

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO NA
REGIÃO CENTRO-OESTE

CAMILA JORDÃO CANDIDO

SEMENTES DE GERGELIM E LINHAÇA NA DIETA DE RATOS WISTAR:
IMPACTO DO ÓLEO NA MEDIAÇÃO INFLAMATÓRIA

CAMPO GRANDE - MS

2020

CAMILA JORDÃO CANDIDO

SEMENTES DE GERGELIM E LINHAÇA NA DIETA DE RATOS WISTAR:
IMPACTO DO ÓLEO NA MEDIAÇÃO INFLAMATÓRIA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito para obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Prof^a Dr^a Priscila Aiko Hiane

CAMPO GRANDE – MS

2020



Ata de Defesa de Tese
Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste
Doutorado

Aos treze dias do mês de março do ano de dois mil e vinte, às catorze horas, na Sala Pantanal - UNITAL, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos membros: Priscila Aiko Hiane (UFMS), Anamaria Mello Miranda Paniago (UFMS), Arnildo Pott (UFMS), Karla Rejane de Andrade Porto (FACSUL) e Rosângela dos Santos Ferreira (UFMS), sob a presidência do primeiro, para julgar o trabalho da aluna: **CAMILA JORDÃO CANDIDO**, CPF 36912347800, Área de concentração em Tecnologia e Saúde, do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, Curso de Doutorado, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, apresentado sob o título "**Sementes de gergelim e linhaça na dieta de ratos wistar: impacto do óleo na mediação inflamatória**" e orientação de Priscila Aiko Hiane. A presidente da Banca Examinadora declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros. A seguir, concedeu a palavra à aluna que expôs sua Tese. Terminada a exposição, os senhores membros da Banca Examinadora iniciaram as arguições. Terminadas as arguições, a presidente da Banca Examinadora fez suas considerações. A seguir, a Banca Examinadora reuniu-se para avaliação, e após, emitiu parecer expresso conforme segue:

EXAMINADOR

Dra. Priscila Aiko Hiane (Interno)

Dra. Anamaria Mello Miranda Paniago (Interno)

Dr. Arnildo Pott (Interno)

Dra. Karla Rejane de Andrade Porto (Externo)

Dra. Rita de Cassia Avellaneda Guimaraes (Interno) (Suplente)

Dra. Rosângela dos Santos Ferreira (Interno)

ASSINATURA

Priscila Aiko Hiane

Anamaria Mello Miranda Paniago

Arnildo Pott

Karla Rejane de Andrade Porto

Rosângela dos Santos Ferreira

AVALIAÇÃO

Aprovado

aprovada

APROVADA

Aprovada

APROVADA

RESULTADO FINAL:

☒ Aprovação

☐ Aprovação com revisão

☐ Reprovação

OBSERVAÇÕES:

Nada mais havendo a ser tratado, a Presidente declarou a sessão encerrada e agradeceu a todos pela presença.

Assinaturas:

Priscila Aiko Hiane

Presidente da Banca Examinadora

Camila Jordão Candido

Aluna

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Luci e Sergio, meu irmão Matheus e meu companheiro, Rafael, que fizeram da caminhada mais leve com seu amor.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por me proporcionarem meios e me incentivar nos estudos. Por todo o amor e carinho na caminhada e por me mostrar que devemos trabalhar a cada dia na construção de um mundo melhor.

Ao meu marido, por acreditar que sou capaz de ir além e pela paciência e amor que dedicou a mim nesta jornada, e a sua família a qual também se tornou minha.

Ao meu irmão, por ser minha inspiração, motivo de querer sempre ser melhor e pelo apoio de uma vida toda.

À minha orientadora, Priscila Aiko Hiane, por ser incansavelmente solícita e compreensiva, pela paciência e auxílio com todo seu conhecimento e pela credibilidade em mim depositada.

A minha querida professora Rita de Cássia, por confiar em mim, pelo projeto e por todas as vezes que me fez acreditar que eu poderia conseguir mais.

Aos meus colegas de laboratório, Osmar, Mariana, Márcio e Aline, por toda compreensão nas ausências e palavras de apoio no dia a dia.

Aos colegas de pesquisa, Priscila, Daniela, Aline, pelos momentos vividos e a alegria de dividir as conquistas.

Aos professores parceiros, Jeaser, Jeandre, Luciana, Arnildo por compartilhar seus conhecimentos e ajudar na realização do trabalho.

Aos professores da equipe de alimentos pelo apoio e carinho na caminhada, Danielle, Mariana, Raquel e Luciana.

Aos meus amigos, de perto ou longe, por cada mensagem, ligação e palavras de carinho me possibilitando sempre ser mais forte e alcançar meus objetivos, Ulana, Kalinca, Carol, Tuti, Lisie, Pedrão, Felipe, Leticia, Aline, Ferrari, Natalinha, Erica e Elisvânia.

À Vovó Cicera, representando toda minha família que eu amo muito.

Aos membros da Banca Examinadora pelas sugestões e críticas convenientes ao aprimoramento do Trabalho.

À CAPES e à PROPP-UFMS, pelo apoio financeiro na publicação do trabalho.

OBRIGADA!

RESUMO

Alterações nas práticas alimentares levaram ao excesso na ingestão de ácidos graxos saturados e desbalanço na proporção dos ácidos graxos (AG) poli-insaturados ômega-6/ômega-3 (n-6/n-3) consumidos pela população. Tais mudanças demonstram correlação direta com a expansão do tecido adiposo, ganho de peso, inflamação metabólica e consequente influência no início e desenvolvimento da obesidade, síndrome metabólica, doenças hepáticas e cardiovasculares. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo investigar o papel de três fontes lipídicas com diferentes perfis de ácidos graxos nos parâmetros metabólicos e inflamatórios de ratos Wistar. As dietas elaboradas com os óleos de linhaça, gergelim e gordura animal foram caracterizadas quanto aos índices aterogênico, trombogênico e hipocolesterolêmico. Para o experimento animal, 56 ratos machos foram separados em quatro grupos, alimentados com as dietas: OG (óleo de gergelim), OL (óleo de linhaça), OGL (óleo de gergelim + linhaça) e um grupo controle (GC) com gordura animal, pesados semanalmente e monitorados quanto ao consumo das rações. Após 60 dias de tratamento, realizou-se a anestesia dos animais e eutanásia por exsanguinação. No sangue, foram avaliadas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), enzimas do sistema purinérgico, e interleucinas IL-6 e IL-10 relacionadas a processos inflamatórios. Além disso, fígado e intestino dos animais passaram por avaliação histológica e os sítios de gordura foram retirados e pesados. Os resultados revelam que os grupos não apresentaram diferença nas calorias consumidas, no entanto OL e OGL tiveram menor ganho de peso e acúmulo de gordura corporal. O uso de OL e OGL proporcionou melhorias no tecido hepático, com valores mais baixos de AST, peso do fígado e esteatose hepática. Ainda, OL e OGL mediaram a inflamação através da diminuição de IL-6 e aumento de IL-10. Embora não tenhamos detectado diferenças significativas na histologia do intestino e nas enzimas do sistema purinérgico, o maior consumo de ácido α -linolênico (ALA), presente em OL e OGL, contribuiu para modulação inflamatória e hepática dos animais em comparação com uma dieta rica em AGs saturados, GC, e/ou desequilibrada em AGPI n-6/n-3, OG, inferindo seu possível uso no tratamento de distúrbios metabólicos associados à obesidade e doenças cardiovasculares.

Palavras chave: Ácidos graxos. Ômega-3. Inflamação. Esteatose.

ABSTRACT

Changes in dietary practices led to an excessive intake of saturated fatty acids and an imbalance in the proportion of polyunsaturated fatty acids (AG) omega-6 / omega-3 (n-6 / n-3) intake by the population. Such changes demonstrate a direct correlation with the expansion of the adipose tissue, weight gain, metabolic inflammation, and consequent influence on the onset and development of obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases. In this context, the present study aimed to evaluate the impact of the intake of three lipid sources with different fatty acid profiles on the metabolic and inflammatory parameters of Wistar rats. The diets were elaborated with lard, linseed oil, or sesame oil and characterized in terms of atherogenic, thrombogenic, and hypocholesterolemic indexes. For the animal experiment, 56 male rats, separated into four groups, were fed with the following diets: OG (sesame oil), OL (linseed oil), OGL (sesame oil + linseed oil), and a control group (GC) with lard. The animals were weighed weekly and monitored for feed consumption. After 60 days of treatment, the animals were anesthetized and euthanized by exsanguination. The levels of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT), enzymes of the purinergic system, and interleukins IL-6 and IL-10 that are related to inflammatory processes were evaluated in the blood. In addition, the animals' liver and intestine underwent a histological evaluation, and the fat sites were removed and weighed. The results reveal that the groups showed no difference in the calories consumed; however, OL and OGL had less weight gain and body fat accumulation. The use of OL and OGL improved liver tissue, with lower AST values, liver weight, and fatty liver. Besides, OL and OGL mediated inflammation by decreasing IL-6 and increasing IL-10. Although we did not detect significant differences in the intestinal histology and the enzymes of the purinergic system, the higher consumption of α -linolenic acid (ALA), present in OL and OGL, contributed to the inflammatory and hepatic modulation of the animals compared to a diet rich in saturated fatty acids (GC) and/or unbalanced in PUFA n-6/n-3 (OG); showing potential to the treatment of metabolic disorders associated with obesity and cardiovascular diseases.

Keywords: Fatty acids. Omega 3. Inflammation. Steatosis

LISTA DE TABELAS

Capítulo 1:

Tabela 1 - Participação relativa de macronutrientes no total de calorias determinado pela aquisição alimentar domiciliar, por situação do domicílio Brasil - período 2008-2009.....	21
---	----

Capítulo 2:

Table 1. Profile of experimental diet fatty acids (mg.100 mg ⁻¹) of control group (CG), linseed (LO), sesame (SO) oils, and SO + LO (SLO).....	74
Table 2. Indices of nutritional quality calculated from the chromatographic determination of the lipidic fractions of the oils of linseed and sesame and elaborated diets.....	76
Table 3. Weight (g) of liver and visceral fats on the euthanasia day of the animals treated for 60 days.....	77
Table 4. Blood biochemical parameters related to the enzymatic activity of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT).....	78
Table 5. Mean scores of the histopathological evaluations of the liver and intestine of the animals after 60 days of treatment with diets with different lipid sources.....	80
Table 6. Density of hepatic steatosis amongst groups treated with different lipid sources using counting of points in laminae.....	80

LISTA DE FIGURAS

Capítulo 1:

Figura 1 - Caminho percorrido pelos triacilgliceróis (TAG) no organismo. Os enterócitos intestinais absorvem os lipídios vindos da dieta e sintetizam os quilomicrons, que são conduzidos pelo sistema linfático e corrente sanguínea até os tecidos, onde encontram-se as lipoproteínas lipases (LPL) que hidrolisam os TAG para utilização dos tecidos. Os quilomicrons remanescentes seguem até o fígado para serem hidrolisados e sintetizados em VLDL que percorrerão o mesmo caminho até os tecidos. Na trajetória, VLDL doa seus TAG, ganha colesterol e perde as apolipoproteínas CII e E, passando a ILD e LDL. LDL é então absorvido pelo fígado através do receptor rLDL.....25

Figura 2 - Ácido graxo saturado, apenas com ligações simples em sua composição e ácido graxo insaturado, apresentando uma ligação dupla cis em sua estrutura.....29

Figura 3 - Principais representantes dos ácidos graxos de acordo com a quantidade de insaturações ao longo da cadeia.....30

Figura 4 - Via de biossíntese dos ácidos graxos poli-insaturados.....32

Figura 5 - Mudanças no perfil de ingestão de lipídios ao longo dos séculos.....35

Figura 6- Adipócito e sua estrutura com reservatório energético central.....39

Figura 7 - Secreção do tecido adiposo (TA) magro e após sua expansão.....41

Figura 8 - Imagens histológicas do fígado representando as alterações morfológicas que ocorrem na esteatose hepática, macrovesicular e microvesicular.....45

Figura 9- Múltiplos hits associados ao desenvolvimento da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).....47

Figura 10- Sementes de linhaça dourada (*Linum usitatissimum* L.).....49

Figura 11. Sementes de gergelim (*Sesamum indicum* L.).....52

Capítulo 2:

Figure 1 - Food ingested in grams (g) by the animals for 60 days of treatment. The groups did not present statistical differences ($p \geq 0.05$); $n = 14$ rats/group.....77

Figure 2 - Bodyweight gain of the animals fed diets with different lipid sources over the 60 days of the experiment. Different letters represent statistical differences ($p < 0.05$) by one-way ANOVA followed by post hoc correction Bonferroni test. $n = 14$ rats/group.....77

Figure 3 - Ectonucleotidase triphosphate diphosphohydrolase (E-NTPDase) and ecto-5'-nucleotidase (E-5'-NT) activity in platelets of rats treated with animal fat, or linseed, sesame, or sesame + linseed. The activity of E-NTPDase was measured using ATP and ADP as substrates. The activity of E-5'-NT was measured using AMP as substrate. The hydrolysis of nucleotides is expressed in nmol PiP/min/mg of protein. Bars represent means $\pm$ standard error of the mean (SEM; $p > 0.05$, $n = 2-8$) one-way ANOVA.....78

Figure 4 - Cytokines related to immunologic and inflammatory conditions in the serum of the animals after 60 days of treatment with diets with different lipidic sources: (a) interleukin (IL)-6 and (b) IL-10. Statistical differences by one-way ANOVA test and Bonferroni post hoc ($p < 0.0004$ and $p < 0.02$).....79

Figure 5 –Histological analysis of the intestine of the rats. The arrows indicate the subepithelial space. CG, control group (animal fat); SO, sesame oil; LO, linseed oil; SLO, sesame oil + linseed oil.....80

Figure 6 - Histological analysis of the liver of the animals in CG, SO, LO, and SLO groups. Arrows indicate hepatic steatosis. CG, control group (animal fat); SO, sesame oil; LO, linseed oil; SLO, sesame oil + linseed oil.....81

Capítulo 3:

Figure 1. Stearic and palmitic saturated fatty acids structure.....89

Figure 2. Structure of oleic monounsaturated fatty acid in trans and cis forms.....90

Figure 3. n-6 linoleic and arachidonic polyunsaturated fatty acids.....91

Figure 4. EPA, DPA and DHA n-3 PUFAs structure.....91

Figure 5. General structure of triacylglycerols.....92

Figure 6. General structure of phospholipids.....92

Figure 7. Cholesterol structure.....93

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA - Ácido aracdônico

AG - Ácidos graxos

AGMI - Ácidos graxos monoinsaturados

AGPI - Ácidos graxos poli-insaturados

ALA - Ácido α linolênico

ALT - Alanina aminotransferase

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AOAC - *Association of Official Analytical Chemists*

Apo B - Apolipoproteína B

AST - Aspartato aminotransferase

ATP - Adenosina trifosfato

AGS - Ácidos graxos saturados

CETP - Proteína de transferência do éster de colesterol ou *Cholesterol ester transfer protein*

CHOP - C/EBP Homologous Protein ou proteína homóloga C/EBP

ChREBP - Proteína ligadora do elemento de resposta aos carboidratos

CRP - Proteína C reativa

DCV - Doenças cardiovasculares

DHA - Ácido docosahexaenóico

DCNT- Doenças crônicas não transmissíveis

DHGNA - Doença hepática gordurosa não alcoólica

DM - Diabetes mellitus

EHNA - Esteato hepatite não alcóolica

EPA - Ácido eicosapentaenóico

EROs - Espécies Reativas de Oxigênio

GC - Grupo controle

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

HDL - *High Density Lipoprotein* (Lipoproteína de alta densidade)

I κ B - Proteína inibidora do fator nuclear kappa-B –NF- κ B

IKK - I κ B kinase

IL – Interleucina

JNK - c-Jun N-terminal Kinase

LA - *Linoleic acid*

LDL - *Low Density Lipoprotein* (Lipoproteína de baixa densidade)

M2 - Macrófago tipo 2

MCP-1- Proteína quimiotática de monócitos 1

MTP - Proteína de transferência de TG microssomal ou *microsomal triglyceride transfer protein*

NF- κ - Fator nuclear kappa β

OG (óleo de gergelim)

OGL - Óleo de gergelim + linhaça

OL - Óleo de linhaça

OMS - Organização Mundial da Saúde

PAI - inibidor do ativador de plasminogênio-1

POF - Pesquisa de Orçamentos Familiares

RBP4 - Proteína 4 ligadora de retinol

SREBP-1c - Proteína ligada ao elemento regulado por esterol 1c

SM - Síndrome metabólica

TA - Tecido adiposo

TG - Triglicerídeos

TGL - Triglicerídeos

TNF- α - Fator de necrose tumoral

TLR - *Toll Like Receptor*

UCP-1 - Proteína desacopladora 1

VIGITEL- Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por Inquérito Telefônico

VLDL - Lipoproteínas de muito baixa densidade

LISTA DE SÍMBOLOS

α - alfa

β - beta

ω - ômega

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO GERAL	13
OBJETIVOS	16
CAPÍTULO 1 –	
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
1. Mudanças alimentares e seu impacto no estado nutricional.....	17
2. Obesidade.....	20
3. Metabolismo lipídico	21
4. Ácidos graxos.....	26
5. Relação n-6/n-3.....	33
6. Tecido adiposo x Inflamação.....	36
7. Doença hepática alcoólica não gordurosa.....	42
8. Linhaça (<i>Linum usitatissimum</i> L.)	47
9. Gergelim (<i>Sesamum indicum</i> L.)	50
REFERÊNCIAS	53
CAPÍTULO 2 –	
Artigo publicado: Protective Effect of α-Linolenic Acid on Non-Alcoholic Hepatic Steatosis and Interleukin-6 and -10 in Wistar Rats	69
1. ABSTRACT	70
2. INTRODUCTION.....	70
3. MATERIALS AND METHODS.....	71
4. RESULTS.....	74
5. DISCUSSION	79
6. CONCLUSÃO.....	81
5. REFERENCES	82
CAPÍTULO 3 –	
Capítulo de livro publicado: Composition and Structure of Lipids	86
1. Fatty acids.....	86
2. Cholesterol.....	91
3. Lipoproteins.....	91
CONSIDERAÇÕES FINAIS	94
ANEXO A - Certificado de aprovação da comissão de ética em uso de animais (ceua) – UFMS	95

INTRODUÇÃO GERAL

A alimentação é um dos fatores determinantes da saúde, e, embora bem estabelecida a relação entre o consumo alimentar e diversas doenças como obesidade, dislipidemias, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e diabetes (FIGUEIREDO et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2017; BIOLATO et al., 2019), a dieta desbalanceada ainda predomina no cotidiano da maior parte da população mundial (FAO, 2018). Assim, estima-se que ao redor do globo haja mais de 600 milhões de pessoas com sobrepeso ou obesas (FAO, 2018) e no Brasil, a frequência de adultos obesos chega a 19%, sendo maior entre os homens do que mulheres (BRASIL, 2018).

O tecido adiposo é um órgão dinâmico e imunologicamente ativo que além da capacidade de estocar gordura, na forma de triglicerídeos (TG), contribui para a inflamação sistêmica através da secreção de citocinas, quimiocinas e adipocinas (STOLARCZYK, 2017). Em resposta ao excesso na ingestão energética, os adipócitos sofrem hiperplasia e hipertrofia que levam a liberação de uma variedade de produtos metabólicos pró inflamatórios (FUJISAKA et al., 2009).

O aumento destes sinalizadores inflamatórios: interleucina (IL) -6, proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) e fator de necrose tumoral Alfa (TNF- α), e a diminuição na liberação de adiponectina e citocinas anti-inflamatórias IL-10 e IL-4, gera no organismo um desequilíbrio conhecido como inflamação crônica de baixo grau, característico da obesidade e suas comorbidades (GRANT, DIXIT, 2015; LYONS; KENNEDY; ROCHE, 2016).

