consumo habitual de café foi associado a uma diminuição da resistência a insulina e da glicemia em jejum, e surpreendentemente o consumo de chá verde foi associado a uma maior resistência a insulina e insulina em jejum entre a população estudada [67]. Rebello *et al.* [68] não encontrou associação entre o consumo de chá verde e a resistência a insulina entre uma população multiétnica asiática. No entanto, diferentes resultados foram encontrados em estudos *in vitro* e *in vivo*, nos quais o consumo de chá verde e seus componentes foram relacionados a uma diminuição do nível de glicemia de jejum e aumento da sensibilidade a insulina [69,70].

Estudo investigou os efeitos de um suplemento dietético composto por cafeína, ácido linoleico conjugado (CLA), chá verde e aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) na composição corporal, perfil lipídico, glicose, insulina, adiponectina, leptina e proteína C-reativa no sangue em homens e mulheres com sobrepeso e obesidade. Após 8 semanas de tratamento, os parâmetros avaliados não apresentaram mudanças significativas [71] (Tabela I). Este resultado diverge de estudos recentes que reportaram uma melhoria na composição corporal com o consumo de suplementos dietéticos compostos por ingredientes variados [72,73].

Nem todos os estudos realizados com seres humanos obtiveram resultados positivos com relação às medidas relacionadas à obesidade. Hill *et al.* [53] relataram que após 12 semanas, não houve diferença significativa em peso corporal, IMC, circunferência de cintura e gordura abdominal entre o grupo placebo e o grupo de mulheres, praticantes de exercício físico, pós-menopausa, com obesidade ou sobrepeso, que recebeu suplementação de EGCG (300 mg). De forma similar, Hsu *et al.* [54] em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo demonstraram que, em mulheres obesas, não houve diferença estatística em percentual de peso corporal, IMC e circunferência de cintura, entre o grupo placebo e o grupo que recebeu suplementação de extrato de chá verde (400 mg) após 12 semanas de tratamento.

As discrepâncias entre os estudos clínicos podem ser devido às variedades nos delineamentos de estudos, períodos dos estudos (24 h - 24 semanas), idade e sexo dos participantes, etnia, formulação do suplemento de chá verde (EGCG, GTC, GTE), presença ou ausência de fatores de controle de peso, como cafeína, exercício físico, dieta de baixo teor calórico, entre outros aspectos [12].

Possíveis mecanismos de ação envolvidos na redução da gordura corporal

Os mecanismos de como o chá e a EGCG reduzem gordura corporal não estão completamente elucidados. Estudo demonstrou que a ingestão de chá aumenta a expressão de genes envolvidos no metabolismo de ácidos graxos no fígado, além de alterar genes existentes no tecido adiposo, enquanto a EGCG melhora marcadores de termogênese [16].

A homeostase no tecido adiposo é um balanço entre a adipogênese e a lipólise. As catequinas do chá verde, mais especificamente a EGCG, parece diminuir a adipogênese nos adipócitos 3T3-L1 [74,75] e prevenir a diferenciação destes pela inibição das enzimas

lipogênicas [76]. A EGCG também inibe a proliferação dos pré-adipócitos, assim prevenindo o acúmulo de triglicerídeos [77]. No entanto, o efeito das catequinas na lipólise do tecido adiposo não estão totalmente esclarecidos [78].

A lipólise dos adipócitos é um processo complexo que envolve diversos hormônios e sinais bioquímicos [79]. Existem três enzimas lipolíticas que desempenham um papel crítico na lipólise de tecidos adiposos: lipase de triacilglicerol do adipócito, lipase hormônio-sensível e monoacilglicerol lipase [80]. Em pessoas obesas, a expressão de lipase de triacilglicerol e lipase hormônio-sensível é reduzida em tecidos adiposos se comparado com indivíduos eutróficos [81,82]. Conseqüentemente, o aumento da lipólise previne a obesidade [83]. Além disso, as catecolaminas, adrenalina e noradrenalina, atuam através dos β -adrenoreceptores, aumentando a produção de adenosina 3',5'-cíclica monofosfato (cAMP), assim ativando a proteína quinase A (PKA) e conduzindo a fosforilação da lipase hormônio-sensível e lipólise [84].