Associado ao excesso de peso e inflamação, a DHGNA é o tipo mais comum de esteatose hepática, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura (superior a 5%) em forma de TG no fígado. Estima-se que aproximadamente 25% da população adulta do mundo já é acometida pela DHGNA que está intimamente relacionada com a síndrome metabólica (SM), diabetes, hipertensão e dislipidemias. Seu espectro engloba desde esteatose a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), fibrose, podendo evoluir a cirrose e hepatocarcinoma, devendo tornar-se no futuro próximo, a doença hepática mais frequente no mundo (LONARDO et al., 2015; WANG et al., 2016).

Entre os principais problemas identificados na alimentação, o excesso da ingestão de lipídeos e de gorduras saturadas e o aumento no consumo de ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) ômega-6 e, conseqüentemente, da razão ômega-6/ômega-3, estão diretamente ligados ao ganho de peso, acúmulo de gordura corporal, aumento do tecido adiposo (TA), e risco de doenças hepáticas e cardiovasculares (DCV) (SIMOPOULOS, 2016; OLIVEIRA et al., 2017). Por outro lado, o aumento no consumo dos AGPI vem demonstrando a capacidade de modular a inflamação aguda e crônica (CALDER, 2011).

As principais fontes de AGPI são nozes, sementes, alimentos de origem marinha e óleos vegetais como linhaça e gergelim. O óleo das sementes de gergelim (*Sesamum indicum* L.) é rico em ácidos palmítico, esteárico, oleico e linoleico, do inglês, *linoleic acid* (LA) (FIGUEIREDO et al., 2016) e possui diversas funções fisiológicas, como diminuição dos lipídios plasmáticos, TG, colesterol total e aumento nos níveis de HDL-colesterol, melhorando a atividade antioxidante e biodisponibilidade de gama tocoferol, além de promover função anti-inflamatória e potencial ação estrogênica (FAO, 2018; GOUVEIA et al., 2016; GONDIM et al., 2018).

A semente de linhaça (*Linum usitatissimum*) é a maior fonte vegetal de ácido graxo ω -3 (AGPI), especialmente ácido α -linolênico, do inglês *linolenic acid* (ALA), (FIGUEIREDO et al., 2016). Esta semente é amplamente utilizada por vários países, devido ao seu óleo comestível, classificado como um promissor ingrediente funcional. Diversos estudos demonstraram que a suplementação com o óleo da semente de linhaça proporciona efeitos benéficos à saúde em variadas patologias (MOURA-ASSIS, 2018; ZHANG, 2017).

De acordo com dados recentes, a elevada ingestão de ômega-3 atua na prevenção e diminuição da obesidade, DCV, DHGNA e dislipidemias (GONDIM et al., 2018; OLIVEIRA, 2017). O aumento do teor dos ácidos graxos polinsaturados da família ômega 3 (n-3), o EPA (eicosapentaenóico) e o DHA (docosahexaenóico) leva à homeostase do tecido adiposo através da sua diminuição e mudança no perfil de liberação de citocinas. Estudos em animais e humanos saudáveis demonstraram que a suplementação com EPA e DHA inibe a produção e reduz os níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias

TNF- α , IL1- β e IL-6 (MOLFINO et al., 2017) e podem modular positivamente a produção da citocina anti-inflamatória IL-10 (KEMSE, KALE, JOSHI, 2016).

Um melhor entendimento dos efeitos metabólicos dos ácidos graxos na dieta é essencial, especialmente quando as relações saúde-doença associadas ao seu consumo são cada dia mais evidenciadas. Experimentos relacionados a esses efeitos, em geral, suplementam AGPI a dieta padrão; porém, no presente estudo, os animais de cada grupo foram alimentados exclusivamente com diferentes tipos de óleo para obter resultados inerentes à fonte e qualidade dos lipídios sem interferência. Desta forma o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos dos óleos de linhaça e de gergelim quando, comparados aos da gordura animal, na mediação inflamatória no metabolismo de ratos Wistar.

OBJETIVOS

Objetivo geral

- Verificar o efeito dos óleos de linhaça e gergelim na mediação inflamatória e no metabolismo de ratos Wistar.

Objetivos específicos

- Avaliar os índices aterogênico, trombogênico e hipocolesterolêmico das dietas formuladas com gordura animal, óleo de linhaça e de gergelim;
- Avaliar o consumo alimentar e a massa corporal dos animais durante o período de estudo;
- Quantificar os níveis séricos de marcadores de lesão hepatocítica (AST, ALT), de interleucinas pró e anti-inflamatórias (IL-6 e IL-10) e enzimas do sistema purinérgico entre os grupos, ao final da intervenção;
- Avaliar a diferença no peso dos fígados e gorduras viscerais entre os grupos pós tratamento;
- Realizar análise histológica dos órgãos-alvo dos animais, fígado e intestino;
- Correlacionar o conteúdo dos ácidos graxos consumidos na dieta com os resultados histológicos e inflamatórios.

CAPÍTULO 1- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Mudanças alimentares e seu impacto no estado nutricional

Em um cenário de mudanças econômicas, políticas e sociais, as questões ligadas à alimentação também sofreram alterações substanciais nas últimas décadas, tanto nos âmbitos nacionais como internacionais. Fatores externos, derivados de um mundo progressivamente globalizado como: níveis de ocupação e de renda, dinâmica demográfica, acesso e uso social das informações, escolaridade e utilização dos serviços de saúde colaboraram para tais alterações nutricionais (PEREIRA, 2013; SOUZA et al., 2017).

A melhora do poder aquisitivo das famílias, iniciado com a revolução industrial, aumentou o acesso a diferentes tipos de alimentos e influenciou diretamente os padrões de transição das dietas. Segundo Claro e Monteiro (2010), quanto melhor o poder aquisitivo da pessoa, maior é a variedade de alimentos ricos em nutrientes adquiridos, ou seja, a renda desempenha papel fundamental no aumento da variedade de produtos consumidos (IBGE, 2010; ZOBEL et al., 2016).

Aliados a estes avanços econômicos e no perfil alimentar, as intervenções e prevenções dos sistemas de saúde, cada dia mais presentes no cotidiano das pessoas, ajudaram a elevar os indicadores do estado de saúde da população ao longo dos anos, ocasionando um declínio marcante na prevalência da desnutrição mundial em adultos e crianças (FAO, 2014). Esta mudança epidemiológica representou, de fato, uma abordagem específica no processo saúde/doença e alterações abrangentes no perfil de morbi-mortalidade da população (SOUZA et al., 2017).

No entanto, após anos de progresso, migra-se de um panorama de melhora no perfil dos déficits nutricionais em nível mundial, à instauração de um novo problema de saúde pública. O sobrepeso e a obesidade começaram a crescer em um ritmo acelerado, arrastando consigo as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, DHGNA e diversos tipos de câncer (SCHMIDT et al., 2011).

No ano 2000, pela primeira vez na história da evolução humana, o número de adultos com excesso de peso ultrapassou o número daqueles que estavam abaixo do peso (CABALLERO, 2007) e as últimas estimativas da Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO, 2019) indicam que o número de pessoas obesas no mundo (em torno de 830 milhões) também já superou o número de pessoas que sofrem de fome. A projeção dos resultados de estudos alimentares efetuados no Brasil também é indicativa do comportamento claramente epidêmico do problema, melhora na desnutrição versus aumento da obesidade, estabelecendo assim, um antagonismo de tendências (CORVALÁN et al., 2017).

Evolutivamente falando, 72% do que consumimos hoje não faziam parte da dieta primitiva, antes da modernização dos sistemas de cultivo e produção (EATON; KONNER, 1985). A chamada dieta ocidental, predominante nos dias atuais, não só no ocidente, mas na maioria dos países com moderado a elevado grau de desenvolvimento econômico e social, é baseada nas seguintes características: ingestão elevada de produtos processados e refinados; consumo relativamente alto de alimentos de origem animal, incluindo principalmente carnes e laticínios; e ingestão relativamente baixa de frutas e hortaliças, que traz, entre outras consequências, um desequilíbrio na oferta de nutrientes e a ingestão excessiva de calorias (SPREADBURY, 2012).

Um levantamento realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) publicado em 2010 e mostrado na Tabela 1, investigou, através da Pesquisa de Orçamentos Familiares POF, (2010), a participação relativa de cada grupo alimentar na dieta dos brasileiros. 45% dos alimentos relatados foram lipídios e açúcares livres, sendo que desses, 8,3% eram ácidos graxos saturados (AGS), superando o recomendado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia e Organização Mundial da Saúde (OMS) para ambos os nutrientes (SANTOS et al, 2013). Já frutas, verduras e legumes corresponderam a apenas 5,4% do consumo total, cerca de metade do recomendado para o consumo desses alimentos (BRASIL, 2014), e a participação das oleaginosas foi ainda menos expressiva, com 0,2% do total de alimentos consumidos.

Tabela 1 - Participação relativa de macronutrientes no total de calorias determinado pela aquisição alimentar domiciliar, por situação do domicílio Brasil - período 2008-2009

Macronutrientes	Participação relativa (%)		
	Total	Situação do domicílio	
		Urbana	Rural
Carboidratos	59,2	58,0	63,8
Açúcares livres	16,4	16,2	17,2
Demais carboidratos	42,9	41,9	46,7
Proteínas	12,1	12,3	11,4
Animais	6,7	6,9	6,0
Vegetais	5,4	5,4	5,4
Lipídios	28,7	29,7	24,8
Ácidos graxos monoinsaturados	9,2	9,6	7,6
Ácidos graxos poli-insaturados	9,2	9,4	8,4
Ácidos graxos saturados	8,3	8,7	7,0

Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009.

Segundo a vigilância de doenças crônicas por inquérito telefônico VIGETEL, apenas 18,2% dos brasileiros consomem cinco porções de frutas e hortaliças em cinco ou mais dias por semana. Já 34% deles consomem alimentos com elevado teor de gordura e 28% consomem refrigerantes, cinco ou mais dias por semana, quadro que contribui para o aumento da prevalência de excesso de peso e obesidade, que atingem 48% dos adultos entrevistados (BRASIL, 2012). A mesma pesquisa aponta ainda uma alta frequência de obesos, também entre a faixa infanto-juvenil, alcançando 18,3% dos escolares de todas regiões e grupos de renda.

Ao nível mundial, a análise do Estudo Global da Carga das Doenças de 2012 mostrou que os fatores dietéticos foram os mais importantes na piora da saúde e bem-estar em todos os Estados-Membros da União Europeia participantes da OMS. Dados do repositório do Observatório Global de Saúde da OMS mostram que, em média, 57,4% dos adultos Europeus (46 países), com idade aproximada de 20 anos, apresentam sobrepeso ou obesidade. Estima-se que o excesso de peso e suas complicações resultem na morte de cerca de 320 mil homens e mulheres em 20 países da Europa Ocidental todos anos (LOZANO et al., 2012).

Assim, vive-se o paradoxo: dietas monótonas e baseadas em alimentos básicos, deficientes em micronutrientes essenciais, caracterizam a maioria das

famílias de baixa renda em países de baixa e média renda (SANTOS et al., 2013). Ao mesmo tempo, em populações financeiramente mais favorecidas, predomina a nova manifestação de má qualidade da dieta; são os alimentos altamente diferenciados, caracterizados por uma diversidade de produtos embalados e ultra processados, porém com alta quantidade de gorduras saturadas e densos em energia e baixa prevalência de frutas, legumes e leguminosas (BRASIL, 2018; ZOBEL et al., 2016). Em ambos os cenários, encontramos o excesso de peso, obesidade e possíveis deficiências nutricionais, como consequência do desequilíbrio na ingestão alimentar.

2. Obesidade

A obesidade é considerada um processo de doença crônica recorrente e progressiva, com determinantes genéticos e ambientais, e ocorre como uma das principais contribuintes para mortes evitáveis no mundo, principalmente através das DCNT. A obesidade é marcada pelo excesso de gordura corporal e diagnosticada, segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 1997), pelo Índice de Massa Corporal (IMC) em uma relação direta entre peso e altura. Estima-se que já existam 2 bilhões de adultos com sobrepeso e mais de 800 milhões de obesos ao redor do mundo (NG et al., 2014; FAO, 2018).

Entre as complicações causadas pela obesidade, podemos destacar a hipertensão, dislipidemias, diabetes mellitus tipo 2 (diabetes), doença cardíaca coronária, infartos, acidente vascular cerebral, DHGNA, doença da vesícula biliar, osteoartrite, apnéia do sono, problemas respiratórios, além de alguns tipos de câncer e o aumento do risco de mortalidade por todas as doenças cardiovasculares (FRUH, 2017). Ademais, na obesidade instalada, o tecido adiposo encontra-se aumentado, gerando diversas consequências inflamatórias ao metabolismo (LYONS, KENNEDY e ROCHE, 2016).

Aliado a isto, o aumento global da obesidade gera outros efeitos negativos a população, como a redução da qualidade de vida, invalidez precoce e tarifas substanciais aos indivíduos e aos sistemas de saúde, tanto públicos quanto privados (WANG et al., 2008). Ainda, esta doença está

associada a desordens psicológicas, emocionais e comportamentais, acompanhadas de depressão, ansiedade e baixa autoestima (FRUH, 2017).

Devido ao elevado custo social e econômico para as famílias, comunidades e governo gerado pela obesidade, a alimentação tornou-se uma das prioridades nas pesquisas e políticas públicas que devem envolver questões agrárias, educacionais, de saúde e de comércio (BRAY, KIM e WILDING, 2017).

Alimentação saudável e estratégias de educação alimentar e nutricional fazem parte dos pilares do Plano de Ações Estratégicas para o enfrentamento das DCNT no Brasil - 2011-2022, publicado pelo Ministério da Saúde com o intuito de reduzir o número de mortes causadas por este grupo de doenças (BRASIL, 2011).

O aumento do consumo de fibras e vegetais em geral em detrimento de açúcares e gorduras saturadas, também tem sido recomendado por diversos órgãos internacionais para conter o avanço da obesidade e suas comorbidades. O guia de prevenção de doenças coronarianas traz ainda, como parte da estratégia de mudança no comportamento alimentar, a maior ingestão de ácidos graxos insaturados frente às gorduras saturadas, no dia a dia da população (MOZAFFARIAN, 2016).

3. Metabolismo lipídico

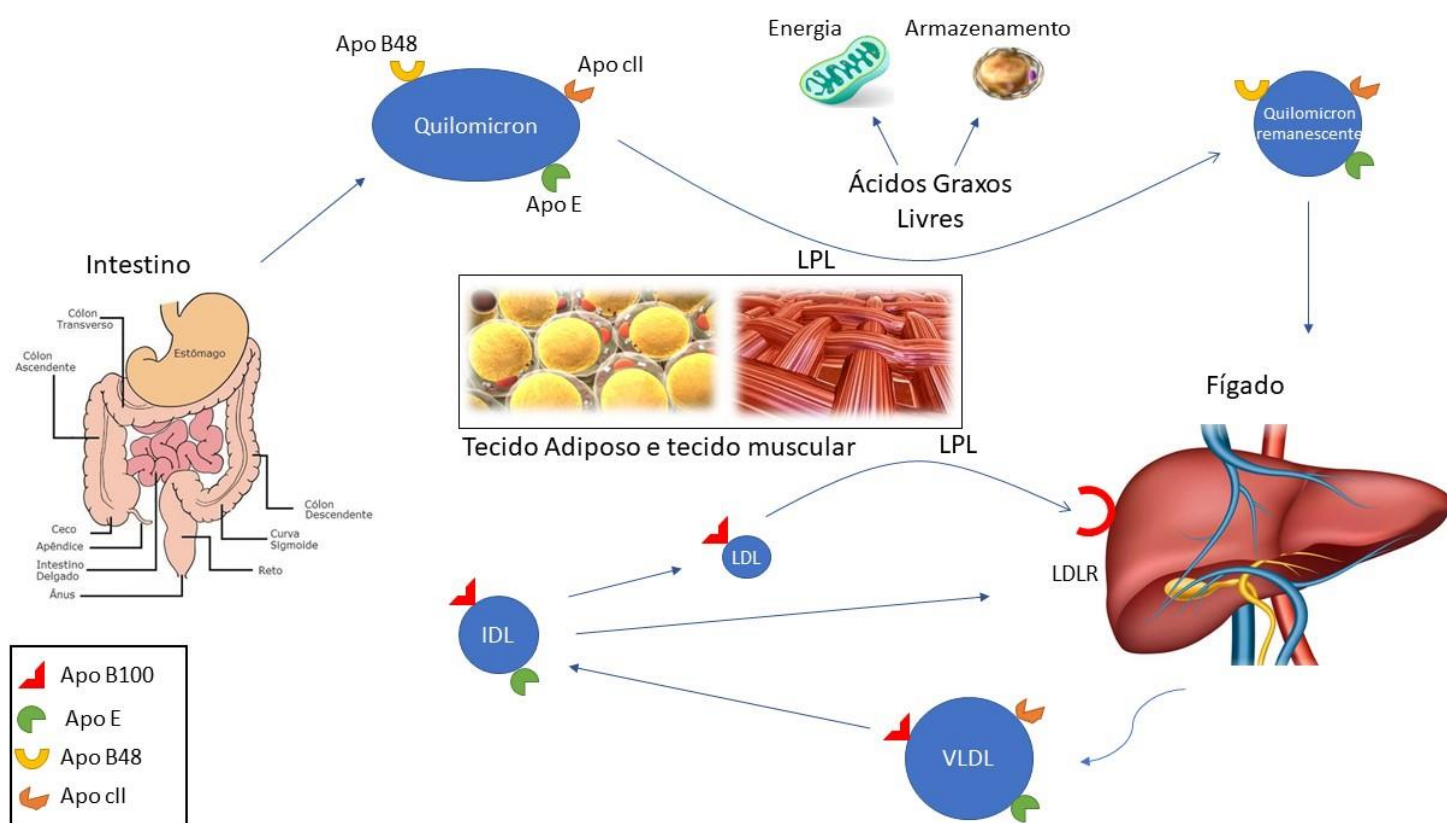
Os lipídios são moléculas que constituem em um grande número de componentes orgânicos e desempenham diversas funções importantes no organismo, incluindo: armazenamento de energia, estruturação de membranas biológicas, estruturação e transporte de vitaminas lipossolúveis, suprimento de ácidos graxos essenciais e sinalizadores como prostanóides e leucotrienos (NELSON e COX, 2014).

Os lipídios provêm da alimentação (ciclo exógeno) e da síntese orgânica realizada principalmente pelo fígado (ciclo endógeno). Absorção dos lipídios provenientes da dieta ocorre nas células da mucosa intestinal facilitada por sais biliares e enzimas pancreáticas. Em sua maior parte, são constituídos de triacilglicerois (TAG) ou triglicerídeos (TG), que, no processo de digestão,

sofrem hidrólise em glicerol mais ácidos graxos e posterior reconstituição em TAGs organizadas, partículas chamadas de quilomícrons, que são liberadas nos vasos linfáticos. Na circulação, ganham as apolipoproteínas, ApoCII e Apo E, que serão utilizadas para reconhecimento e reabsorção pelo fígado (NELSON e COX, 2014; XIAO, STAHEL e LEWIS, 2019).

A Figura 1 mostra o caminho percorrido pelos lipídios no metabolismo. Enquanto circulam, os quilomícrons sofrem hidrólise pela lipase lipoproteica LPL, enzima localizada na superfície endotelial do tecido adiposo e muscular, com a liberação de ácidos graxos AG e glicerol que, absorvidos, poderão ser oxidados para geração de energia ou re-esterificados para armazenamento. Os quilimícrons remanescentes são captados pelo fígado, onde irão se unir a outros TAG, na presença da apo B-100 e com o auxílio da proteína de transferência de triglicérides microssomal (MTP) darão início ao ciclo endógeno com a formação das lipoproteínas de densidade muito baixa, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) que seguirão o mesmo caminho realizado pela linfa e circulação sanguínea até os tecidos periféricos (XIAO, STAHEL E LEWIS, 2019; HUSSAIN, 2014).

Figura 1 - Caminho percorrido pelos triacilgliceróis (TAG) no organismo. Os enterócitos intestinais absorvem os lipídios vindos da dieta e sintetizam os quilomicrons, que são conduzidos pelo sistema linfático e corrente sanguínea até os tecidos, onde encontram-se as lipoproteínas lipases (LPL) que hidrolisam os TAG para utilização dos tecidos. Os quilomicrons remanescentes seguem até o fígado para serem hidrolisados e sintetizados em VLDL que percorrerão o mesmo caminho até os tecidos. Na trajetória, VLDL doa seus TAG, ganha colesterol e perde as apolipoproteínas CII e E, passando à IDL e LDL. LDL é então absorvido pelo fígado através do receptor rLDL.



Fonte: a autora (2020)

Os ácidos graxos empregados na síntese de VLDL, TG, fosfolípídeos e na esterificação do colesterol no hepatócito são derivados da via glicolítica, síntese "de novo" a partir de acetil-CoA (ciclo endógeno), da captação de ácidos graxos livres por um processo passivo, e da hidrólise intracelular dos remanescentes das lipoproteínas captadas pelo fígado (JANERO et al., 1984).

O acúmulo de quilomícrons e/ou de VLDL no compartimento plasmático pode resultar em hipertrigliceridemia e decorre da diminuição da hidrólise dos TGs pela LPL ou do aumento da disponibilidade de TGs e síntese de VLDL. A

montagem hepática da VLDL pode ser alvo terapêutico no tratamento da hipercolesterolemia, através da inibição da síntese de apo B2 ou pela inibição da proteína de transferência de TG microssomal (MTP, do inglês *microsomal triglyceride transfer protein*) (DOONAN, FISHER e BRODSKY, 2018; CUCHEL et al., 2007).

Ao passar pelos capilares, parte dos TAG são novamente retirados pela LPL, de modo que a partícula diminua e se torne mais densa, e mais rica em colesterol (NELSON e COX, 2014). Os remanescentes de VLDL gerados são conhecidos como IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*) e podem ser captados novamente por receptores hepáticos que os reconhecem através da ApoB-100. Durante a hidrólise das VLDLs, essas lipoproteínas também estão sujeitas a trocas lipídicas com as lipoproteínas de alta densidade (high density lipoprotein, HDLs) e lipoproteína de baixa densidade (low density lipoprotein, LDLs), por intermédio da ação da proteína de transferência do éster de colesterol ou *cholesterol ester transfer protein* (CETP) (NELSON e COX, 2014).

A LDL é transportada aos tecidos, onde o colesterol é necessário para síntese de membranas e hormônios, e o LDL excedente é outra vez absorvido no fígado através dos receptores de LDL (rLDL) pelo mecanismo da endocitose (BREWER et al., 1988). A expressão dos LDL-Rs nos hepatócitos é a principal responsável pelo nível de colesterol no sangue e depende da atividade da enzima hidroximetilglutaril (HMG) CoA redutase, enzima-chave para a síntese intracelular do colesterol hepático (XAVIER et al., 2013).

A redução na expressão dos rLDL leva à diminuição de seu “clearance” plasmático com consequente aumento da LDL circulante. O aumento destas lipoproteínas associadas ao colesterol em excesso na circulação, é conhecida por dislipidemia, e podem se depositar na íntima das artérias com consequente oxidação e formação da LDLox, citotóxicas para as células endoteliais, desencadeando um processo inflamatório gerador de lesões ateroscleróticas. Entre os fatores que afetam a disponibilidade de LDL estão: uma dieta desbalanceada rica em gorduras; síntese endógena de colesterol aumentada; e deficiências genéticas em seu catabolismo (LOAIZA, OLDONI e KUIVENHOVEN, 2017; NELSON e COX, 2014).

O colesterol exógeno é pouco absorvido pelo organismo (2 a 4mg/kg de peso corporal/dia), sendo que a maior parte do colesterol total do organismo é

originada através da síntese endógena pelo fígado (9 a 13mg/kg de peso corporal/dia). Em indivíduos saudáveis, entre 30-60% do colesterol intestinal é absorvido como parte dos quilomicrons. O restante é excretado sob a forma de produtos de degradação bacteriana, principalmente coprostanol e colestanol (MARZZOCO e TORRES, 2015; SUDHOP e VON BERGMANN, 2002).

Por não ser facilmente biodegradável, o colesterol circulante deve retornar ao fígado, responsável pela manutenção da sua homeostasia através da depuração da VLDL e do conteúdo em colesterol remanescentes dos quilomicrons, síntese de HDL para o transporte reverso do colesterol, degradação e eliminação do excedente. Cerca de 60 a 80% do colesterol esterificado conduzido pelas lipoproteínas retornam, sugerindo que as células periféricas sintetizam a maior parte do colesterol necessário ao seu funcionamento (MARZZOCO e TORRES, 2015; VILLARD et al., 2013).

O transporte reverso do colesterol, é considerada a principal função da HDL que recolhe o excesso de colesterol existente nas células periféricas e transporta direta ou indiretamente para o fígado, esterificando-o por atuação da enzima Lecitina Colesterol Aciltransferase (LCAT). Além disso, o HDL pode atuar na inibição das modificações oxidativas da LDL e, por consequência, captação da LDL pelos macrófagos, na ação anti-inflamatória, inibindo a apoptose em células endoteliais induzidas pelo fator de necrose tumoral- α , e, de fatores de coagulação sanguínea, como fator X, Va e VIIIa (CALABRESI et al., 2003; WANG, BRIGGS, 2004). A retirada do excesso de colesterol circulante pelo HDL é a principal justificativa para seu potencial antiaterogênico (RYE e BARTER, 2014).

A composição em lipídios séricos pode ser usada como biomarcador das dislipidemias e presença de doenças coronarianas que reduzem a qualidade de vida e elevam o risco de mortalidade precoce (XAVIER et al., 2013).

De acordo com a OMS, a elevação de colesterol e/ou de triglicerídios no plasma, associada à baixa concentração de HDL, particularmente em conjunto a outros fatores de risco, representam uma condição associada à elevação da pressão arterial e ao maior desenvolvimento da aterosclerose, que constitui uma forma de doença frequente e potencialmente letal. Sua instalação anatomopatológica precede em anos o surgimento das manifestações clínicas (BENTZON et al., 2014).

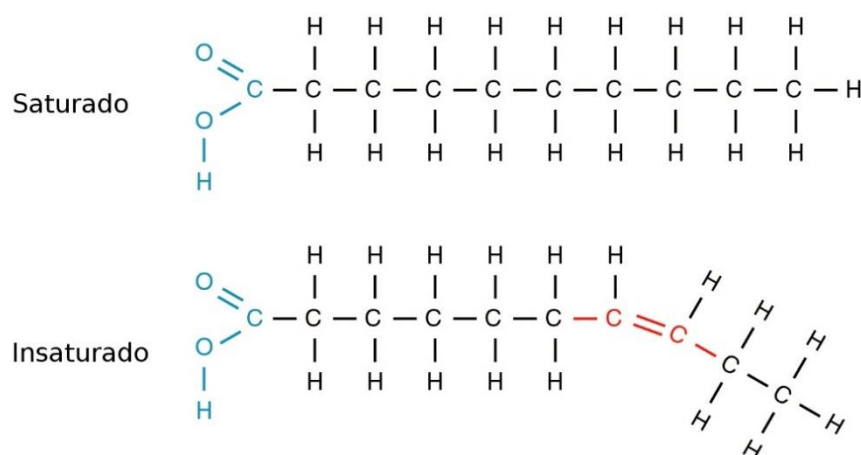
Os lipídeos dietéticos estão entre os compostos bioativos que têm recebido atenção especial, em termos quantitativos e qualitativos, como modulador importante da morbidade e mortalidade de doenças relacionadas com o estilo de vida. O metabolismo e as concentrações das lipoproteínas transportadoras de lipídios são influenciados diretamente pela quantidade de óleos e gorduras ingeridos na dieta (NELSON e COX, 2014).

O aumento da disponibilidade de TAG no organismo ocasiona uma maior demanda de estoque e expansão do tecido adiposo. À medida que as células adiposas aumentam em número e tamanho, passam a produzir uma série de produtos reguladores do metabolismo como: peptídeos, leptina, citocinas IL-6 e TNF α e adiponectinas associados a uma grande quantidade de desordens metabólicas incluindo dislipidemia, hiperinsulinemia, diabetes e hipertensão (LYONS, KENNEDY e ROCHE, 2016; STOLARCZYK, 2017).

4. Ácidos graxos

Ácidos graxos (AG) são ácidos carboxílicos que compõem a maior parte dos lipídios presentes nos alimentos e podem constituir os triglicerídeos, colesterol e fosfolipídios. De acordo com o número de carbonos na cadeia, os ácidos graxos são classificados em cadeia curta, contendo entre 4 e 6 carbonos, cadeia média de 8 a 14, e os ácidos graxos de cadeia longa, com 16 ou mais carbonos em sua composição. Podem ainda, ser classificados de acordo com sua estrutura química em saturados e insaturados. Os ácidos graxos saturados (AGS) são aqueles nos quais os átomos de carbono estão ligados entre si apenas por ligações simples, e os insaturados (AI) possuem uma ou mais ligação dupla ao longo da cadeia carbônica (Figura 2) (FIGUEIREDO et al., 2018).

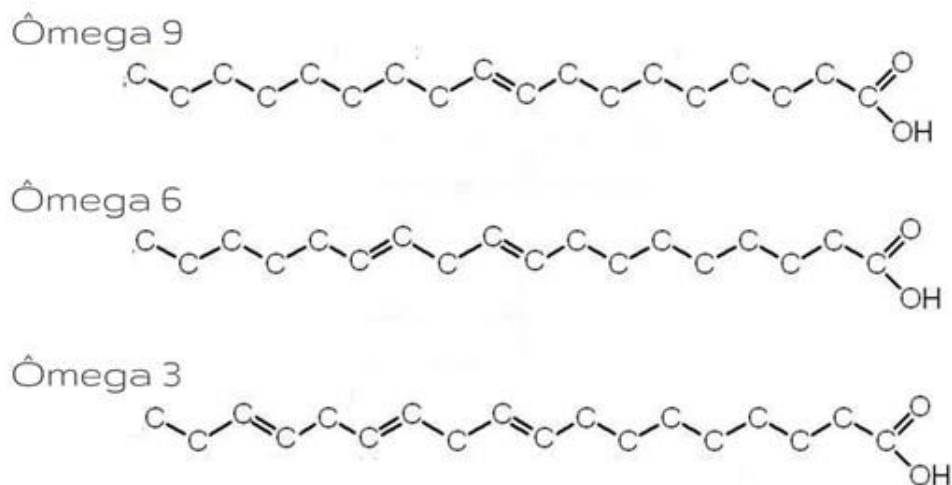
Figura 2 - Ácido graxo saturado, apenas com ligações simples em sua composição e ácido graxo insaturado, apresentando uma ligação dupla cis em sua estrutura.



Fonte: (Infoescola on line)

Baseado na quantidade de insaturações ao longo da cadeia, os AI são subdivididos em ácidos graxos monoinsaturados (AGMI), contendo apenas uma ligação dupla em sua estrutura, e ácidos graxos poli-insaturados (AGPI), com duas ou mais ligações duplas ao longo da cadeia. Como principais representantes dos AGMIs temos o ácido oleico, e dos e AGPIs, os ácidos α -linoleico (LA) e α -linolênico (ALA), respectivamente conhecidos como ômega 9, ômega 6 e ômega 3 (Figura 3). São ácidos monocarboxílicos alifáticos e a nomenclatura ômega (ω) tem relação com a posição da primeira dupla ligação, contada a partir do grupo metil- (CH₃) terminal (CALDER, 2014; FIGUEIREDO et al., 2018).

Figura 3 - Principais representantes dos ácidos graxos de acordo com a quantidade de insaturações ao longo da cadeia



Fonte: Vhita (2018)

Em geral, os tecidos são capazes de sintetizar a maioria dos AG que o organismo necessita, porém, isto não se aplica aos AG insaturados da série n-6, formados a partir do ácido linoleico e n-3, formados a partir do ácido linolênico (essenciais). Tais ácidos são extremamente necessários aos processos biológicos, como, por exemplo, na composição dos fosfolipídios de membranas, garantindo sua integridade e fluidez e na síntese de eicosanoides, com a capacidade de modificar reações inflamatórias e imunológicas no organismo, porém não são produzidos pelo corpo humano (DOUGLAS, 2012).

Os tipos de lipídios consumidos apresentam correlação com a composição de ácidos graxos presentes no tecido adiposo, sua concentração no sangue e capacidade de ação nos sistemas imunológicos, mostrando a incidência direta em determinadas comorbidades como diabetes tipo 2, aterosclerose, SM e dislipidemias (WARENSJÖ, OHRVALL, VESSBY, 2006).

O excesso no consumo de AGS promove um aumento no colesterol total e LDL, na resistência à insulina e na incidência de doenças cardiovasculares em adultos e adolescentes, além disso, pode levar ao acúmulo de lipídios no fígado, rins, retração dos glomérulos, disfunção renal e aumento de citocinas inflamatórias (MULLER et al., 2019). Em uma revisão sistemática realizada por Te Morenga e Montez (2017) foram relatadas reduções significativas de

colesterol total, LDL e pressão diastólica em pacientes submetidos a uma dieta com menor quantidade de AGS e a redução se mostrou mais efetiva quando os AGS eram substituídos por AGPI ou AGMI.

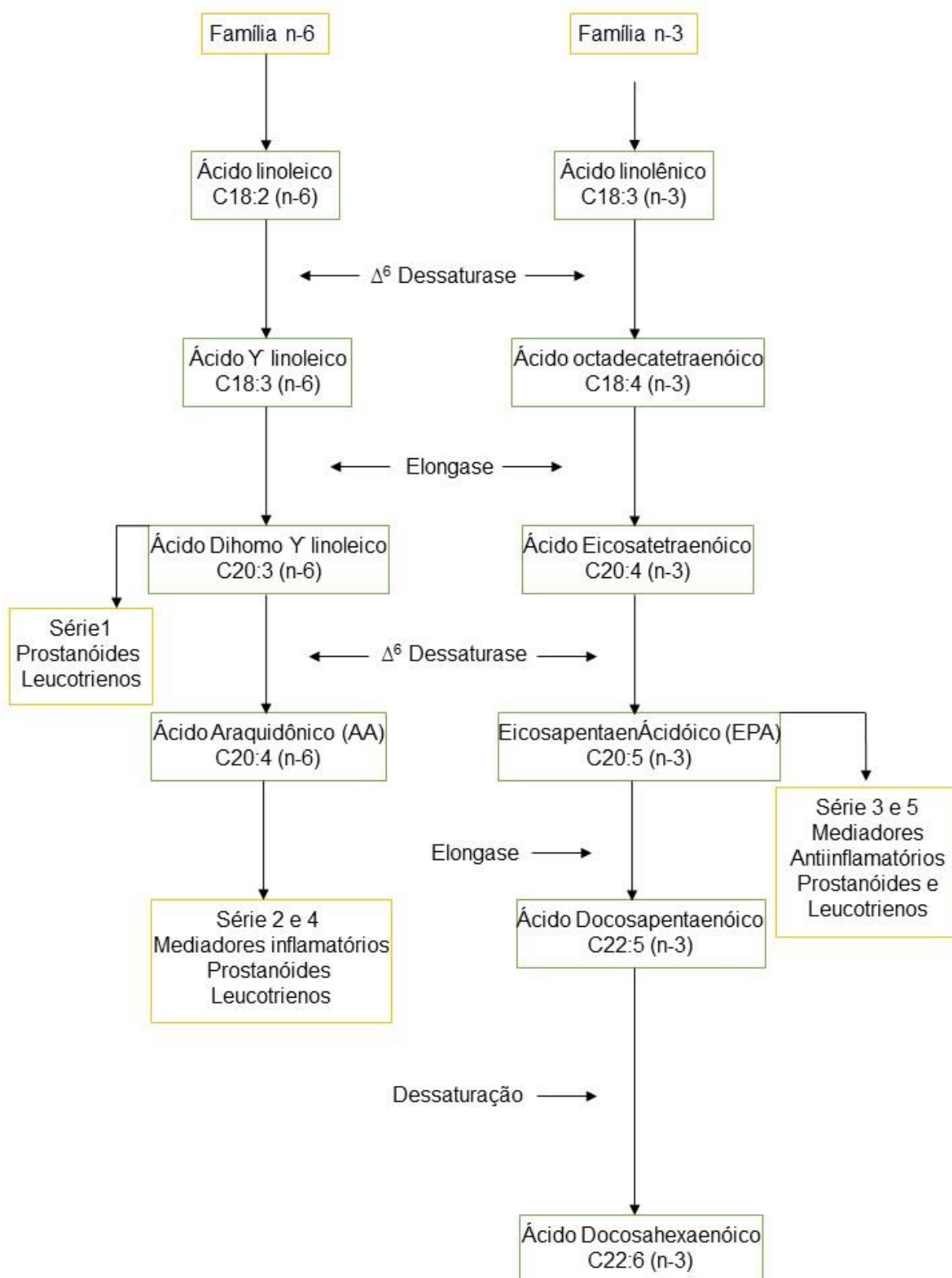
O ácido oleico (18:1; n-9) é o AGMI predominantemente consumido, representando 92% do total. O azeite de oliva extra virgem, cujo principal AGMI presente é o ácido oleico, é uma das maiores fontes dos AGMI na dieta humana e seu consumo vem sendo associado a funções anti-inflamatórias, antioxidantes e vasodilatadoras, contribuindo para um menor risco de formação de placas ateroscleróticas (NOCELLA et al., 2018; LOPES et al., 2016).

Dietas ricas em AGMI podem trazer prevenção ou melhoria significativa da resistência à insulina, diabetes, mecanismos de redução da gordura hepática em pacientes diabéticos e diminuição da oxidação hepática pós-prandial (ASLAM et al., 2018). Seu consumo a longo prazo também está relacionado à prevenção primária e secundária de doenças coronarianas (NOCELLA et al., 2018).

Os ácidos graxos linoleico e linolênico são os principais representantes dos AGPI e devem ser ingeridos através da dieta. Os AG da série n-6, linoleico, são encontrados em sementes de girassol, gergelim, milho e algodão. Já ácido linolênico n-3 e seus derivados ocorrem em maior parte nos peixes e algumas sementes como linhaça e chia (TACO, 2011).

Os processos biossintéticos dos AGPI estão representados na Figura 4. AG da série n-6, linoleico, através da ação das dessaturases e elongases são precursores de prostaglandinas (PG) e leucotrienos (LT) série 1 e, do ácido aracdônico (AA) e seus mediadores pró-inflamatórios PG série 2, tromboxanos (TX) A₂ e leucotrienos B₄ (LTB₄) (CALDER, 2006; BAGGA et al., 2003). Já os AG da série n-3 sofrem ação das enzimas dessaturases e elongases gerando o ácido eicosapentanóico (EPA, 20: 5n-3) e ao ácido docosahexanóico (DHA, 22: 6n- 3) que atuam na mediação anti-inflamatória através de LT, PG e TX das séries 3 e 5 (NELSON e COX, 2014; AHMAD, 2017).

Figura 4- Via de biossíntese dos ácidos graxos poli-insaturados.