As catequinas aumentam a expressão de genes que codificam as proteínas lipolíticas nos adipócitos. Células adiposas (3T3-L1) de ratos foram estimuladas com catequinas do chá verde na presença ou ausência de noradrenalina. Na presença de noradrenalina promoveram a liberação de glicerol e ácidos graxos livres, fosforilação da proteína lipase hormônio-sensível e aumentaram a lipólise (Figura 1), porém as catequinas sozinhas não obtiveram o mesmo efeito. O mesmo estudo demonstrou aumento do mRNA de proteína de lipase hormônio sensível e lipase de triacilglicerol do adipócito. Estes resultados demonstram que as catequinas de chá verde aumentam a lipólise, na presença de noradrenalina através de uma via dependente de PKA, em adipócitos 3T3-L1, proporcionando um mecanismo potencial pelo qual as catequinas podem reduzir a gordura corporal [78] (Tabela I).

A EGCG previne a degradação de catecolaminas via inibição da atividade da enzima catecol-o-metiltransferase (COMT). Devido ao importante papel do sistema nervoso simpático e seu neurotransmissor noradrenalina no controle da termogênese e na oxidação de gorduras, pode-se compreender que as catequinas, pela inibição da COMT, aumentem o efeito da noradrenalina, potencializando a oxidação de gorduras pela ativação da termogênese [62].

Estudo demonstrou ainda melhora nos perfis lipídicos, com redução de colesterol total e LDL após o período de tratamento [58]. O mecanismo de redução da EGCG nos perfis lipídicos do plasma pode ser atribuído pela interrupção da absorção lipídica através da competição por enzimas envolvidas na digestão e absorção [85,86].

O chá verde também parece regular positivamente as atividades de enzimas endógenas antioxidantes como a catalase, superóxido dismutase, e/ou glutathione peroxidase. Obesos com síndrome metabólica receberam um dos três tratamentos por 8 semanas: chá verde (4 copos/dia), controle (4 copos de água/dia) ou extrato de chá verde (2 cápsulas/dia). Tanto a bebida quanto o extrato de chá verde, aumentaram significativamente a capacidade antioxidante do plasma e a glutathione total no sangue. Sendo a glutathione um constituinte essencial do sistema de defesa antioxidante endógeno. Assim, os resultados suportam a hipótese de que o chá verde pode providenciar proteção antioxidante na síndrome metabólica [87] (Tabela I).

Na literatura, a maioria dos estudos sobre chá verde utilizam as folhas, os extratos ou seus derivados (catequinas), mas não o chá verde fervido, que é uma bebida muito popular no Norte da África. Este chá é caracterizado pela cocção das folhas secas em água fervente por um período variável, não excedendo 60 minutos. Snoussi *et al.* [88] realizaram a cocção do chá em diferentes tempos (15, 30 e 60 minutos) e compararam com o chá verde por infusão, deixado em água quente por 3 minutos. O chá verde fervido por 15 minutos apresentou uma alta quantidade de compostos fenólicos, 4,5 vezes mais do que no chá verde por infusão, e estes valores declinaram de acordo com o aumento do tempo de cocção (30 e 60 minutos). O mesmo estudo mostrou que os níveis de mRNA do GLUT4 em adipócitos mesentéricos aumentaram em resposta a administração crônica de chá verde fervido. Portanto, a melhora intraperitoneal de tolerância à glicose em ratos tratados com este tipo de chá poderia ser atrelada a uma maior utilização de glicose por adipócitos. O que está de acordo com demais estudos, os quais as catequinas do chá verde aumentaram a expressão do GLUT4 e promoveram a absorção de glicose em adipócitos e músculo [89,90].