Fonte: adaptado de Calder (2003)

Embora seja uma constatação antiga e bastante conhecida, ainda vale ressaltar que foi com base em estudos epidemiológicos de esquimós da Groenlândia, cuja dieta é rica em peixes que contém elevadas quantidades de AGPI em sua composição, que se começou a considerar os benefícios trazidos por estes AG à saúde. Quando comparada às demais populações ocidentais, os esquimós têm as menores prevalências de doenças com componente inflamatório, infarto agudo do miocárdio, diabetes mellitus, esclerose múltipla, asma e tireotoxicose, apesar do elevado consumo de gordura (KROMANN, GREEN, 1980).

Ao longo dos anos, os AGPI vêm sendo alvo de incansáveis pesquisas e seus benefícios já foram amplamente comprovados. Seu principal papel tem sido relatado na modulação e intensidade da resposta inflamatória, com efeitos na redução de lipídios séricos e arteriosclerose, além da resistência à insulina; ligada a síndrome metabólica, esteatose hepática e diabetes (XU et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2017; SOLEIMANI et al., 2015). Devido a esta implicação favorável, o consumo de alimentos ricos em AGPI é recomendado nos guias dietéticos nacionais e internacionais (BRASIL, 2014).

AL é o AGPI mais abundante na nutrição humana, principalmente devido ao elevado consumo de óleo de soja no âmbito mundial. Embora os efeitos do consumo de AL no indivíduo ainda sejam discutíveis, alguns autores relatam sua associação a redução do risco de câncer de mama e doenças coronarianas (ZHOU et al., 2016; HARRIS et al., 2009), já outros o ligam ao aumento do risco cardíaco e inflamação metabólica (IP et al., 2016). Mesmo com dados controversos, a *American Heart Association* (AHA) recomenda sua utilização como substituição dos AGS em pelo menos 5 a 10% da ingestão (HARRIS et al., 2009).

Embora existam muitos trabalhos contraditórios e que apresentem a ausência de benefícios da suplementação com alimentos ricos em ω -3, não encontramos trabalhos que façam referência a prejuízos frente a seu consumo.

Um estudo recente mostrou que animais diabéticos suplementados com ALA apresentaram diminuição dos níveis de glicose sanguínea e níveis mais baixos de TG séricos frente aos animais não suplementados, sugerindo redução na lesão das células pancreáticas, como resultado de um efeito anti-inflamatório (SOLEIMANI et al., 2015; NOBAKHT-HAGHIGHI et al., 2018). O

DHA, derivado da cascata de ALA, quando usado isolado, também mostrou capacidade de atuar no desenvolvimento cerebral e neural durante a gravidez e infância, potencial uso no tratamento da epilepsia e benefícios na acuidade visual e cognição (GANESAN, BROTHERSEN, MCMAHON, 2013).

Os mecanismos que envolvem a ação anti-inflamatória e a redução de lipídios séricos pelos AGPI n-3 e seus subprodutos ainda não são completamente elucidados, porém evidências apontam sua via biossintética favorecendo a formação de mediadores anti-inflamatórios (figura 4), sua interação com fatores de transcrição que regulam a inflamação de baixo grau, além do aumento na expressão de enzimas envolvidas com a síntese e degradação de ácidos graxos (LYONS, KENNEDY e ROCHE, 2016).

Os AGPI n-3 são capazes de estimular a ativação de Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor*, PPAR) que, por sua vez, diminuem a expressão da proteína lipogênica SREBP-1c (proteína ligada ao elemento regulado por esterol 1c); inibem a fosforilação do I κ B (proteína inibidora do fator nuclear kappa-B –NF- κ B) com consequente diminuição da transcrição de genes inflamatórios como IL-6 e TNF- α ; estimulam a β - oxidação mitocondrial; e aumentam o gasto energético através da ativação da termogênese mediada pela expressão da proteína desacopladora UCP1 (DENG et al., 2015; BARGUT et al., 2014).

Outro mecanismo importante de inibição da inflamação por n-3 foi relatado por Gonçalves et al. (2018), com a redução da expressão da proteína homóloga C/EBP (*C/EBP Homologous Protein* ou CHOP) e modulação da expressão da A proteína 1 de ligação à caixa X (*X-Box Binding Protein 1* ou XBP1), proteínas que desempenham papel chave na ativação da resposta ao estresse do retículo endoplasmático RE e no controle metabolismo glicídico e lipídico. Após suplementação durante 8 semanas em ratos machos, foram identificadas diferenças significativas nessas proteínas. O papel protetor foi atribuído ao controle da resposta ao estresse RE, diminuindo então, a ativação de vias inflamatórias como c-Jun N-terminal Kinase (JNK), e I κ B kinase (IKK) e regulando os mediadores da inflamação IL-6, MCP-1 e TNF- α (MOURA-ASSIS et al, 2018; GONÇALVES et al, 2018; NOBAKHT-HAGHIGHI et al., 2018).

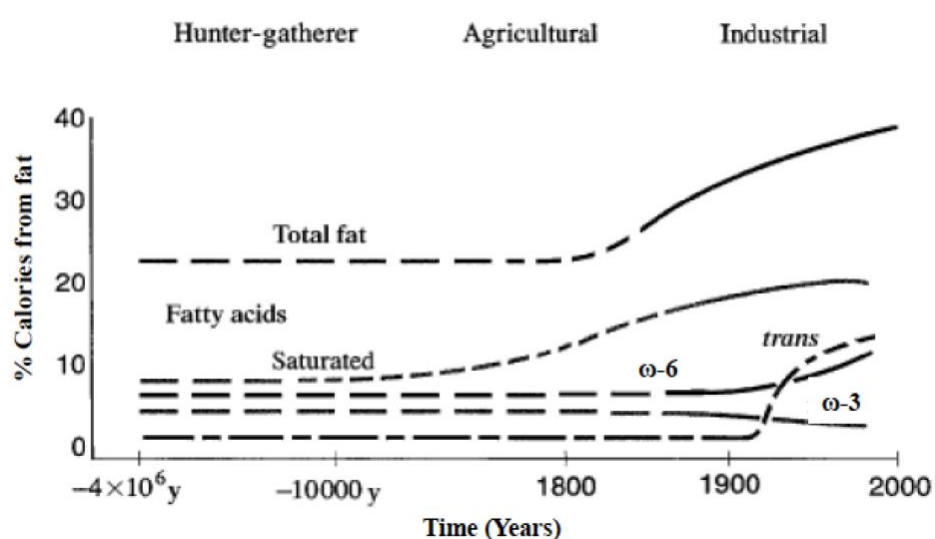
Além disso, há relatos da ação de ômega 3 diretamente em GPR120 (receptor acoplado à proteína G), um receptor sensível a lipídeos, altamente

expresso em macrófagos e adipócitos. Após ativação induzida por ω -3, ocorre recrutamento da proteína β -arrestina-2 que traz consigo as proteínas TAB-1 e 2 das vias pró-inflamatórias, *Toll Like Receptor* (TLR) 2/4 e TNF - α desmontando sua cascata e inibindo assim, a resposta dos macrófagos, reduzindo a inflamação (OH et al., 2010).

5. Relação n-6/n-3

As mudanças alimentares das últimas décadas e a modernização das indústrias de óleos vegetais resultaram em uma diferenciação no perfil de ácidos graxos consumidos pela população (Figura 5), com aumento de gorduras saturadas, AG da série n-6 e de açúcares simples que, em excesso, culminam na produção de mais AG através da via de lipogênese *de novo*. Paralelo a isto, a difusão da dieta ocidental trouxe uma diminuição no consumo dos AG da série n-3, trazendo como resultado, um desbalanço na proporção de AG n-6/n-3 na alimentação, variando em torno de 20-30:1 (ZHUANG et al., 2019).

Figura 5 – Mudanças no perfil de ingestão de lipídios ao longo dos séculos



Fonte: Simopoulos (2016)

LA e ALA são competidores de suas enzimas de conversão Δ -6 dessaturase e elongases (Figura 4), portanto, a elevada quantidade de ingestão dos AG n-6 interfere diretamente na capacidade de elongação e dessaturação das enzimas na série n-3 reduzindo, assim, a conversão do ALA em EPA e DHA (ANTUENO et al., 2001). Embora o metabolismo ocorra preferencialmente em ALA, quando há disponibilidade muito maior de LA do que ALA, a biossíntese de n-6 excede a de n-3 (EMKEN, ADLOF, GULLEY, 1994).

O excesso de LA, típico das dietas, acarreta, então, um deslocamento da via e maior síntese de ácido araquidônico pela enzima Δ -6 dessaturase, em detrimento da dessaturação e elongação de ALA. Diversos autores recomendam maior consumo de ALA alcançando a razão de 2:1 para conquistar uma conversão ideal de ALA em EPA e DHA, já outros indicam a utilização direta de EPA e DHA como suplementação para driblar as ações enzimáticas e obter o melhor aproveitamento de seus benefícios (KUHN et al., 2016).

Aproximadamente 5 a 10% do ALA dietético podem ser convertidos em EPA e 2 a 5% podem ser futuramente convertidos em DHA. A quantidade da conversão é influenciada por diversos processos, abrangendo estado fisiológico, dieta, dose e idade. Também foi observada uma possível interferência do estrogênio, hormônio feminino, nos níveis de atividade enzimática (BURDGE e CALDER, 2004; GANESAN, BROTHENSEN e MCMAHON, 2013).

Descobertas importantes também demonstram que existem diferenças genéticas nas dessaturase de ácidos graxos FADS1 e FADS2 entre as populações de diferentes países e que sua quantidade pode diminuir com a idade, além de ser influenciada por doenças como hipertensão e diabetes e, devido a isto, precisam ser consideradas nas recomendações dietéticas (BUCKLEY et al., 2017; HE et al., 2018).

Embora os AGPI, n-6, já tenham sido relatados como potenciais agentes anti-inflamatórios, os efeitos de seu consumo são metabólica e fisiologicamente opostos. Os eicosanoides gerados a partir de AL são em grande parte mediadores pró-inflamatórios como prostaglandina E2, tromboxano A2 e leucotrienos da série 3 e 4, extremamente necessários ao organismo no

combate a diversos patógenos, porém podendo ser nocivos em grandes quantidades. Já os derivados de ALA atuam como anti-inflamatórios diretos, pela via cicloxigenase e lipoxigenase, como o caso do tromboxano A₃, prostaciclina I₃, prostaglandinas 3 e leucotrienos da série 5. Portanto, o desbalanço entre eles pode determinar o resultado final no processo saúde-doença (FIGUEIREDO et al., 2018).

Com um maior consumo de LA, há maior formação de AA e seus eicosanoides já citados, que alteram o estado fisiológico do organismo para pró-inflamatório, pró-trombótico e pró-agregativo. Tromboxano A₂ (TXA₂), produzido pelo ácido araquidônico é um importante fator de agregação plaquetária e vasoconstrição enquanto leucotrieno B₄ (LTB₄) é quimiotático para leucócitos e induz a liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs) pelos neutrófilos e citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e IL-6) e pelos macrófagos (CHINETTI et al., 2000; TILLEY, COFFMAN, KOLLER, 2001). Já as prostaglandinas E₂ (PGE₂) estão envolvidas na patogenia da febre e da dor (BAGGA et al., 2003).

Um equilíbrio adequado na ingestão desses AGPI parece ser fundamental para efetividade dos benefícios já relatados a seu uso, sendo que a razão em torno de 4-5:1 de n-6/n-3 está associada à redução de mortalidade por doenças inflamatórias e cardiovasculares (SIMOPOULOS, 2016).

As características anti-inflamatórias de AGPI n-3 e seus subprodutos englobam a produção de citocinas anti-inflamatórias como tromboxano A₃ (TXA₃) e prostaglandinas I₃ (PGI₃), que atuam na vasodilatação e diminuição da agregação plaquetária, e leucotrienos (LTB₅), que minimizam a quimiotaxia e a indução da diferenciação de macrófagos M₂ em M₁ estimulada pelos eicosanoides da via metabólica de AA. Outros mecanismos incluem, ainda, a modulação na expressão de lipases, favorecendo a redução de TG e a incorporação na bicamada lipídica das membranas, favorecendo sua fluidez. Um estudo, REDUCE-IT, em pacientes com níveis elevados de TG em tratamento com estatinas, vem sendo feito a fim de inserir EPA na terapia para redução de riscos cardiovasculares (BHATT et al., 2017).

As evidências mostram que o consumo de peixes e alguns óleos vegetais, como de linhaça e chia, contendo altos teores de ômega 3, podem contribuir para uma redução da relação n-6/n-3 e favorecer seus efeitos

cardioprotetores. Os efeitos benéficos se comprovam, mesmo nos peixes de cativeiro atuais, que contêm menores quantidades de ω -3 em sua composição (BANDARRA et al., 2018). A proteção ocorre através de propriedades anti-inflamatórias, anti-arritmias dos AGPI série-3 e, relacionadas à fluidez das membranas fosfolipídicas e seus efeitos em canais iônicos (principalmente sódio, cálcio e potássio) (LUCHTMAN; SONG, 2013).

A forma de ALA é mais encontrada em óleos vegetais, enquanto EPA e DHA estão mais presentes em peixes de origem marinha. Devido aos efeitos benéficos já descritos, o consumo de óleo de peixe e a inclusão de sementes variadas na alimentação têm sido recomendados pela “*American Heart Association*” por pelo menos duas vezes na semana. Food and Drug Administration (FDA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também já reconhecem a alegação qualificada de saúde para a adição de EPA e DHA em suplementos dietéticos e diversos produtos estão surgindo no mercado (FDA, 2019; BRASIL, 2016).

De acordo com estudos realizados nos Estados Unidos (LOWTHER, 2012) e no Brasil (SARTORI e AMANCIO, 2012), o consumo de EPA e DHA ainda é muito baixo na população em geral, portanto, o incentivo ao maior consumo e a suplementação tem sido uma importante alternativa que visa melhorar esta proporção de n-6: n-3.

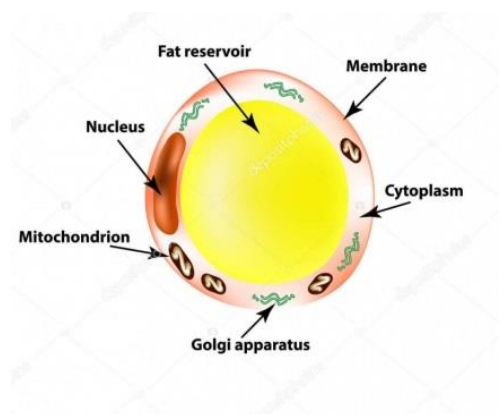
6. Tecido adiposo x Inflamação

O tecido adiposo (TA) humano é dividido em tecido adiposo marrom (TAM), responsável pela atividade termogênica e regulação da temperatura corporal e, representando sua maior parte, tecido adiposo branco (TAB), que possui atividade metabólica intensa e contribui para manutenção da homeostase energética do organismo (RAMOS-NINO, 2013). O tecido adiposo branco pode estar localizado entre as vísceras, chamado de tecido adiposo visceral (TAV), e abaixo da pele, tecido adiposo subcutâneo (TAS). Suas principais funções podem ser divididas em armazenamento de lipídios na forma de TAG, síntese de AG (lipogênese), liberação de AG no déficit calórico (lipólise) e como órgão endócrino, ligado à secreção de fatores peptídicos e não peptídicos (PINTO, 2014).

Inicialmente, o tecido adiposo (TA) era reconhecido apenas por sua capacidade reguladora sobre armazenamento e distribuição de gordura, no entanto, atualmente é considerado um importante órgão secretor, com papel fundamental na regulação da homeostase metabólica através da liberação de várias adipocinas biologicamente ativas com diferentes funções autócrinas, parácrinas ou endócrinas exercendo seus efeitos em tecidos periféricos e centrais (TRAYHURN, 2015; FRASCA e BLOMBERG, 2017). Sua comunicação com o sistema nervoso central e o trato gastrointestinal desempenham importante atuação na resposta inflamatória (GRANT e DIXIT, 2015).

TA é composto por diversos tipos celulares que incluem adipócitos, células endoteliais e a fração vascular do estroma (FVE), constituída por pré-adipócitos, fibroblastos, células imunitárias e nervosas. Os adipócitos (figura 6) possuem a capacidade de armazenar o excesso de energia sob a forma de TG nos reservatórios energéticos (*fat reservoir*) e estão diretamente relacionados com o metabolismo lipídico e sua regulação (FONSECA-ALANIZ et al., 2006). As células imunológicas representam dois terços da FVE e, portanto, a expansão do tecido adiposo aumenta sua capacidade de agir como um órgão imunológico ao nível sistêmico.

Figura 6- Adipócito e sua estrutura com reservatório energético central



Fonte: Mikrostoker (2017)

Exposto à constante ingestão de calorias em excesso, o crescimento do tecido adiposo pode ocorrer de duas maneiras: hiperplasia, com aumento do número de adipócitos e/ou hipertrofia, com a ampliação no tamanho dos

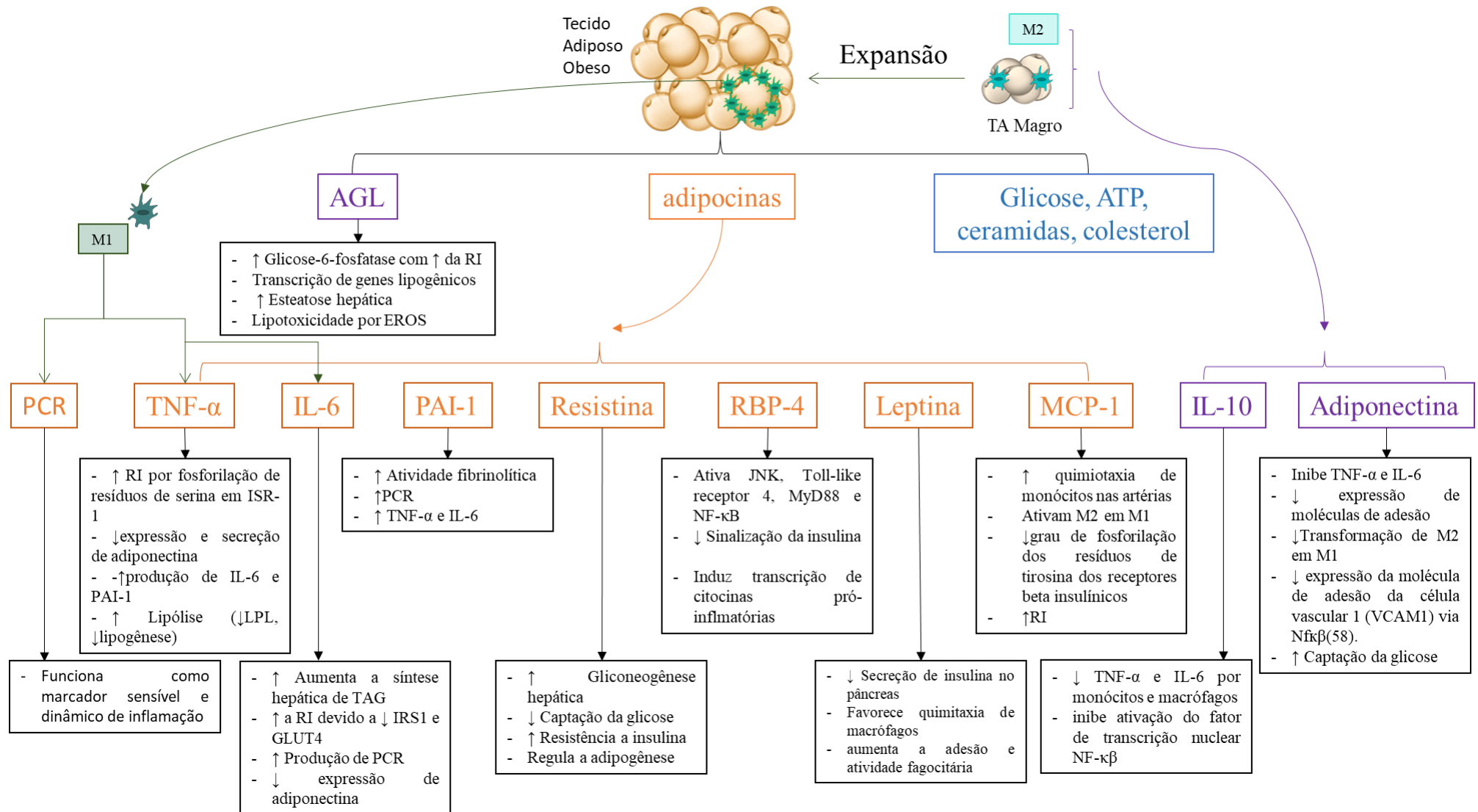
adipócitos existentes. A expansão exacerbada do TA é característica da síndrome metabólica e obesidade prevalente em países desenvolvidos e em desenvolvimento, que afeta crianças e adultos (LEAL e MAFRA, 2013). A SM é caracterizada pela presença de três ou mais das seguintes condições: obesidade central (aumento da gordura no abdômen), hipertensão arterial, dislipidemia, DHGNA e diabetes (GALIC, OAKHILL, STEINBERG, 2010).