Os efeitos da ingestão de chá verde na redução da gordura corporal podem ainda estar associados a um cruzamento entre as vias lipolíticas e inflamatórias. Após 8 semanas de suplementação de extrato de chá verde descafeinado rico em EGCG (50 mg/kg/dia), os níveis de TNF- α , IL-10 e adiponectina aumentaram em camundongos com alterações metabólicas induzidas por dieta rica em lipídios [91] (Tabela I). A IL 10 é conhecida por possuir

propriedades anti-inflamatórias e é secretada por ativação dos monócitos/macrófagos e linfócitos [92]. Embora o aumento dos níveis de TNF- α esteja relacionado a desordens inflamatórias, essa citocina também participa de diversas funções celulares que não estão associadas a processos inflamatórios. No estudo, como o aumento dos níveis de TNF- α esteve acompanhado por aumento dos níveis de citocinas anti-inflamatórias como adiponectina e IL-10, conclui-se que esse efeito não está atrelado a processos inflamatórios e sim a regulação do metabolismo, já que somado a isso os camundongos que receberam a suplementação apresentaram redução de peso, comparados aos que receberam um suplemento placebo [91].

O desencadeamento da resposta inflamatória induzida pela obesidade envolve alguns mecanismos, como a via de sinalização do fator de transcrição fator nuclear kappa B (NF- κ B), o qual aumenta a expressão de diversos genes envolvidos na resposta inflamatória e, conseqüentemente, está ligado à formação de diferentes DCNT. A EGCG tem ação anti-inflamatória, inibindo *in vitro* a ativação do fator de transcrição NF- κ B ao mesmo tempo que inibe a degradação do I κ B- α induzida pela ativação celular mediada pelo TNF- α . O mecanismo de ação anti-inflamatório da EGCG parece estar relacionado à diminuição da atividade da proteína IKK, envolvida na fosforilação do I κ B- α . Como consequência desse efeito sobre a via de sinalização do NF- κ B, as catequinas diminuem a expressão gênica da enzima COX-2. Dentro do contexto inflamatório, as proteínas quinases JNK e p38 são ativadas por citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-1 α . A EGCG atua na via das proteíno-quinases ativadas por mitógenos (MAP quinase), inibindo a fosforilação da proteína p38 e reduzindo a expressão gênica da proteína JNK [6].

Estudos reportaram que o estado de obesidade altera o número e o perfil de células imunes presentes no tecido adiposo branco e na corrente sanguínea [93,94], além de estar associado ao aumento dos níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS), que contribuem para um maior estresse oxidativo [40]. Ratos alimentados por dieta de cafeteria a base de chocolate, leite condensado, amendoim e biscoito de amido de milho por 8 semanas, apresentaram como resposta à dieta aumento da produção de ROS e diminuição da IL-10. Após tratamento com chá verde por sonda, os linfócitos retirados para análise revelaram uma diminuição da produção de ROS e dos níveis de citocinas pró-inflamatórias IL-2, IL-6, IL-1 α , TNF- α (Figura 1), além de uma redução no nível de RNAm de TRL4 e aumento de IL-10. Os autores concluíram que o tratamento com chá verde pode dirigir os linfócitos a um microambiente mais anti-inflamatório que pró-inflamatório [95].

Recentemente, um novo tecido adiposo foi descoberto e identificado como um potencial alvo para o tratamento da obesidade, o tecido do tipo tecido adiposo marrom. Os adipócitos deste possuem mais mitocôndrias que os adipócitos brancos [96]. A combinação de exercício com a ingestão de extrato de chá verde descafeinado (77 mg/g peso) em ratos, alterou a expressão de genes de uma maneira que sugere a conversão de tecido adiposo branco em tecido do tipo adiposo marrom [97].

Conclusão

Diante dos resultados apresentados, pode-se perceber que a administração dos polifenóis do chá verde, sob a forma de suplemento ou chá, se mostra eficaz na redução do peso corporal na maioria dos estudos, contribuindo para a melhora do quadro de obesidade. Os efeitos benéficos do chá verde e seus componentes não se limitam apenas a redução de peso, mas também a redução da resistência insulínica, glicemia em jejum e melhora do perfil lipídico.