A obesidade é uma condição complexa que envolve a desregulação de diversos sistemas, órgãos e vias moleculares, incluindo o TA, fígado, pâncreas, trato gastrointestinal e microbiota. O excesso de TA, está associada a um estado crônico de inflamação de baixo grau que pode levar a quadros de resistência à insulina, diabetes tipo 2, hiperlipidemias, hipertensão arterial e aterogênese. Esta inflamação caracteriza-se pela ausência de sinais cardinais de inflamação aguda, aumento da infiltração de macrófagos e produção anormal de citocinas com ativação de vias de sinalização inflamatórias (STOLARCZYK, 2017; LYONS, KENNEDY, ROCHE, 2016).

Sob condições normais de peso, o tecido adiposo tem a capacidade de armazenar AG de forma eficaz, entretanto, no estado obeso, a capacidade de armazenamento é extrapolada e os AGL “excedentes” se acumulam nos tecidos metabólicos podendo ocasionar lipotoxicidade através das EROs (CALDER et al., 2011). Além disso, a baixa vascularização devido ao seu crescimento exacerbado leva a hipóxia e necrose do adipócito. O conteúdo citoplasmático que inclui ácidos graxos livres (AGL), excesso de glicose, ATP, ceramidas, colesterol e adipocinas pró-inflamatórias como: inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1); MCP-1; IL-6, TNF- α , leptina, resistina e proteína 4 ligadora de retinol (RBP4) é liberado no espaço extracelular. A liberação destas adipocinas, bem como o excesso de AGL, também faz com que ocorra uma diminuição na secreção da citocina anti-inflamatória: adiponectina (Figura 7) (STOLARCZYK, 2017).

Os mediadores vão atuar não só no TA, como em nível sistêmico, no fígado, tecido muscular e SNC, causando expressivas disfunções celulares. Como não existe um alvo real a ser vencido pelas células imunológicas, elas podem permanecer no TA por bastante tempo após sua liberação, contribuindo para a exacerbação da desregulação metabólica (LEAL e MAFRA, 2013).

Figura 7 - Secreção do tecido adiposo (TA) magro e após sua expansão.



Fonte: a autora (2020)

A liberação de AGL não esterificados a partir do TA promove: resistência periférica à ação da insulina devido ao aumento da expressão e atividade da enzima glicose-6-fosfatase, transcrição de genes lipogênicos, da gliconeogênese e glicogenólise; desenvolvimento da esteatose hepática não alcoólica, sobretudo pela liberação de AS; inflamação e lipotoxicidade com produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2013; LONARDO et al., 2015)

O aumento de RBP4 circulante provocado está ligado à maior resistência à insulina e intolerância à glicose. Seu mecanismo de ação está diretamente relacionado à ativação das células apresentadoras de antígeno de TA através de variadas vias de sinalização como JNK, TLR 4, MyD88 e NF- κ B, que inibem a ação da insulina ao prejudicar a sinalização do seu receptor nos adipócitos e, induzem a transcrição de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6 e IL-1 β) nas células imunes (MORAES-VIEIRA, 2016).

MCP-1 atrai os macrófagos de fenótipo tipo 2 (M2), produtores essencialmente de citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e arginase, e os ativa ao seu estado polarizado e pró-inflamatório tipo 1 (M1), levando a uma superprodução de metabólitos marcadores de inflamação, que continuam a atrair demais macrófagos. MCP-1 também atua na diminuição da resposta insulínica através da redução do grau de fosforilação dos resíduos de tirosina dos receptores beta insulínicos, prejudicando a captação de glicose (PINTO, 2014). Além disso, MCP-1 pode estar relacionado à formação de placas de ateroma pelo aumento e acúmulo de monócitos nas artérias.

Macrófagos M1 ativados aumentam a produção de: PAI-1 que medeia a redução da atividade fibrinolítica favorecendo o risco de doenças cardiovasculares; da proteína C-reativa (PCR), principal marcadora de resposta inflamatória de fase aguda, e, de outros mediadores pró-inflamatórios como TNF- α e IL-6 (CALDER et al., 2011). A maior quantidade de TNF- α circulante inibe a fosforilação da tirosina, presente no substrato-1 do receptor de insulina (IRS-1), podendo levar a um quadro de diabetes tipo 2, e está envolvido na lipólise, ocasionando maior liberação de AGL, ampliando a resistência à insulina nos tecidos como o fígado e músculos esqueléticos e, no estímulo a maior liberação de PAI-1 devido a processos catabólicos. (GRANT, DIXIT, 2015; LYONS, KENNEDY, ROCHE, 2016; FIGUEIREDO et al., 2017;).

A IL-6 desempenha um papel importante na regulação do apetite e no gasto energético. Aproximadamente um terço da IL6 circulante é sintetizado pelo tecido adiposo, porém também pode ser produzida no músculo, ilhotas pancreáticas e células endoteliais. Seus efeitos são atribuídos ao aumento da lipólise no tecido adiposo, estímulo à síntese hepática de triacilglicerol e liberação de AGL, contribuindo para a hipertrigliceridemia associada à obesidade visceral, maior produção de fibrinogênio e PCR, além de redução da leptina e da expressão do substrato do receptor de insulina tipo 1 (IRS1) e do transportador de glicose GLUT-4, potencializando a resistência à insulina (CALDER et al., 2011; XUGUANG et al, 2019).

Adiponectina também é um hormônio secretado pelo tecido adiposo que, no entanto, se correlaciona inversamente a sua expansão e crescimento. É responsável por diminuir a lipogênese no fígado e músculo esquelético via fosforilação de ACC-1 e, conseqüentemente, o conteúdo hepático de TAG; aumentar a captação da glicose e da oxidação de AG pelos músculos e reduzir a gliconeogênese hepática mediados pela ativação de adenosina monofosfato quinase ativada (AMPK) (LEAL e MAFRA, 2013). Somado a isto, exerce efeito anti-inflamatório direto, pela supressão da produção hepática de TNF- α e PCR. Baixas concentrações de adiponectina estão relacionadas à elevação da glicose plasmática, DM2, hipertensão e doenças cardiovasculares (STOLARCZYK, 2017).

Outra adipocina anti-inflamatória que se encontra diminuída com o crescimento de TA e obesidade é a IL-10 (IL10) (MEDEIROS et al., 2018). IL-10, em condições fisiológicas, cria um ambiente anti-inflamatório no TA inibindo a produção de TNF, IL-6 e aumentando os níveis de citocinas anti-inflamatórias como a IL-1Ra. O uso de IL-10 como medicamento tem sido testado em animais e apresentado resultados satisfatórios como maior sensibilidade muscular à insulina devido à atenuação na resposta inflamatória e melhora na sinalização de insulina muscular (KONDO et al., 2018).

Por fim, ao nível sistêmico, a secreção alterada das diversas adipocinas por TA, e conseqüentemente de demais citocinas por macrófagos ativados, pode levar ao aumento da ingestão de alimentos, redução do gasto energético, decréscimo da sensibilidade à insulina no músculo e no fígado e risco agravado de doenças cardiovasculares, dislipidemias, DGHNA, além da ativação de

placas ateroscleróticas devido ao aumento da deposição de lipídeos e inflamação (GALIC, OAKHILL, STEINBERG, 2010).

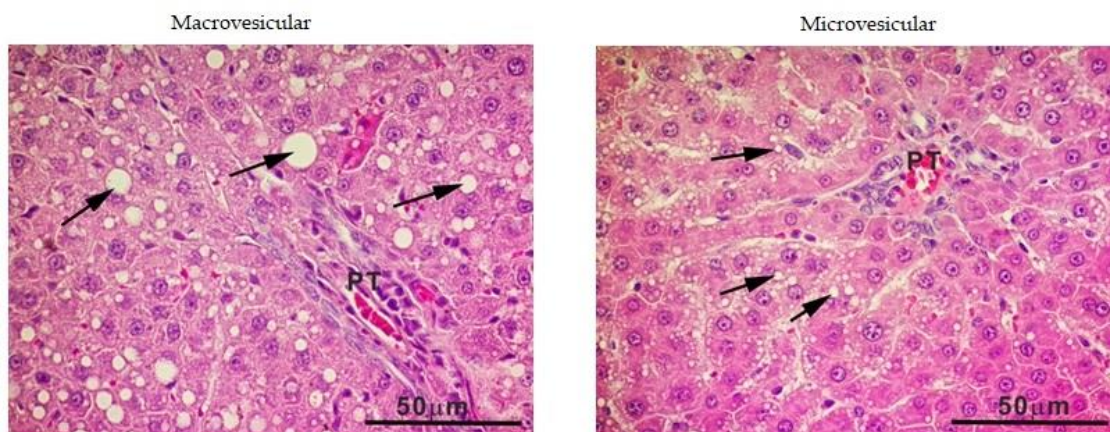
7. Doença hepática gordurosa não alcoólica

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma doença crônica ocasionada pelo acúmulo excessivo de gordura no fígado sem histórico de consumo permanente de álcool, doenças hepáticas congênitas, virais ou autoimunes. É a principal doença relacionada a este órgão e deve tornar-se, em um futuro próximo, a primeira causa de transplante de fígado no mundo. Seu espectro varia desde a esteatose simples à esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), que inclui inflamação tecidual e balonização dos hepatócitos, com risco progressivo de fibrose, que pode levar à cirrose e, em casos extremos, carcinoma hepatocelular (YEH e BRUNT, 2008; CHALASANI et al., 2017).

A esteatose hepática (HE), estágio inicial da DHGNA, é caracterizada pelo acúmulo de lipídios no citoplasma dos hepatócitos, em sua maioria como TAG, excedendo em 5% o peso do fígado. Ocorre por um defeito no hepatócito ou quando a oferta de AG e/ou carboidratos supera a capacidade de secreção. Cerca de 45-100% dos pacientes não apresentam sintomas, no entanto, alterações laboratoriais podem ser identificadas. Seu padrão ouro de diagnóstico é a biópsia hepática, entretanto exames de imagem como ultrassonografia e tomografia representam uma boa alternativa menos invasiva e de baixo custo (MARCUCILLI e CHONCHOL, 2016).

A forma de acúmulo de lipídios classifica esteatose em duas maneiras de expressão morfológicas: macrovesicular e microvesicular (Figura 8). A característica da esteatose macrovesicular são os hepatócitos com grandes vacúolos de uma única gotícula de gordura, núcleo deslocado para a periferia da célula, e marcada fibrose pericelular da zona 3. Já a microvesicular revela hepatócitos com acúmulo intracitoplasmático de pequenos vacúolos de lipídios (GAYOTTO, VIANNA, LEITÃO, 2001), núcleo central e nucléolos proeminentes, com inflamação mínima e necrose celular variável e leve.

Figura 8—Imagens histológicas do fígado, representando duas alterações morfológicas que ocorrem na esteatose hepática, macrovesicular e microvesicular.



Fonte: a autora (2020)

Estima-se que aproximadamente 25% da população adulta mundial já é acometida pela DHGNA e sua prevalência entre crianças e adolescentes tem aumentado significativamente devido à epidemia de obesidade infantil dos últimos anos. Embora as DHGNA acometam cerca de 73 a 90% dos pacientes obesos e, no desenvolvimento das complicações da obesidade, as adipocinas e hormônios liberados tem atuação direta no fígado. Younossi et al. (2016), em seu estudo com número expressivo de pacientes não obesos, mostraram que as DHGNA não estariam apenas associadas ao excesso de peso, possuindo relação mais próxima aos componentes da síndrome metabólica.

A fisiopatologia da DHGNA é multifatorial e, apesar da sua patogênese ainda não ser completamente esclarecida, o papel dos compostos metabolicamente ativos secretados pelo tecido adiposo chamados de adipocinas, bem como de muitos mediadores e marcadores inflamatórios circulantes, parece ser significativo (GRANT e DIXIT, 2015; WANG et al., 2016). Alguns autores chegam a relatar a DHGNA como componente hepático a mais da SM e sugerir sua mudança de nomenclatura para Doença Hepática Gordurosa Metabólica (BELLENTANI, 2017).

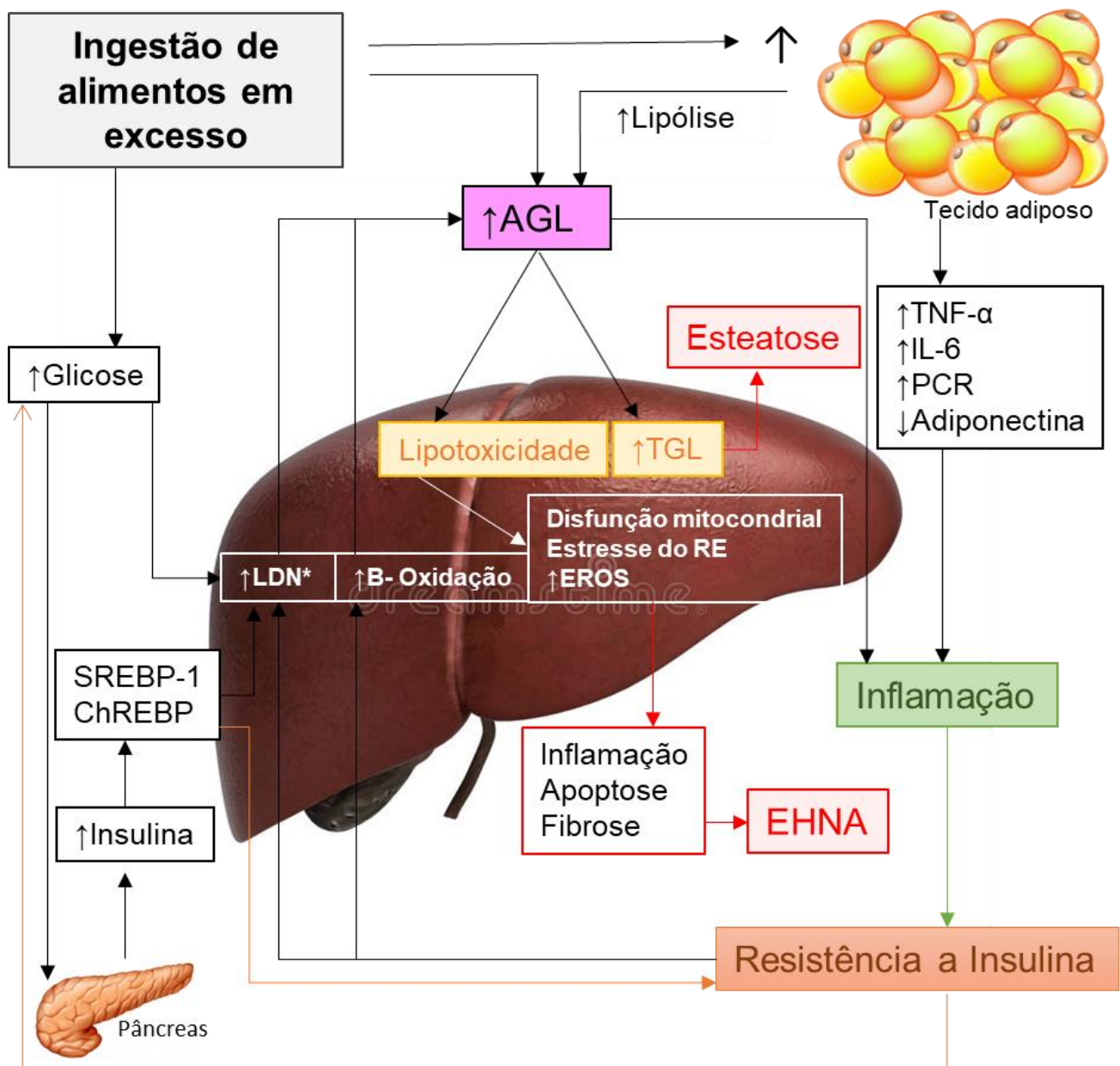
Os ácidos graxos não esterificados provenientes do tecido adiposo são absorvidos pelo fígado, com deposição nos hepatócitos. A “quebra” da gordura (lipólise do tecido adiposo) fornece cerca de 60% dos ácidos graxos usados para a síntese de triglicérides hepáticos. O restante dos ácidos graxos

hepáticos é proveniente da “formação de gordura” (*lipogênese de novo*) dentro do fígado (25%), e do consumo alimentar (15%) (NELSON e COX, 2014).

Para explicar a patogênese da DHGNA, é proposta uma hipótese de múltiplos *hits*, na qual diversos estímulos interagem formando um círculo vicioso para o desenvolvimento e progressão da doença (Figura 9). Como dito anteriormente, o aumento na entrada de AGL no fígado faz com que ocorra uma diminuição da sensibilidade à insulina, prejudicando a captação da glicose, e, junto com a hiperinsulinemia compensatória, ativam a proteína SREBP-1 e proteína ligadora do elemento de resposta aos carboidratos (ChREBP) que promovem a transcrição de genes lipogênicos relacionada à síntese de ácido graxo e TAG, resultando na resistência insulínica periférica (FERRÉ e FOUFFELLE, 2010).

A instalação da resistência à insulina e aumento da lipogênese *de novo* (LDN), aliado ao maior aporte recebido de AGL causam um desequilíbrio entre captação e síntese destes AGLs e sua oxidação e exportação, resultando em acúmulo hepático de gordura, chamado de primeiro *hit* (CASTERA, 2018; COTRIM et al., 2016).

Figura 9- Múltiplos *hits* associados ao desenvolvimento da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).



*LDN – Lipogênese de novo

Fonte: a autora (2020)

O excesso de AGL, colesterol livre e metabólitos lipídicos gerados dão início ao segundo *hit*, através da lipotoxicidade no fígado, com consequente estresse do retículo endoplasmático (ER), através da ativação da JNK; disfunção mitocondrial; estresse oxidativo (EO) e produção de EROs que causam inflamação, dano tecidual e ativação de NF-κB (Fator nuclear kappa

B), o fator de transcrição mestre de muitos mediadores inflamatórios, levando ao aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias (CORTEZ-PINTO, MOURA, DAY, 2006). Ao persistirem estes processos, ocorre a ativação de células estreladas do fígado, assim como a deposição de colágeno e consequente fibrose hepática (TAKAHASHI e FUKUSATO, 2014).