O mecanismo pelo qual o chá verde pode reduzir o percentual de gordura corporal ainda não está completamente elucidado, porém existem diversas hipóteses, que incluem o aumento da expressão dos genes envolvidos no metabolismo de ácidos graxos, inibição da atividade da enzima catecol-o-metiltransferase, aumento da oxidação de gorduras, melhora dos marcadores de termogênese, aumento do gasto energético, estimulação da lipólise, regulação de atividades de enzimas endógenas antioxidantes, diminuição da produção de ROS e dos níveis de inflamação do tecido adiposo. No entanto, não há um consenso quanto à dose, duração do tratamento e ao modo de administração ideais deste tipo de chá/suplemento, visto que os estudos variam bastante nesses quesitos. Finalmente, com o objetivo de obter redução de gordura corporal torna-se importante aliar o consumo do chá verde a um plano alimentar equilibrado, além da prática frequente de atividade física, consideradas condutas favoráveis para melhora da obesidade.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa de produtividade em pesquisa da Profa. Dra. Cláudia Funchal.

Referências

1. Beja A, Ferrinho P, Craveiro I. Evolução da prevenção e combate à obesidade de crianças e jovens em Portugal ao nível do planeamento estratégico. *Rev Port Saúde Pública* 2014;32(1):10-7.
2. Rosini TC, Silva ASR, Moraes C. Obesidade induzida por consumo de dieta: modelo em roedores para o estudo dos distúrbios relacionados com a obesidade. *Rev Assoc Med Bras* 2012;58(3):383-7.
3. Federación Latinoamericana de Sociedades Obesidad (Flaso). I Consenso Latinoamericano em obesidade. Rio de Janeiro; 1998.
4. Francischi RPP, Pereira LO, Freitas CS, Klopfer M, Santos RC, Vieira P et al. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. *Rev Nutr* 2000;13(1):17-28.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Obesidade. Brasília; 2006:108 p.
6. Bastos DHM, Rogero MM, Arêas JA. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53(5):646-56.
7. Costamagna MS, Zampini IC, Alberto MR, Cuello S, Torres S, Pérez J et al. Polyphenols rich fraction from *Geoffroea decorticans* fruits flour affects key enzymes involved in metabolic syndrome, oxidative stress and inflammatory process. *Food Chemistry* 2016;190:392-402.
8. Pimentel CVMB, Francki, VM, Gollucke APB. Alimentos funcionais: introdução às principais substâncias bioativas em alimentos. São Paulo: Varela; 2005.
9. Ahmad RS, Butt MS, Sultan MT, Ahmad S, De Feo SDV, Zia-UI-Hag M. Preventive role of green tea catechins from obesity and related disorders especially hypercholesterolemia and hyperglycemia. *J Transl Med* 2015;13:79.
10. Link A, Balaguer F, Goel A. Cancer chemoprevention by dietary polyphenols: promising role for epigenetics. *Biochem Pharmacol.* 2010;80:1771-92.
11. Bakker GC, Van Erk MJ, Pellis L, Wopereis S, Rubingh CM, Cnubben NH, et al. An antiinflammatory dietary mix modulates inflammation and oxidative and metabolic stress in overweight men: a nutrigenomics approach. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1044-59.
12. Wang S, Moustaid-Mouss N, Chen L, Mo H, Shastri A, Su R et al. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *J Nutr Biochem* 2014;25:1-18.
13. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004;79:727-47.
14. Anhê FF, Desjardins Y, Pilon G, Dudonné S, Genovese MI, Lajolo FM et al. Polyphenols and type 2 diabetes: a prospective review. *Pharma Nutrition.* 2013;1:105-14.
15. Graham HN. Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry. *Prev Med.* 1992;21:334-50.
16. Chen N, Bezzina R, Hinch E, Lewandowski PA, Cameron-Smith D, Mathai ML et al. Green tea, black tea, and epigallocatechin modify body composition, improve glucose tolerance, and differentially alter metabolic gene expression in rats fed a high-fat diet. *Nutr Res* 2009;29:784-93.
17. Cheng TO. All teas are not created equal. The Chinese green tea and cardiovascular health. *Int J Cardiol* 2006;108(3):301-8.
18. Rumpler W, Seale J, Clevidence B, Judd J, Wiley E, Yamamoto S et al. Oolong tea increases metabolic rate and fat oxidation in men. *J Nutr* 2001;131(11): 2848-52.
19. Leung LK, Su Y, Chen R, Zhang Z, Huang Y, Chen ZY. Theaflavins in black tea and catechins in green tea are equally effective antioxidants. *J Nutr* 2001;131(9):2248-51.