O principal componente extra-hepático para o surgimento de HE é disfunção no tecido adiposo com produção e secreção alterada de adipocinas e citocinas inflamatórias. As adipocinas e mediadores inflamatórios liberados na expansão e hipóxia do tecido adiposo como: fator de necrose tumoral (TNF), IL-6 e MCP-1, apolipoproteínas, além das células imunes inflamatórias liberadas por macrófagos M1 ativados, estimulam a liberação de AGL, lipogênese *de novo*, e lipólise, favorecendo o acúmulo de gordura em diversos tecidos. Concentrações elevadas dessas citocinas pró-inflamatórias circulantes e reduzidas de fatores anti-inflamatórios (adiponectina) conduzem a um estado inflamatório crônico de baixo grau, que é reconhecido como um importante mecanismo de origem da DHGNA (KASER et al., 2005; SEO et al., 2013).

TNF- α pode contribuir para o estresse oxidativo e RI através da ativação da via JNK, de seu receptor de membrana que leva à fosforilação de resíduos de serina em IRS-1 além de reduzir a autofosforilação insulina-estimulada do receptor de insulina IRS e atuar na regulação negativa de GLUT4. De modo semelhante, IL-6 ativa a via de sinalização JAK/STAT3 (*Janus kinase/signal transducers and activators of transcription*), resultando na inibição da fosforilação de IRS-1 pelo receptor de insulina. Ambas as vias impedem a ativação de proteína-quinase B (PKB/Akt) e GLUT4, diminuindo a sensibilidade a insulina periférica. TNF- α também induz a expressão do mRNA de CREBH (*cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-responsive element-binding protein H*) causando uma redução na secreção da adiponectina (YUAN et al., 2001; MAEDA et al., 2002; ZHANG et al., 2006).

O excesso de AGL, resultantes de DHGNA faz com que o fígado passe a exportar mais TG na forma de lipoproteína de baixa densidade (LDL), (CHOI e GINSBERG, 2011) e menos lipoproteína de alta densidade (HDL), resultando no desenvolvimento da dislipidemia característica da DHGNA (DE GODOY-MATOS, 2006; ALAM, KAMUR, VERMA, 2015; VALENSI et al, 2016).

Estudos vêm demonstrando que o tipo e quantidade de ácidos graxos presentes na dieta podem promover interferências diretas no perfil lipídico, acúmulo de AGL, resistência à insulina, aumento da pressão arterial, de processos inflamatórios e, conseqüentemente, na diminuição do estresse oxidativo e das DHGNA (HE et al., 2018). No entanto, a elucidação da progressão da patogênese que envolve EH e do mecanismo pelo qual os diferentes AG agem no organismo, ainda se faz necessária para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas associadas a estes nutrientes.

8. Linhaça

A linhaça (*Linum usitatissimum* L.) é uma espécie pertencente à família das Lináceas, grupo das oleaginosas, proveniente da planta do linho, sendo sua semente de formato chato e oval, liso e brilhante. Possui uma extremidade pontiaguda e coloração que varia de marrom- avermelhada à dourada (SAMMOUR, 2007). No Brasil, a cultura convencional é a da linhaça marrom, pela adaptação ao clima, ao solo e às técnicas de manuseio (TRUCOM, 2006) (Figura 10).

Figura 10- Sementes de linhaça dourada (*Linum usitatissimum* L.)



Fonte: a autora (2020)

No século XX, particularmente na década de 90, estudos a respeito dos benefícios ocasionados pelo consumo das sementes de linhaça eclodiram devido à intensificação no desenvolvimento de novas técnicas de cultivo desta oleaginosa, gerando maior incentivo em sua produção (OOMAH e MAZZA, 1998). Hoje, a linhaça é uma das culturas oleaginosas mais importantes do mundo (FAOSTAT, 2019).

A produção de sementes de linhaça mundial, entre os anos de 2017 e 2018, foi de 3.182.754 toneladas e no Brasil houve um crescimento de 12,27% entre estes anos, elevando a produção a 5.972 toneladas (FAOSTAT, 2019). A linhaça marrom é cultivada em regiões de clima quente e úmido e a dourada é cultivada em regiões frias como o Canadá e os Estados Unidos. A caracterização do crescimento e produtividade da linhaça é uma boa alternativa para a rotação de culturas, e para a agricultura familiar (STANCK, BECKER, BOSCO, 2017).

O grão possui textura crocante e gosto de nozes, e pode ser consumido *in natura*, inteiro ou moído. Na culinária caseira utiliza-se a semente no preparo de biscoitos, pães, doces e também na alimentação animal (POIANI e MONTANUCI, 2019; ZUK et al., 2015). Na indústria química, o óleo pode ser utilizado na fabricação de margarinas, cosméticos, perfumes, remédios, lubrificantes, sabão, tintas e inseticidas (SHEWRY, 2000).

As fibras da linhaça possuem boa durabilidade, comprimento, espessura e resistência a tração, sendo usada para produção de tecidos para roupas e sapatos, papel, telas de pintura, tapetes, materiais isolantes e linhas de pesca (NAG, MITRA, KARMAKAR, 2015). Em países com grande produção de linhaça, como Argentina, Canadá, Chile e Índia, as variedades para consumo humano se diferem das variedades para uso na produção da fibra do linho. Em função da produção reduzida, tal separação não é possível no Brasil (MADHUSUDHAN e SIGH, 2009).

A semente de linhaça vem estabelecendo importância na cadeia alimentar mundial devido a novas perspectivas como alimento funcional. Alimentos funcionais são definidos como os alimentos ou ingredientes alimentares que podem fornecer benefícios fisiológicos e ajuda na prevenção e/ou cura de doenças (KAJLA, SHARMA, SOOD, 2015; MOHAMMADI-SARTANG et al., 2017). Devido ao seu excelente perfil

nutricional e potenciais efeitos para a saúde, tornou-se um ingrediente atraente nas dietas especialmente projetadas para benefícios específicos ao bem-estar (OOMAH e MAZZA, 2000).

A semente de linhaça possui aproximadamente entre 32 a 37% de lipídios, 15 a 20% de proteínas, 24 a 30% de fibras e 2,4% de cinzas, assim como elevado teor de vitaminas, A, D, E e K (KAJLA, SHARMA, SOOD, 2015), podendo variar de acordo com o local de produção, época de coleta e uso de agrotóxicos. Tal oleaginosa é rica em lignanas, compostos fenólicos, e apresenta-se como boa fonte de magnésio, potássio e cálcio (OOMAH, MAZZA, 1998; PAJAK et al., 2019).

Dentre os lipídios pertencentes à linhaça, 73% são de AGPI e 18% de AGMI (TACO, 2009). A semente conta com 57% de ômega-3, e 18% de ômega 6, sendo caracterizada como a maior fonte de ácido linolênico, ω -3, e principal representante dos ácidos graxos essenciais de origem vegetal. A alta quantidade de ALA presente na linhaça é a razão primordial para sua classificação como alimento funcional e responsável pela grande maioria de seus efeitos benéficos já relatados em literatura, como prevenção de doenças cardíacas, redução de dislipidemias e melhora na resistência à insulina (HUANG et al., 2019).

Em um estudo realizado por Moura-Assis et al., em 2017, observou-se que, em animais, o óleo de linhaça pode ser útil na prevenção da aterogênese pela remissão das anormalidades vasculares iniciais através da inibição dos marcadores de estresse inflamatório do retículo endoplasmático. Em humanos, a linhaça também mostrou proteção contra doenças cardiovasculares pelo decréscimo significativo na pressão arterial sistólica e diastólica, que resultou na redução de 50% na incidência de infartos do miocárdio e acidente vascular cerebral (RODRIGUEZ-LEYVA et al., 2013).

Alterações positivas nos lipídios séricos foram encontradas em um estudo experimental realizado em uma universidade do Egito, em que se averiguou a influência de diferentes concentrações de óleo da semente de linhaça nos marcadores bioquímicos de ratos. O grupo que recebeu suplementação de 40g/kg de óleo de linhaça apresentou maior diminuição nos níveis de colesterol total, TG e LDL-colesterol, além de aumento nos níveis de HDL-colesterol, quando comparado aos grupos controles e aos demais grupos

que receberam suplementação de 20 e 30 g/kg de óleo da semente de linhaça (EL-SAYEDA et al., 2014).

Já existe um grande número de trabalhos na literatura relatando os benefícios do consumo da semente de linhaça e de seu respectivo óleo em DCV, dislipidemias, DHGNA, resistência à insulina e em processos cancerígenos, porém são necessárias mais pesquisas para que se alcancem conclusões definitivas a respeito do assunto. Devido à pouca ou nenhuma evidência de toxicidade para a suplementação dietética com semente de linhaça, parece já haver argumentos claros para apoiar sua inclusão na dieta diária e pouca razão para se opor a isso.

9. Gergelim

O gergelim (*Sesamum indicum* L.) é um grão pertencente à família Pedaliaceae, cultivada tanto em países tropicais quanto subtropicais, sendo a nona oleaginosa mais cultivada no mundo, com produção mundial estimada em 2.378.000 de toneladas/ano (ARRIEL; VIEIRA; FIRMINO, 2013) (Figura 11).

Figura 11. Sementes de gergelim (*Sesamum indicum* L.).



Fonte: a autora (2020)

O Brasil é responsável por menos de 1% da produção mundial de gergelim, cerca de 10 mil toneladas, e chega a importar 50% do que consome. Nas últimas três décadas, o consumo interno teve um grande aumento,

influenciado principalmente pela entrada das redes de *fast food* no País e divulgação de suas propriedades funcionais (EMBRAPA, 2014)

Devido ao aumento do consumo, o cultivo do gergelim apresenta grande potencial econômico com possibilidades de exploração, tanto no mercado nacional como no internacional (AMBILLE et al., 2001). Nas regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste, esta semente é parte do consumo popular da classe de baixa renda, sendo uma importante opção como alternativa para os pequenos e médios produtores. Em Mato Grosso, o cultivo desta oleaginosa faz do Estado o segundo maior produtor no Brasil (BELTRÃO e VIEIRA, 2002).

Cerca de 90% do gergelim produzido mundialmente é destinado ao consumo alimentício (ARRIEL, VIEIRA, FIRMINO, 2013; FAOSTAT, 2019). Na indústria, é utilizado especialmente para panificação, fabricação de biscoitos, bolos, doces e margarina (RESHMA et al., 2010) e pode ser uma alternativa para quem procura uma dieta equilibrada ou para pessoas com restrições alimentares como a intolerância ao glúten.

A composição média da semente é de cerca de 50% de lipídios de excelente qualidade, semelhante ao óleo de oliva (monoinsaturado), 20% de proteínas, 25% de carboidratos e fibras 6,30% (MORISE, 2012). A composição das sementes de gergelim varia de acordo com as condições climáticas, tipo de solo, maturidade das plantas, variedade e método de processamento (RAHMAN et al., 2007).

Em especial, o óleo de gergelim vem ganhando mercado por apresentar em sua composição ligninas como: sesamol, sesamolina e sesamina; tocoferóis; vitamina E e ácidos graxos insaturados (RANGKADILOK et al., 2010). A semente também contém quantidades significativas de minerais importantes, sendo a concentração de potássio a mais alta, seguida do fósforo, magnésio, cálcio e sódio (LOUMOUAMOU, SILOU e DESOBRY, 2010).

O teor de ligninas do óleo de gergelim desempenha um papel fundamental no controle de DCV devido às suas propriedades antioxidantes (AAO) e anti-hipertensivas (KHOSRAVI-BOROUJENI et al, 2017). Seus AAO também se mostraram efetivos na redução de marcadores do estresse oxidativo (EO), bloqueio vascular, disfunção endotelial, e, em sua própria estabilidade à oxidação, preservando sua funcionalidade (GOUVEIA et al., 2016; WAN, et al., 2014). Ainda, há relatos de seus efeitos na inibição da

ativação de MAPK e estresse oxidativo, dificultando a progressão da hipertrofia ventricular (LIU, LIU, 2017).

O óleo das sementes de gergelim é rico em AGPI. Seus principais representantes são palmítico, esteárico, oleico e linoleico (CARVALHO et al., 2012), que lhe conferem a capacidade de atuar na diminuição dos níveis de glicose, lipídios plasmáticos e de biomarcadores hepáticos e renais relacionados a DM2 (ASLAM, et al., 2018).

Um estudo realizado por Narasimhulu et al., em 2015, demonstrou significativa redução dos níveis séricos de triglicerídeos, colesterol total e de colesterol LDL no plasma de camundongos após suplementação de óleo de gergelim, mesmo em conjunto com dieta aterogênica durante 15 semanas. O óleo da semente ainda reduziu citocinas inflamatórias como IL-6, IL-1 α , CXCL-16 e MCP-1, sugerindo um tratamento eficaz não-farmacológico para a aterosclerose, controlando a inflamação e regulando o metabolismo lipídico.

Muito já se sabe a respeito dos benefícios do óleo de gergelim no impedimento da progressão e na prevenção de DCV, porém sua relação com a inflamação de baixo grau ainda é escassa. Portanto, mais pesquisas são necessárias no esclarecimento destes efeitos e mecanismos de ação.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, M. **Fatty Acids: Chemistry, Synthesis and Applications**. Academic Press and AOCS Press 2017.
- ALAM, R.; KUMAR, M. V.; VERMA, P. Glycated Hemoglobin as a Dual Biomarker in Type 2 Diabetes Mellitus Predicting Glycemic Control and Dyslipidemia Risk. **International Journal of Life-Sciences Scientific Research**, v. 1, n. 2. p. 62-65, 2015.
- AMBILLE, F.R.; COSTA, F.C.F.; FERNANDES, F.D.; ARRIEL, N.H.C. Avaliação de cultivares de gergelim (*Sesamum indicum* L.) no cerrado do Distrito Federal. **Revista Ceres**, v. 48, n.279, p. 601-608, 2001.
- ANTUENO, R.J.; KNICKLE, L.C.; SMITH, H.; ELLIOT, M.L.; ALLEN, S.J.; NWAKA, S.; WINTHER, M.D. Activity of human $\Delta 5$ and $\Delta 6$ desaturases on multiple n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. **FEBS Letters**, v. 509, n.1, p. 77-80, 2001.. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(01\)03135-0](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(01)03135-0)
- ARRIEL, N. H. C.; VIEIRA, D. J.; FIRMINO, P. T. **Situação atual e perspectivas da cultura do gergelim no Brasil**. EMBRAPA, Recursos Genéticos e Melhoramento de Plantas para o Nordeste Brasileiro, p.10-17, 2013.
- ASLAM, F.; IQBAL, S.; NASIR, M.; ANJUM, A.A. White sesame seed oil mitigates blood glucose level, reduces oxidative stress, and improves biomarkers of hepatic and renal function in participants with type 2 diabetes mellitus. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 38, n. 3, p. 235-246, mar, 2018. 10.1080/07315724.2018.1500183
- BAGGA, D. et al. Differential effects of prostaglandin derived from omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. **Proceeding National Academy Science**, v. 100, n. 4, p. 1751-6, 2003.
- BANDARRA, N.M.; MARÇALO, A.; CORDEIRO, A.R.; POUSÃO-FERREIRA, P. Sardine (*Sardina pilchardus*) lipid composition: Does it change after one year in captivity? **Food Chemistry**, 2018, 244, 408–413.
- BARGUT, T. C. L., FRANTZ, E. D. C., MANDARIM-DE-LACERDA, C. A., & AGUILA, M. B. Effects of a diet rich in n-3 polyunsaturated fatty acids on hepatic lipogenesis and beta-oxidation in mice. **Lipids**, v. 49, n.5, p.431–444, mar, 2014. doi:10.1007/s11745-014-3892-9
- BELLENTANI, S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. **Liver International**, v. 37, p. 81-84, 2017. <https://doi.org/10.1111/liv.13299>
- BELTRÃO, N.E.M.; VIEIRA, D.J. **O agronegócio do gergelim no Brasil**. Brasília: Embrapa, 2002.

BENTZON, J.F.; OTSUKA, F.; VIRMANI, R.; FALK, E. Mechanisms of plaque formation and rupture. **Circulation Research**, v.6, jun, 2014. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.3027212014;114:1852-1866>

BHATT, D. L.; STEG, P. G.; BRINTON, E. A.; JACOBSON, T. A.; MILLER, M.; TARDIF, J. C.; REDUCE-IT Investigators (2017). Rationale and design of REDUCE-IT: reduction of cardiovascular events with icosapent ethyl-intervention trial. **Clinical Cardiology**, v.40, n.3, p.138-148, 2017. doi:10.1002/clc.22692

BIOLATO, M.; MANCA, F.; MARRONE, G.; CEFALO, C.; RACCO, S.; MIGGIANO, G.A.; VALENZA V.; GASBARRINI A.; MIELE L.; GRIECO, A. Intestinal permeability after Mediterranean diet and low-fat diet in non-alcoholic fatty liver disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 25, n. 4, p. 509-520, jan. 2019. doi:10.3748/wjg.v25.i4.509

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022**. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia alimentar para a população brasileira** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – 2. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Agencia nacional de vigilância Sanitária. Lista das alegações de propriedade funcional ou de saúde, 2016. <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisald=654260016>. Acessado em: 20/012020

BRASIL. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2017. **Saúde Suplementar: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Modo de acesso: WorldWideWeb: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_saude_suplementar.pdf>

BRASIL. **Vigitel Brasil 2011: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília: Ministério da Saúde. 2012.

BRAY, G.A.; KIM, K.K.; WILDING, J.P.H. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. **Obesity Reviews**, v.18, n.7, p.715-723, jul. 2017. doi: 10.1111/obr.12551.

BREWER, H.B.; GREGG, R.E.; HOEG, J.M.; FOJO, S.S. Apolipoproteins and lipoproteins in human plasma: an overview. **Clinical Chemistry**, v. 34, n.8, p. B4-8, 1988. https://doi.org/10.1007/978-3-642-78426-2_2

BUCKLEY, M.T.; RACIMO, F.; ALLENTOF, M.E.; JENSEN, M.K.; JONSSON, A.; HUANG, H.; HORMOZDIARI, F.; SIKORA, M.; MARNETTO, D.; ESKIN, E.; JØRGENSEN, M.E.; GRARUP, N.; PEDERSEN, O.; HANSEN, T.; KRAFT, P.; WILLERSLEV, E.; NIELSEN, R. Selection in europeans on fatty acid desaturases associated with dietary changes. **Molecular Biology and Evolution**, v. 34, n. 6, p. 1307–1318, jun, 2017. doi: 10.1093/molbev/msx103

BURDGE, G.C.; CALDER, P.C. Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. **Reproduction Nutrition Development**, p. 581-597, 2004.

CABALLERO, B. The Global Epidemic of Obesity: An Overview. **Epidemiologic Reviews**, v. 29, n. 1, p. 1–5, jun. 2007. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxm012>

CALABRESI, L.; GOMARASCHI, M.; FRANCESCHINIG, G. Endothelial protection by high-density lipoproteins: from bench to bedside. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 23, p.1724-1731, set, 2003. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000094961.74697.54>

CALDER, P.C. Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potential application in surgical and trauma patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 36, n. 4, p. 433-446, 2003.

CALDER, P.C. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, n. 6, p. 1505-1519, 2006.

CALDER, P.C.; AHLUWALIA, N.; BROUNS, F.; BUETLER, T.; CLEMENT, K.; CUNNINGHAM, K et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. **British Journal of Nutrition**, v. 106, pp. S1-S78, dez. 2011. doi:10.1017/S0007114511005460.

CALDER, P.C. Very long chain omega-3 (n-3) fatty acids and human health. **European Journal of Lipid Science and Technology**, v.116, p.1280-1300, 2014. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201400025>

CARVALHO, R.H.R.; GALVÃO, E.L.; BARROS, J.Â.C.; CONCEIÇÃO, M.M.; SOUSA, E.M.B.D. Extraction, fatty acid profile and antioxidant activity of sesame extract (*Sesamum indicum* L.). **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, v. 29, p. 409-420, 2012.