20. Mukhtar H, Ahmad N. Tea polyphenols: prevention of cancer and optimizing health. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):1698-702.
21. Khan N, Mukhtar H. Tea polyphenols for health promotion. *Life Sci* 2007;81:519-33.
22. Kim EY, Ham SK, Shigenaga MK, Han O. Bioactive dietary polyphenolic compounds reduce nonheme iron transport across human intestinal cell monolayers. *J Nutr* 2008;138(9):1647-51.
23. Wolfram S, Wang Y, Thielecke F. Anti-obesity effects of green tea: from bedside to bench. *Mol Nutr Food Res* 2006;50:176-87.
24. USDA database for the flavonoid content of Selected foods. Nutrient Data Laboratory. Food Composition Laboratory. Beltsville Human Nutrition Research Center. Nutrient Data Laboratory. United States Department of Agriculture. [citado 2015 set 15]. Disponível em: <http://www.ars.usda.gov/SP2UserFiles/Place/12354500/Data/Flav/Flav02-1.pdf>.
25. Hasler C M. Functional Foods: Benefits, Concerns and Challenges. A position paper from the American Council on Science and Health. *J Nutr* 2002;132(12):3772-81.
26. Bartels CL, Miller SJ. Dietary supplements marketed for weight loss. *Nutr Clin Pract* 2003;18(2):156-69.
27. Camargo MCR, Toledo MCF. Teor de cafeína em cafés brasileiros. *Ciênc Tecnol Aliment* 1998;18(4):421-4.
28. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. [citado 2015 set 20]. Disponível em:
29. http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/. 2000.
30. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404:635-43.
31. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2583-9.
32. Behbehani K. Kuwait National Programme for Healthy Living: first 5-year plan (2013–2017). *Med Princ Pract*. 2014;23(suppl 1):32-42.
33. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004;84:277-359.
34. Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N, Claycombe KJ. Immunity as a link between obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* 2012;33:26-34.
35. Kalupahana NS, Claycombe K, Moustaid-Moussa N. (n-3) Fatty acids alleviate adipose tissue inflammation and insulin resistance: mechanistic insights. *Adv Nutr* 2011;2(4):304-16.
36. Qian SW, Tang Y, Li X, Liu Y, Zhang YY, Huang HY et al. Bmp4-mediated brown fat-like changes in white adipose tissue alter glucose and energy homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(9): E798–807.
37. Arner E, Westermark PO, Spalding KL, Britton T, Rydén M, Frisén J et al. Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes*. 2010;59:105-9.
38. Lolmède K, Duffaut C, Zakaroff-Girard A, Bouloumié A. Immune cells in adipose tissue: key players in metabolic disorders. *Diabetes Metab*. 2011;37:283-90.
39. Li ZY, Wang P, Miao CY. Adipokines in inflammation, insulin resistance and cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011;38(12):888-96.
40. Chen S, Akbar SMF, Miyake T, Abe M, Al-Mahtab M, Furukawa S et al. Diminished immune response to vaccinations in obesity: role of myeloid-derived suppressor and other myeloid cells. *Obes Res Clin Pract* 2015;9(1):35-44.
41. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes* 2006;30:400-18.
42. Kris-Etherton PM, Etherton TD, Fleming J. Human nutrition|cardiovascular and obesity health concerns, in: Dikeman M, Devine C, eds. *Encyclopedia of Meat Sciences*. 2 ed. Oxford: Academic Press; 2014, p.105-10.
43. Jones DA, Prior SL, Barry JD, Caplin S, Baxter JN, Stephens JW. Changes in markers of oxidative stress and DNA damage in human visceral adipose tissue from subjects with obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;106:627-33.
44. Bose M, Lambert JD, Ju J, Reuhl KR, Shapses SA, Yang CS. The major green tea polyphenol, (β)-epigallocatechin-3-gallate, inhibits obesity, metabolic syndrome, and fatty liver disease in high-fat-fed mice. *J Nutr* 2008;138:1677-83.