CASTERA, L. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: non-invasive tests are enough. **Liver International**. n. 38, p. 67-70, 2018. DOI [10.1111/liv.13658](https://doi.org/10.1111/liv.13658).

CHALASANI, N.; YOUNOSSI, Z.; LAVINE, J.E. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. **Hepatology**, v. 67, p. 328–357, jul, 2017. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>

CHINETTI; FRUCHART; STAELS. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. **Inflammation Research**, v.49, n.10, p. 497-505. 2000.

CHOI, S.H.; GINSBERG, H.N. Increased very low density lipoprotein (VLDL) secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. **Trends Endocrinology Metabolism**, v. 22, n. 9, p. 353-63, set, 2011. doi: 10.1016/j.tem.2011.04.007.

CLARO, R.M.; MONTEIRO, C.A. Renda familiar, preço de alimentos e aquisição domiciliar de frutas e hortaliças no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 44, n. 6, p. 1014-1020, Dec. 2010 . <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102010000600005>.

CORTEZ-PINTO, H.; MOURAA, M.C.; DAY, C.P. Non-alcoholic steatohepatitis: From cell biology to clinical practice. **Journal of Hepatology**, v. 44, n. 1, p. 197–208, jan, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.09.002>

CORVALÁN, C.; GARMENDIA, M.L.; JONES-SMITH, J.; LUTTER, C.K.; MIRANDA, J.J.; PEDRAZA, L.S.; POPKIN, B.M.; RAMIREZ-ZEA, M.; D. SALVO. Nutrition status of children in Latin America. **Obesity Reviews**, v. 18, n. 2, p. 7-18, jul. 2017. <https://doi.org/10.1111/obr.12571>

COTRIM, H.P.; PARISE, E.R.; FIGUEIREDO-MENDES, C.; GALIZZI-FILHO, J.; PORTA, G.; OLIVEIRA, C.P. Nonalcoholic fatty liver disease Brazilian Society of Hepatology Consensus. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 53 n. 2, p.118-22, 2016.

CUCHEL, M. et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. **The New England Journal of Medicine**, p.356, v.2, p.148-56, jan, 2007. DOI: 10.1056/NEJMoa061189

DE GODOY-MATOS, A. F. **Síndrome Metabólica**. São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto, 2006.

DENG, X.; DONG, Q.; BRIDGES, D.; RAGHOW, R.; PARK, E.A.; ELAM, M.B. Docosaehaenoic acid inhibits proteolytic processing of sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) via activation of AMP-activated kinase. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1851, p.1521–1529, 2015.

DOONAN, L.M.; FISHER, E.A.; BRODSKY, J.L. Can modulators of apolipoprotein B biogenesis serve as an alternate target for cholesterol-lowering drugs? **Biochimica et Biophysica Acta. Molecular and cell biology of lipids**. v.1863, n.7, p. 762-771, jul, 2018. doi: 10.1016/j.bbalip.2018.03.010.

DOUGLAS, C. R. R. **Tratado de Fisiologia aplicado à Nutrição**. São Paulo: Robe Editorial, 2012.

EATON, S.; KONNER, M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. **The New England Journal of Medicine**, v. 312, p.283–289, 1985.

EL-SAYEDA, G. E.; EL-SAHAR, M. M.; ABOR, M. M.; EL-RAHMAN, A. Study biological effect of use flaxseed oil as a source of fat on the Biomarkers of experimental rats. **Journal of American Science**, v. 10, n. 3, p. 116-123, 2014.

EMBRAPA, Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. **Potencial econômico e nutricional do gergelim mobiliza pesquisa**, Agroindustria, 2014. Acessado em: 22/09/2019. <https://www.embrapa.br/busca-de-noticias/-/noticia/2202864/potencial-economico-e-nutricional-do-gergelim-mobiliza-pesquisa>

EMKEN, E.A.; ADLOF, R.O.; GULLEY, R.M. Dietary linoleic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labeled linoleic and linolenic acids in young adult males. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism*, v, 1213, n.3, p. 277-288, 1994. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(94\)00054-9](https://doi.org/10.1016/0005-2760(94)00054-9)

FAOSTAT – FAO Statistics Division. **Production quantities of Linseed by country**. Disponível em: <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QC/visualize/>. Acesso em: 20 abr. 2019.

FDA – Food and Drug Administration. **FDA announces new qualified health claims for EPA and DHA omega-3 consumption and the risk of hypertension and coronary heart disease**, 2019. Acessado em 20/01/2020: <https://www.fda.gov/food/cfsan-constituent-updates/fda-announces-new-qualified-health-claims-epa-and-dha-omega-3-consumption-and-risk-hypertension-and>

FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, A.; MADRIGAL-SANTILLÁN, E.; BAUTISTA, M.; ESQUIVEL-SOTO, J.; MORALES-GONZÁLEZ, A.; ESQUIVEL-CHIRINO, C.; DURANTE-MONTIEL, I.; SÁNCHEZ-RIVERA, G.; VALADEZ-VEJA, C.; MORALES-GONZÁLEZ, J.A. Inflammation, oxidative stress, and obesity. **International Journal of Molecular Science**, v.12, n. 5, p. 3117-32, mai, 2013. doi: 10.3390/ijms12053117. Epub 2011 May 13.

FERRÉ, P.; FOUFELLE, F. Hepatic steatosis: a role for de novo lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v.12, Suppl 2, p. 83-92, oct. 2010.

FIGUEIREDO, P.S.; CANDIDO, C.J.; JAQUES, J.A.; NUNES, Â.A.; CAIRES, A.R.; MICHELS, F.S.; ALMEIDA, J.A.; FILIÚ, W.F.; HIANE, P.A. NASCIMENTO, V.A.; FRANCO, O.L.; GUIMARÃES, R.C.A. Oxidative stability of sesame and flaxseed oils and their effects on morphometric and biochemical

parameters in an animal model. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 97, n. 10, p. 3359-3364, dez. 2016. DOI: 10.1002/jsfa.8186

FIGUEIREDO, P.S.; INADA, A.C.; MARCELINO, G.; CARDOZO, C.M.L.; FREITAS, K.C.; GUIMARÃES, R.C.A.; CASTRO, A.P.; NASCIMENTO, V.A.; HIANE, P.A. Fatty acids consumption: the role metabolic aspects involved in obesity and its associated disorders. **Nutrients**, v. 9, n. 10, p. 1158, set. 2017. <https://doi.org/10.3390/nu9101158>

FIGUEIREDO, P.S.; GUIMARÃES, R.C.A.; FREITAS, K.C.; HIANE, P.A. Physiological and analytical approach to vegetable oils. **Lambert Academic Publishing**, 27 de agosto de 2018.

FONSECA-ALANIZ, M. H.; TAKADA, J.; ALONSO-VALE, M. I. C.; & LIMA, F. B. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.50, n.2 p. 216-229, 2006.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION (FAO), WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The State of Food Security and Nutrition in the World**, 2014, Rome. 2014.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION (FAO). **The State of Food Security and Nutrition in the World 2018**. Rome, Food & Agriculture Organization, Rome, 2018.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION (FAO), WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The State of Food Security and Nutrition in the World 2019**, Rome. 2019.

FRASCA, D.; BLOMBERG, B.B. Adipose Tissue inflammation induces B cell inflammation and decreases B cell function in aging. **Frontiers in Immunology**, v. 8, n.1003, AGO, 2017. doi: 10.3389/fimmu.2017.01003

FRUH, S.M. OBESITY: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**, v. 29, S3–S14. jul. 2017.

FUJISAKA, S.; USUI, I.; BUKHARI, A.; IKUTANI, M.; OYA, T.; KANATANI, Y.; TSUNEYAMA, K.; NAGAI, Y.; TAKATSU, K.; URAKAZE, M.; KOBAYASHI, M.; TOBE, K. Regulatory mechanisms for adipose tissue M1 and M2 macrophages in diet-induced obese mice. **Diabetes**, v. 58, n. 11, p. 2574-2582, ago. 2009. doi: 10.2337/db08-1475

GALIC, S.; OAKHILL, J.S.; STEINBERG, G.R. Adipose tissue as an endocrine organ. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 316, n 2, p. 129-139, mar, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.08.018>

GANESAN, B.; BROTHERSEN, C.; MCMAHON, D.J. Fortification of foods with omega-3 polyunsaturated fatty acids. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v.54, p.98-114, nov, 2013.

GAYOTTO, L.C.C.; VIANNA, M.R.; LEITÃO, R.M.C. **Fígado e drogas: doenças do fígado e vias biliares**. 1ªed. São Paulo: Atheneu; p.713-749, 2001.

GONCALVES, N.B. et al. α -Linolenic acid prevents hepatic steatosis and improves glucose tolerance in mice fed a high-fat diet. **Clinics**, v. 73, e150, out, 2018. <http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2018/e150>.

GONDIM, P. N.; ROSA, P. V.; OKAMURA, D.; SILVA, V. O.; ANDRADE, E. F.; BIIHRER, D. A.; PEREIRA, L. J. Benefits of fish oil consumption over other sources of lipids on metabolic parameters in obese rats. **Nutrients**, v. 10, p. 65, jan. 2018. doi:10.3390/nu10010065

GOUVEIA, L.A.V.; CARDOSO, C.A.; OLIVEIRA, C.M.M.; ROSA, G.; MOREIRA, A.S.B. Effects of the intake of sesame seeds (*Sesamum indicum* L.) and derivatives on oxidative stress: a systematic review. **Journal of Medicinal Food**, v. 19, n. 4, abr. 2016. doi.org/10.1089/jmf.2015.0075

GRANT, R. W.; DIXIT, V. D. Adipose tissue as an immunological organ. **Obesity** (Silver Spring, Md.), v. 23, n.3, p. 512–518, 2015. doi:10.1002/oby.21003

HARRIS, W.S.; MOZAFFARIAN, D.; RIMM, E.; KRIS-ETHERTON, P.; RUDEL, L.L.; APPEL, L.J.; ENGLER, M.M.; ENGLER, M.B.; SACKS, F. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease. **Circulation**, v. 119, n. 6, p. 902–907, jan, 2009. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191627Circulation>.

HE, Z.; Zhang, R.; Jiang, F. et al. FADS1-FADS2 genetic polymorphisms are associated with fatty acid metabolism through changes in DNA methylation and gene expression. **Clinical Epigenetics**, v. 10, p.113, 2018. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0545-5>

HUANG, F. et al. Effect of omega-3 fatty acids supplementation combined with lifestyle intervention on adipokines and biomarkers of endothelial dysfunction in obese adolescents with hypertriglyceridemia. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 64 p.162-169, fev, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.10.012>

HUSSAIN, M. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. **Current Opinion in Lipidology**, v. 25, n.3, p. 200–206, jun, 2014. doi: 10.1097/MOL.0000000000000084.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 – POF**. Rio de Janeiro, 2010.

IP, W.T.K.; MCALINDON, A.; MILLER, S.E.; BELL, J.R.; CURL, C.L.; HUGGINS, C.E.; MELLOR, K.M.; RAAIJMAKERS, A.J.; BIENVENU, L.A.; MCLENNAN, P.L.; PEPE S, DELBRIDGE LM. Dietary omega-6 fatty acid replacement selectively impairs cardiac functional recovery after ischemia in

female (but not male) rats. **American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology**, v.1, n. 311, p. H768-80, set, 2016. doi: 10.1152/ajpheart.00690.2015. Epub 2016 Jul 15.

JANERO, D.R.; SIUTA-MANGANO, P.; MILLER, K.W.; LANE, M.D. Synthesis, processing, and secretion of hepatic very low density lipoprotein. **Journal of Cellular Biochemistry**, New York, v. 24, p. 131-152, 1984. DOI: 10.1002/jcb.240240205

KAJLA, P.; SHARMA, A.; SOOD, D.R. Flaxseed-a potential functional food source. **Journal of Food Science and Technology**, v. 52, n.4, p.1857-71, abr, 2015. doi: 10.1007/s13197-014-1293-y.

KASER, S.; MOSCHEN, A.; CAYON, A.; KASER, A.; CRESPO, J.; PONS-ROMERO, F. ET al. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. **Gut**, v. 54, n. 1, p. 117-21, 2005.

KEMSE N.G.; KALE A.A.; JOSHI S.R. Supplementation of maternal omega-3 fatty acids to pregnancy induced hypertension Wistar rats improves IL10 and VEGF levels. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 104, p. 25-32, jan. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2015.11.003>

KHOSRAVI-BOROUJENI, H.; NIKBAKHT, E.; NATANELOV, E.; KHALES, S. Can sesame consumption improve blood pressure? A systematic review and meta-analysis of controlled trials. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 97, n. 30, p. 87–94, 2017.

KONDO, H.; ABE, I.; GOTOH, K.; FUKUI, A.; TAKANARI, H. Interleukin 10 treatment ameliorates high-fat diet-induced inflammatory atrial remodeling and fibrillation. **Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology**, V. 11, N. 5, 2018. <https://doi.org/10.1161>

KROMANN; GREEN. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases. **Acta Medica Scandinavica**, v. 208, n. 5 p.1950-1974, 1980.

KUHNT. K.; WEIß, S.; KIEHNTOPF, M.; JAHREIS, G. Consumption of echium oil increases EPA and DPA in blood fractions more efficiently compared to linseed oil in humans. **Lipids in Health and Disease**, v.18, p.15-32, 2016. doi: 10.1186/s12944-016-0199-2. PubMed PMID: 26892399; PubMed Central PMCID: PMC4757976.

LEAL, V.O.; MAFRA, D. Adipokines in obesity. **Clinica Chimica Acta**, v. 419, n. 18, p. 87-94, abr, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.02.003>

LIU, C.T.; LIU, M.Y. Daily sesame oil supplementation attenuates local renin-angiotensin system via inhibiting MAPK activation and oxidative stress in cardiac hypertrophy. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 42, p. 108–116, abr, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.05.006>

LOAIZA, N.; OLDONI, F.; KUIVENHOVEN, J.A. Novel regulators of plasma lipid levels. **Current Opinion in Lipidology**, v. 28, p. 231–240, 2017. DOI:10.1097/MOL.0000000000000416

LONARDO, A.; BALLESTRI, S.; MARCHESINI, G.; ANGULO, P.; LORIA, P. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. **Digestive and Liver Disease**, v. 47, n. 3, p. 181–190, mar. 2015. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.020

LOPES, L.L.; PELUZIO, M.C.G.; HERMSDORFF, H.H.M. Ingestão de ácidos graxos monoinsaturados e metabolismo lipídico. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 15, n. 1, p. 52-60, mar. 2016. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.008515>.

LOUMOUMAMOU, B.; SILOU, T. H.; DESOBRY, S. Characterization of seeds and oil of sesame (*Sesamum indicum* L.) and the kinetics of degradation of the oil during heating. **Research Journal of Applied Sciences, Engineering and Technology**, v.2, n.3, p.227-232, 2010.

LOZANO, R.; NAGHAVI, M.; FOREMAN, K. STEPHEN LIM, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, v. 380, n. 9859, dez. 2012.

LOWTHER, A. **Fisheries of the United States 2011**. National Oceanic and Atmospheric Organization; Silverspring, MD: 2012.

LUCHTMAN DW, SONG C. Cognitive enhancement by omega3 fatty acids from childhood to old age: Findings from animal and clinical studies. **Neuropharmacology**. 2013 Jan;64:550–65.

LYONS, C.L.; KENNEDY, E.B.; ROCHE, H.M. Metabolic Inflammation-differential modulation by dietary constituents. **Nutrients**, v.8, n. 5, p.247, abr. 2016. doi: 10.3390/nu8050247.

MADHUSUDHAN, K.T.; SIGH N. Isolation and characterization of major fraction (12S) of linseed protein. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v.33, n.4, p.673-677, 2009.

MAEDA, N. et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. **Nature Medicine**, v. 8, n. 7, p. 731-7, jul. 2002.

MARCUCCILLI, M.; CHONCHOL, M. NAFLD and Chronic Kidney Disease. **International Journal of Molecular Science**., v. 17, n. 4, p. 562, abr, 2016. doi: 10.3390/ijms17040562.

MARZZOCO, A.; TORRES, B.B. **Bioquímica básica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015

MEDEIROS, NI.; MATTOS, R.T.; MENEZES, C.A.; FARES, R.C.G.; TALVANI, A.; DUTRA, W.O.; RIOS-SANTOS, F.; CORREA-OLIVEIRA, R.; GOMES,

J.A.S. IL-10 and TGF-beta unbalanced levels in neutrophils contribute to increase inflammatory cytokine expression in childhood obesity. **European Journal of Nutrition**, v. 57, p. 2421–2430, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1515-y>

MIKROSTOKER. <https://br.depositphotos.com/>. **Fotos, imagens vetorais e vídeos sem royalties do banco de imagens**, 2017. Disponível em: <https://br.depositphotos.com/145326493/stock-illustration-the-anatomical-structure-of-the.html>. Acesso em: 18 mai. 2019. Il. color.

VHITA. <https://blog.vhita.com.br/>. Alimentos e Suplementos, Ômega 3, O que os ômega 3, 6 e 9 têm em comum? Acesso em: 30/10/2019. Il. color.

MOHAMMADI-SARTANG, M.; MAZLOOM, Z.; RAEISI-DEHKORDI, H.; BARATI-BOLDAJI, R.; BELLISSIMO, N.; ZEPETNEK, J.O.T. The effect of flaxseed supplementation on body weight and body composition: A systematic review and meta-analysis of 45 randomized placebo-controlled trials. **Obesity Reviews**, v. 18, p. 1096–1107, jun, 2017. <https://doi.org/10.1111/obr.12550>

MOLFINO, A.; AMABILE, M.I.; MONTI, M.; MUSCARITOLI, M. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Critical Illness: Anti-Inflammatory, Proresolving, or Both? **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, jun. 2017. doi:10.1155/2017/5987082

MORAES-VIEIRA, P.M.; CASTOLDI, A.; ARYAL, P.; WELLENSTEIN, K.; PERONI, O.D.; KAHN, B.B. Antigen presentation and t-cell activation are critical for rbp4-induced insulin resistance. **Diabetes**, v. 65, n.5, p. 1317-1327, mai, 2016. DOI: 10.2337/db15-1696

MORISE, A. Effects of dietary alpha linolenic acid on cholesterol metabolism in male and female hamsters of the LPN strain. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v.15, n.1, p.51-61, 2012.

MOURA-ASSIS, A.; AFONSO, M.S.; DE OLIVEIRA, V.; MORARI, J.; DOS SANTOS, G.A.; KOIKE, M.; LOTTENBERG, A.M.; RAMOS-CATHARINO, R.; VELLOSO, L.A.; SANCHEZ, R.S.A.; de-MOURA, L.P.; ROPELLE, E.R.; PAULI, J.R.; CINTRA, D.E.C. Flaxseed oil rich in omega-3 protects aorta against inflammation and endoplasmic reticulum stress partially mediated by GPR120 receptor in obese, diabetic and dyslipidemic mice models. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 53, p. 9-19, mar. 2018. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2017.09.015

MOZAFFARIAN, D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity – A Comprehensive Review. **Circulation**, v.12, n.133(2), p.187–225, jan, 2016. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585

MULLER, C.R.; LEITE, A.P.; YOKOTA, R.; PERERIRA, R.O.; AMERICO, A.L.V.; NASCIMENTO, N.R.F.; EVANGELISTA, F.S.; FARAH, V.; FONTELES, M.C.; FIORINO, P. Post-weaning exposure to high-fat diet induces kidney lipid

accumulation and function impairment in adult rats. **Frontiers in Nutrition**, v. 6, mai, 2019. doi: 10.3389/fnut.2019.00060

NAG, S.; MITRA, J.J.; KARMAKAR, P.G. An overview on flax (*Linum usitatissimum* L.) and its genetic diversity. **International Journal of Agriculture- Environment and Biotechnology**, v. 8, n. 4, p. 805-817, dez, 2015. DOI Number: 10.5958/2230-732X.2015.00089.3

NARASIMHULU, C.A.; SELVARAJAN, K.; LITVINOV, D.; PARTHASARATHY, S. Anti-atherosclerotic and anti-inflammatory actions of sesame oil. **Journal of Medicinal Food**, v. 18, n.1, p.11-20, jan, 2015. doi: 10.1089/jmf.2014.0138.