45. Chen YK, Cheung C, Reuhl KR, Liu AB, Lee MJ, Lu YP et al. Effects of green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate on newly developed high-fat/Western- style diet-induced obesity and metabolic syndrome in mice. *J Agric Food Chem* 2011;59:11862-71
46. Ramadan G, El-Beih NM, Abd El-Ghffar EA. Modulatory effects of black v. green tea aqueous extract on hyperglycaemia, hyperlipidaemia and liver dysfunction in diabetic and obese rat models. *Br J Nutr* 2009;102:1611-9.
47. Sae-tan S, Grove KA, Lambert JD. Weight control and prevention of metabolic syndrome by green tea. *Pharmacol Res* 2011;64:146-54.
48. Shimotoyodome A, Haramizu S, Inaba M, Murase T, Tokimitsu I. Exercise and green tea extract stimulate fat oxidation and prevent obesity in mice. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:1884-92.
49. Tian C, Xiaolei Y, Zhang R, Long J, Ren W, Ding S et al. Green tea polyphenols reduced fat deposits in high fat-fed rats via erk1/2-PPARgamma-adiponectin pathway. *PLoS One* 2013;8:e53796.
50. Ueda M, Ashida H. Green tea prevents obesity by increasing expression of insulin-like growth factor binding protein-1 in adipose tissue of high-fat diet-fed mice. *J Agric Food Chem* 2012;60:8917-23.
51. Bogdanski P, Suliburska J, Szulinska M, Stepień M, Pupek-Musialik D, Jablecka A. Green tea extract reduces blood pressure, inflammatory biomarkers, and oxidative stress and improves parameters associated with insulin resistance in obese, hypertensive patients. *Nutr Res* 2012;32:421-7.
52. Boschmann M, Thielecke F. The effects of epigallocatechin-3-gallate on thermogenesis and fat oxidation in obese men: a pilot study. *J Am Coll Nutr* 2007;26:389S-95S.
53. Brown AL, Lane J, Holyoak C, Nicol B, Mayes AE, Dadd T. Health effects of green tea catechins in overweight and obese men: a randomised controlled cross-over trial. *Br J Nutr* 2011;106:1880--9.
54. Hill AM, Coates AM, Buckley JD, Ross R, Thielecke F, Howe PR. Can EGCG reduce abdominal fat in obese subjects? *J Am Coll Nutr* 2007;26:396S-402S.
55. Hsu CH, Tsai TH, Kao YH, Hwang KC, Tseng TY, Chou P. Effect of green tea extract on obese women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2008;27:363-70.
56. Maki KC, Reeves MS, Farmer M, Yasunaga K, Matsuo N, Katsuragi Y et al. Green tea catechin consumption enhances exercise-induced abdominal fat loss in overweight and obese adults. *J Nutr* 2009;139:264-70.
57. Suliburska J, Bogdanski P, Szulinska M, Stepień M, Pupek-Musialik D, Jablecka A. Effects of green tea supplementation on elements, total antioxidants, lipids, and glucose values in the serum of obese patients. *Biol Trace Elem Res* 2012;149:315-22.
58. Thielecke F, Rahn G, Bohnke J, Adams F, Birkenfeld AL, Jordan J et al. Epigallocatechin-3-gallate and postprandial fat oxidation in overweight/obese male volunteers: a pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:704-13.
59. Chen IJ, Liu CY, Chiu JP, Hsu CH. Therapeutic effect of high-dose green tea extract on weight reduction: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2016;35(3):592-9.
60. Brown AL, Lane J, Coverly J, Stocks J, Jackson S, Stephen A et al. Effects of dietary supplementation with the green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate on insulin resistance and associated metabolic risk factors: randomized controlled trial. *Br J Nutr* 2009;101:886-94.
61. Wu CH, Lu FH, Chang TS, Wang RH, Chang CJ. Relationship among habitual tea consumption, percent body fat, and body fat distribution. *Obes Res* 2003;11:1088-95.
62. Auvichayapat P, Prapochanung M, Tunkamnerdthai O, Sripanidkulchai BO, Auvichayapat N, Thinkhamrop B et al. Effectiveness of green tea on weight reduction in obese Thais: a randomized, controlled trial. *Physiol Behav* 2008;93:486-91.
63. Dulloo AG, Duret C, Rohrer D, Girardier L. Efficacy of a Green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24h energy expenditure and fat oxidation in human. *Am J Clin Nutr* 1999;70:1040-5.

64. Almeida A, Fava D, Navarro F. Interação da ingestão diária de chá verde (*Camellia sinensis*) no metabolismo celular e na célula adiposa promovendo emagrecimento. *Rev Bras de Obesid, Nutr e Emagrec* 2007;1(3):27-37.
65. Astrup A, Toubro S, Cannon S, Hein P, Breum L, Madsen J. Caffeine: a double-blind, placebo-controlled study of its thermogenic, metabolic, and cardiovascular effects in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1990;51:759-67.
66. Takeshita M, Takashima S, Harada U, Shibata E, Hosoya N, Takase H et al. Effects of long-term consumption of tea catechins-enriched beverage with no caffeine on body composition in humans. *Jpn Pharmacol Ther* 2008;36:767-76.
67. Phung O, Baker W, Matthews L, Lanosa M, Thorne A, Coleman C. Effect of green tea catechins with or without caffeine on anthropometric measures: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;91:73-81.
68. Pham NM, Nanri A, Kochi T, Kuwahara K, Tsuruoka H, Kurotani K et al. Coffee and green tea consumption is associated with insulin resistance in Japanese adults. *Metabolism* 2014;63:400-8.
69. Rebello SA, Chen CH, Naidoo N, Xu W, Lee J, Chia KS et al. Coffee and tea consumption in relation to inflammation and basal glucose metabolism in a multi-ethnic asian population: a cross-sectional study. *Nutr J* 2011;10:61.
70. Stote KS, Baer DJ. Tea consumption may improve biomarkers of insulin sensitivity and risk factors for diabetes. *J Nutr* 2008;138:1584S-8S.
71. Cabrera C, Artacho R, Giménez R. Beneficial effects of green tea — a review. *J Am Coll Nutr* 2006;25:79-99.
72. Ormsbee JM, Rawal SR, Baur AD, Kinsey AW, Marcus L, Elam ML et al. The effects of a multi-ingredient dietary supplement on body composition, adipokines, blood lipids, and metabolic health in overweight and obese men and women: a randomized controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr* 2014;11:37.
73. Outlaw J, Wilborn C, Smith A, Urbina S, Hayward S, Foster C et al. Effects of ingestion of a commercially available thermogenic dietary supplement on resting energy expenditure, mood state and cardiovascular measures. *J Int Soc Sport Nutr* 2013;10(1):25.
74. Lopez HL, Ziegenfuss TN, Hofheins JE, Habowski SM, Arent SM, Weir JP et al. Eight weeks of supplementation with a multi-ingredient weight loss product enhances body composition, reduces hip and waist girth, and increases energy levels in overweight men and women. *J Int Soc Sport Nutr* 2013;10:22.
75. Moon HS, Chung CS, Lee HG, Kim TG, Choi YJ, Cho CS. Inhibitory effect of (-)-epigallocatechin-3-gallate on lipid accumulation of 3T3-L1 cells. *Obesity* 2007;15:2571-2582.
76. Kim H, Hiraishi A, Tsuchiya K, Sakamoto K. Epigallocatechin gallate suppresses the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes through transcription factors FoxO1 and SREBP1c. *Cytotechnology* 2010;62:245-55.
77. Furuyashiki T, Nagayasu H, Aoki Y, Bessho H, Hashimoto T, Kanazawa K, et al. Tea catechin suppresses adipocyte differentiation accompanied by down-regulation of PPARgamma2 and C/EBPalpha in 3 T3-L1 cells. *Biosci Biotechnol. Biochem* 2004;68:2353-9.
78. Chan CY, Wei L, Castro-Muñozledo F, Koo WL. (-)-Epigallocatechin-3-gallate blocks 3T3-L1 adipose conversion by inhibition of cell proliferation and suppression of adipose phenotype expression. *Life Sci* 2011; 89:779-85.
79. Chen S, Osaki N, Shimotoyodome A. Green tea catechins enhance norepinephrine induced lipolysis via a protein kinase A-dependent pathway in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;461:1-7.
80. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2006;83(2):461S-5S.
81. Shen WJ, Patel S, Miyoshi H, Greenberg AS, Kraemer FB. Functional interaction of hormonesensitive lipase and perilipin in lipolysis. *J Lipid Res* 2009;50:2306-13.
82. Steinberg GR, Kemp BE, Watt MJ. Adipocyte triglyceride lipase expression in human obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293(4):E958-64.

83. Zimmermann R, Strauss JG, Haemmerle G, Schoiswohl G, Birner-Gruenberger R, Riederer M et al. Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase. *Science* 2004;306(5700):1383-6.
84. Cao H. *Endocrinol J. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. J Endocrinol* 2014;220(2):T47-59.
85. Anthonen MW, Ronnstrand L, Wernstedt C, Degerman E, Holm C. Identification of novel phosphorylation sites in hormone-sensitive lipase that are phosphorylated in response to isoproterenol and govern activation properties in vitro. *J Biol Chem* 1998; 273:215-21.
86. Wu X, He W, Yao L, Zhang H, Liu Z, Wang W et al. Characterization of binding interactions of (-)-epigallocatechin-3-gallate from green tea and lipase. *J Agric Food Chem* 2013;61:8829-35.
87. Walkowiak J, Bajerska J, Kargulewicz A, Lisowska A, Siedlerski G, Szczapa T et al. Single dose of green tea extract decreases lipid digestion and absorption from a test meal in humans. *Acta Biochim Pol* 2013;60:481-3.
88. Basu A, Betts NM, Mulugeta A, Tong C, Newman E, Lyons TJ. Green tea supplementation increases glutathione and plasma antioxidant capacity in adults with the metabolic syndrome. *Nutr Res* 2013;33:180-7.
89. Snoussi C, Ducroc R, Hamdaoui MH, Dhaouadi K, Abaidi H, Cluzeaud F et al. Green tea decoction improves glucose tolerance and reduces weight gain of rats fed normal and high-fat diet. *J Nutr Biochem* 2014;25:557-64.
90. Cao H, Hininger-Favier I, Kelly MA, Benaraba R, Dawson HD, Coves S, et al. Green tea polyphenol extract regulates the expression of genes involved in glucose uptake and insulin signaling in rats fed a high fructose diet. *J Agric Food Chem* 2007;55:6372-8.
91. Nishiumi S, Bessyo H, Kubo M, Aoki Y, Tanaka A, Yoshida K-I et al. Green and black tea suppress hyperglycemia and insulin resistance by retaining the expression of glucose transporter 4 in muscle of high-fat diet-fed C57BL/6J mice. *J Agric Food Chem* 2010;58:12916-23.
92. Santana A, Santamarina A, Souza G, Mennitti L, Okuda M, Venancio D et al. Decaffeinated green tea extract rich in epigallocatechin-3-gallate improves insulin resistance and metabolic profiles in normolipidic diet - but not high-fat diet-fed mice. *J Agric Food Chem* 2015;26:893-902.
93. Mallat Z, Heymes C, Ohan J, Faggin E, Lesèche G, Tedgui A. Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques: relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:611-6.
94. Schipper HS, Prakken B, Kalkhoven E, Boes M. Adipose tissue-resident immune cells: key players in immunometabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23:407-15.
95. Chatzigeorgiou A, Karalis KP, Bornstein SR, Chavakis T. Lymphocytes in obesity related adipose tissue inflammation. *Diabetologia* 2012;55:2583-92.
96. Molina N, Bolin AP, Otton R. Green tea polyphenols change the profile of inflammatory cytokine release from lymphocytes of obese and lean rats and protect against oxidative damage. *Int Immunopharmacol* 2015;28(2):985-96.
97. Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocyte: Is beige the new brown? *Genes Dev* 2013;27:234-50.
98. Saen-tan S, Rogers CJ, Lambert J. Decaffeinated green tea and voluntary exercise induce gene changes related to beige adipocyte formation in high fat-fed obese mice. *J Funct Foods* 2015;14:210-4.