NELSON, D.L.; COX, M.M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6.ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

NG, M.; FLEMING, T.D.; BIRYUKOV, S. et al. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980-2013: A systematic analysis. **The Lancet**, v.14, n. 60460-8. 2014.

NOBAKHT-HAGHIGHI, N.; RAHIMIFARD, M.; BAEERI, M.; REZVANFAR, M.A.; NODEH, S.M.; HAGHI-AMINJAN, H.; HAMURTEKIN, E.; ABDOLLAHI, M. Regulation of aging and oxidative stress pathways in aged pancreatic islets using alpha-lipoic acid. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 449, n. 1–2, p. 267–276, dez, 2018. <https://doi.org/10.1007/s11010-018-3363-3>

NOCELLA, C.; CAMMISOTTO, V.; FIANCHINI, L.; D'AMICO, A.; NOVO, M.; CASTELLANI, C.; STEFANINI, L.; VIOLI, F. CARNEVALE, R. Extra virgin olive oil and cardiovascular diseases: benefits for human health. **endocrine. Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets**, v.18, p. 4-13, 2018. 10.2174/1871530317666171114121533

NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO. **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO)**. 4ª ed. Campinas: NEPA – UNICAMP, 2011.

OH, D.Y.; TALUKDAR, S.; BAE, E.J.; IMAMURA, T.; MORINAGA, H.; FAN, W. et al. GPR120 Is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. **Cell**, v. 142, n.5, p.687–98, 2010.

OLIVEIRA, P.A.; KOVACS, C.; MOREIRA, P.; MAGNONI, D.; SALEH, M.H.; FAINTUCH, J. Unsaturated fatty acids improve atherosclerosis markers in obese and overweight non-diabetic elderly patients. **Obesity Surgery**, v. 27, n. 10, p. 2663-2671, oct. 2017. doi: 10.1007/s11695-017-2704-8.

OOMAH, B. D.; MAZZA, G. Productos de linaza para la prevención de enfermedades. In: MAZZA, G. (Coord.). **Alimentos funcionales: aspectos bioquímicos y de procesado**, 457 p., 2000.

OOMAH, B.D.; MAZZA, G. Compositional changes during commercial processing of flaxseed. **Industrial Crops and Products**, v. 9, p. 29-37, 1998.

PAJAK, P.; SOCHA, R.; BRONIEK, J.; KRÓLIKOWSKA, K.; FORTUNA, T. Antioxidant properties, phenolic and mineral composition of germinated chia, golden flax, evening primrose, phacelia and fenugreek. **Food Chemistry**, v. 275, p. 69- 76, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.09.081>

PEREIRA, A.M. Hábitos Alimentares: Uma Reflexão Histórica. **Nutricias**, Porto, n. 18, p. 18-20, set, 2013. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182-72302013000300005&lng=pt&nrm=isso

PINTO, W.J. A função endócrina do tecido adiposo. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 16, n. 3, p.111-120, 2014.

POIANI, M.R.; MONTANUCI, F.D. Caracterizações físicas e tecnológicas e perfil de textura de cookies de farinha de uva e linhaça. **Brazilian Journal of Food Technology**, Campina, v. 22, e2018074, 2019.

RAHMAN, M.S.; HOSSAIN, M.A.; AHMED, G.M.; UDDIN, M.M. Studies on the characterization, lipids and glyceride composition of sesame (*Sesamum indicum* L.) seed oil. **Bangladesh Journal of Science and Indian Research**, v. 42, n. 1, p. 67-74, 2007. DOI: <https://doi.org/10.3329/bjsir.v42i1.357>

RAMOS-NINO, M. E. (2013). The role of chronic inflammation in obesity-Associated Cancers. **ISRN Oncology**, DOI: 10.1155/2013/697521.

RANGKADILOK, N.; PHOLPHANA, N.; WONGYAI, C.M.W.; SAENGSOOKSREE, K.; NOOKABKAEW, S.; SATAYAVIVAD, J. Variation of sesamin, sesamol and tocopherols in sesame (*Sesamum indicum* L.) seeds and oil products in Thailand. **Food Chemistry**, v. 122, n. 3, p. 724–730, out, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.03.044>

RESHMA, M.V.; BALACHANDRAN, C.; ARUMUGHAN, C.; SUNDERASAN, A.; SUKUMARAN, D.; THOMAS, S.; SARITHA, S.S. Extraction, separation and characterisation of sesame oil lignan for nutraceutical applications. **Food Chemistry**, v. 120, p.1041-1046, 2010.

RODRIGUEZ-LEYVA, D.; WEIGHELL, W.; EDEL, A.L.; LAVALLEE, R.; DIBROV, E.; PINNEKER, R. ET AL. Potent antihypertensive action of dietary flaxseed in hypertensive patients. **Hypertension**, v. 62, n. 6, p. 1081-1089, dez, 2013. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02094

RYE, K.A.; BARTER, P.J. Regulation of high-density lipoprotein metabolism. **Circulation Research**, v. 114, n. 1, 3 Jan 2014. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.300632>. 2014;114:143–156

SAMMOUR, R.H. Proteins of linseed (*Linum usitatissimum*) extraction and characterization. **Botanical Bulletin of Academia Sinica**, v.40, n.2, p.121-126, 2007.

SANTOS, R.D. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 100, p. 1-40, 2013.

SARTORI, A. G. O.; AMÂNCIO, R. D. Pescado: importância nutricional e consumo no Brasil. **Segurança Alimentar e Nutricional**, v.19, n. 2, p.83-93, 2012.

SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B.B.; SILVA, G.A.; MENEZES, A.M.; MONTEIRO, C.A.; BARRETO, S.M.; CHOR, D.; MENEZES, P.R. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. **The Lancet**, London, 9 maio 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60135-9.

SEO, Y.Y. ET AL. Tumor Necrosis Factor-alpha as a Predictor for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A 4-Year Follow-Up Study. **Endocrinology and Metabolism**, v.28, n.1, p. 41-5, 2013.

SHEWRY, P.R. Plants storage proteins. **Biochemical Reviews**, v.70, n.2, 2000.

SIMOPOULOS, A.P. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. **Nutrients**, v. 8, n. 3, p. 128, mar. 2016. <https://doi.org/10.3390/nu8030128>

SOLEIMANI, A.; TAGHIZADEH, M.; BAHMANI, F.; BADROJ, N.; ASEMI, Z. Metabolic response to omega-3 fatty acid supplementation in patients with diabetic nephropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Clinical Nutrition**, v.36, p.79-84, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.11.003>

SOUZA, N.P. DE.; LIRA, P.I.C.; FONTBONNE, A.; PINTO, F.C.L.; CESSE, E.A.P. A (des)nutrição e o novo padrão epidemiológico em um contexto de desenvolvimento e desigualdades. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 7, p. 2257-2266, jul. 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232017227.03042017>.

SPREADBURY I. Comparison with ancestral diets suggests dense acellular carbohydrates promote an inflammatory microbiota, and may be the primary dietary cause of leptin resistance and obesity. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity**, v.5, p.175–189, 2012. doi:10.2147/DMSO.S33473

STANCK, L.T., BECKER, D., BOSCO, L.C. Crescimento e produtividade de linhaça. **Agrometeoros**, v.25, n.1, p.249-256, 2017.

STOLARCZYK, E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? **Current Opinion in Pharmacology**, v. 37, p. 35-40, dez. 2017. doi: 10.1016/j.coph.2017.08.006.

SUDHOP, T.; VON BERGMANN, K. Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolaemia. **Drugs**, v. 62, n.16, p. 2333–2347, nov, 2012. DOI <https://doi.org/10.2165/00003495-200262160-00002>

TAKAHASHI Y, FUKUSATO T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. **World Journal of Gastroenterology**, v.14, n.42, p. 15539-48, 2014. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15539. PubMed PMID: 25400438; PubMed Central PMCID: PMC4229519.

TE MORENGA, L.; MONTEZ, J.M. Health effects of saturated and trans-fatty acid intake in children and adolescents: Systematic review and meta-analysis. **PloS One**, v. 12 n. 11, e 0186672, nov, 2017. doi:10.1371/journal.pone.0186672

TILLEY, S.L.; COFFMAN, T.M.; KOLLER, B.H. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. **Journal of Clinical Investigation**, v.108, n.1, p. 15-23, 2001.

TRAYHURN, P.; ALOMAR, S. Y. Oxygen deprivation and the cellular response to hypoxia in adipocytes - perspectives on white and brown adipose tissues in obesity. **Frontiers in Endocrinology**, v. 6, n. 19, fev, 2015. DOI: 10.3389/fendo.2015.00019.

TRUCOM, C. A importância da Linhaça na saúde. **Alaúde**, n. 1, 2006.

VALENSI, P. et al. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. **Cardiovascular Diabetology**, v. 15, p. 104-114, 2016.

VILLARD, E.F; EI KHOURY, P.; FRISDAL, E.; BRUCKERT, E.; CLEMENT, K.; BONNEFONT-ROUSSELOT, D.; BITTAR, R.; LE GOFF, W.; GUERIN, W. Genetic determination of plasma cholesterol efflux capacity is gender-specific and independent of hdl-cholesterol levels. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 33, n. 4, jan,2013. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300979> 2013;33:822–828

WAN, Y.; LI, H.; FU, G.; CHEN, X.; CHEN, F.; XIEA, M. The relationship of antioxidant components and antioxidant activity of sesame seed oil. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 95, p. 2571–2578, dez, 2014. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7035>

WANG C.S.; BRIGGS M.R. HDL: the metabolism, function and therapeutic importance. **Chemical Review**, v.104, n 1, p119-37, 2004.

WANG, Y.; BEYDOUN, M.A.; LIANG, L.; CABALLERO, B.; KUMANYIKA, S.K. Will all americans become overweight or obese? estimating the progression and cost of the us obesity epidemic. **Obesity**, v. 16, n. 10, p. 2323–30, out. 2008. doi: 10.1038/oby.2008.351

WANG, X-HE.; LI, C-YAN.; MUHAMMAD, I.; ZHANG, X-YING. Fatty acid composition in serum correlates with that in the liver and non-alcoholic fatty liver disease activity scores in mice fed a high-fat diet. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 44, p. 140-150. jun. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.04.009>

WARENSJO E, OHRVALL M, VESSBY B. Fatty acid composition and estimated desaturase activities are associated with obesity and lifestyle variables in men and women. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease**, v.16, p.128–136, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Consultation on Obesity (1997: Geneva, Switzerland), World Health Organization. Division of Noncommunicable Diseases & World Health Organization. Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health. (1998). **Obesity: preventing and managing the global epidemic**: report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997.

XAVIER, H.T.; IZAR, M.C.; FARIA NETO, J.R.; ASSAD, M.H.; ROCHA, V.Z.; SPOSITO, A.C.; FONSECA, F.A.; DOS SANTOS, J.E.; SANTOS, R.D.; BERTOLAMI, M.C.; FALUDI, A.A.; MARTINEZ, T.L.R.; DIAMENT, J.; GUIMARÃES, A.; FORTI, N.A.; MORIGUCHI, E.; CHAGAS, A.C.P.; COELHO, O.R.; RAMIRES, J.A.F. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.101, n. 4, out, 2013.

XIAO, C.; STAHEL, P.; LEWIS, G.F. Regulation of chylomicron secretion: focus on post-assembly mechanisms. **Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology**, v. 7, n. 3, p. 487-501, 2019.

XU, J.; RONG, S.; GAO, H.; CHEN, C.; YANG, W.; DENG, Q.; HUANG, Q.; XIAO, L.; HUANG, F. A combination of flaxseed oil and astaxanthin improves hepatic lipid accumulation and reduces oxidative stress in high fat-diet fed rats. **Nutrients**, v. 9, p. 271, 2017. <https://doi.org/10.3390/nu9030271>

XUGUANG, H.; AOFEI, T.; TAO, L.; LONGYAN, Z.; WEIJIAN, B.; JIAO, G. Hesperidin ameliorates insulin resistance by regulating the IRS1-GLUT2 pathway via TLR4 in HepG2 cells. **Phytherapy Research**, v. 33, p. 1697–1705, mar, 2019. DOI: 10.1002/ptr.6358

YEH, M.M.; BRUNT, E.M. Pathology of fatty liver: differential diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. **Diagnostic Histopathology**, v. 14, n. 12, p. 586–597. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2008.09.005>

YOUNOSSI, Z.M.; KOENIG, A.B.; ABDELATIF, D.; FAZEL, Y.; HENRY, L.; WYMER, M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. **Hepatology**, v. 64, p. 73-84, dez, 2016. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>

YUAN, M. et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of ikk β . **Science**, v. 293, p. 1673-7, aug. 2001.

ZHANG, K. et al. Endoplasmic reticulum stress activates cleavage of crebh to induce a systemic inflammatory response. **Cell**, v. 124, p. 587–599, feb. 2006.

ZHANG, X.; WANG, H.; YIN, P.; FAN, H.; SUN, L.; LIU, Y. Flaxseed oil ameliorates alcoholic liver disease via anti-inflammation and modulating gut microbiota in mice. **Lipids in Health and Disease**, v. 16, n.1, fev. 2017. doi:10.1186/s12944-017-0431-8

ZHOU, Y.; WANG, T.; ZHAI, S.; LI, W.; MENG, Q. Linoleic acid and breast cancer risk: a meta-analysis. **Public Health and Nutrition**, v.19, n. 8, p. 1457-63, jun, 2016. doi: 10.1017/S136898001500289X.

ZHUANG, P.; WANG, W.; WANG, J.; ZHANG, Y.; JIAO, J. Polyunsaturated fatty acids intake, omega-6/omega-3 ratio and mortality: findings from two independent nationwide cohorts. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 2, p. 848-855, abr, 2019. doi: 10.1016/j.clnu.2018.02.019

ZOBEL, E.H.; HANSEN, T.W.; ROSSING, P.; VON SCHOLTEN, B.J. Global changes in food supply and the obesity epidemic. **Current Obesity Reports**, v. 5, n. 4, p. 449-455, set. 2016. <https://doi.org/10.1007/s13679-016-0233-8>

ZUK, M.; DOROTKIEWICZ-JACH, A.; DRULIS-KAWA, Z.; ARENDT, M.; KULMA, A.; SZOPA, J. Bactericidal activities of GM flax seedcake extract on pathogenic bacteria clinical strains. **BMC Biotechnology**, v.14, n. 70, p. 56-72, 2015.

CAPÍTULO 2 - Protective Effect of α -Linolenic Acid on Non-Alcoholic Hepatic Steatosis and Interleukin-6 and -10 in Wistar Rats

Camila Jordão Candido ^{1*}, Priscila Silva Figueiredo ¹, Rafael Del Ciampo Silva ², Luciane Candeloro Portugal ³, Jeandre Augusto dos Santos Jaques ⁴, Jeaser Alves de Almeida ^{1,5}, Bruna de Barros Penteado ⁴, Dhébora Albuquerque Dias ⁴, Gabriela Marcelino ¹, Arnildo Pott ⁶, Rita de Cássia Avellaneda Guimarães ¹ and Priscila Aiko Hiane ¹

¹ Graduate Program in Health and Development in the Midwest Region, Medical School, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS 79070-900, Brazil;

pri.figueiredo92@gmail.com (P.S.F.); jeaser@gmail.com (J.A.d.A.); gabi19ac@gmail.com (G.M.); rita.guimaraes@ufms.br (R.d.C.A.G.); priscila.hiane@ufms.br (P.A.H.)

² Medical School Clinics Hospital Residency Program, University of São Paulo, USP, Ribeirão Preto, SP 14015-010, Brazil; rafaeldelciampo@hotmail.com

³ Institute of Biosciences, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS 79070-900, Brazil; lucandeloro@yahoo.com.br

⁴ Biochemistry Sector, Institute of Biosciences, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS 79070-900, Brazil; jeandreaugusto@hotmail.com (J.A.d.S.J.); penteado brunadebarros@gmail.com (B.d.B.P.); dheboradias5@gmail.com (D.A.D.)

⁵ Research in Exercise and Nutrition in Health and Sports Performance - PENSARE, Graduate Program in Movement Sciences, UFMS, Campo Grande, 79079-900, Brazil;

⁶ Posgraduate Program in Biotechnology and Biodiversity in the Central-West Region of Brazil, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS 79079-900, Brazil; arnildo.pott@gmail.com

* Correspondence: cahjordao@gmail.com; Tel.: +55-(67)-981164594

Received: 22 November 2019 / Revised: 9 December 2019 / Accepted: 14 December 2019 / Published: 18 December 2019

Nutrients — Open Access Journal

Impact Factor: 4.171 (2018) ; 5-Year Impact Factor: 4.813 (2018)

Qualis interdisciplinar – A1

Abstract: Consumption of omega-3 (n-3) polyunsaturated fatty acids (PUFA) is related to improvement in the inflammatory response associated with decreases in metabolic disorders of obesity, such as low-grade inflammation and hepatic steatosis. Linseed (*Linum usitatissimum*) oil is a primary source of n-3 fatty acids (FAs) of plant origin, particularly α -linolenic acid, and provides an alternative for the ingestion of n-3 PUFA by persons allergic to, or wishing to avoid, animal sources. In our study, we evaluated the effect of the consumption of different lipidic sources on metabolic and inflammatory parameters in Wistar rats. We split 56 male rats into four groups that were fed for 60 days with the following diets: sesame oil, (SO, *Sesamum indicum*), linseed oil (LO), SO + LO (SLO), and a control group (CG) fed with animal fat. Our results reveal that the use of LO or SLO produced improvements in the hepatic tissue, such as lower values of aspartate aminotransferase, liver weight, and hepatic steatosis. LO and SLO reduced the weight of visceral fats, weight gain, and mediated the inflammation through a decrease in interleukin (IL)-6 and increase in IL-10. Though we did not detect any significant differences in the intestine histology and the purinergic system enzymes, the consumption of α -linolenic acid appears to contribute to the inflammatory and hepatic modulation of animals compared with a diet rich in saturated FAs and or unbalanced in n-6/n-3 PUFAs, inferring possible use in treatment of metabolic disorders associated with obesity and cardiovascular diseases.

Keywords: fatty acids; omega-3; inflammation; steatosis

1. Introduction

The impacts of nutrition on health–disease processes are becoming increasingly evident [1]. Changes in eating practices have led to a higher consumption of saturated fatty acids (SFAs) and omega-6 (n-6) polyunsaturated fatty acids (PUFA), as well as a reduction in the ingestion of vegetables, fibers, and omega-3 (n-3) PUFA [2–4].

The quality of the consumed fatty acids (FAs) directly influences the adipose tissue, contributing to systemic inflammation through the secretion of pro-inflammatory adipocytokines, such as interleukin (IL)-6 and tumor necrosis factor α (TNF- α), and anti-inflammatory adipocytokines, such as IL-10 [1,5,6]. The state of low-grade inflammation is the pathological characteristic associated with chronic diseases such as obesity, metabolic syndrome (MS), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), diabetes mellitus type 2 (DM2), and cardiovascular disease (CVD) [7–9].

Studies suggest the actuation of IL-6 in inflammation, mainly concerning hypertriglyceridemia associated with visceral obesity, increases insulin resistance and accumulation of hepatic fat, characteristic of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) or hepatic steatosis [10,11]. IL-10 creates an anti-inflammatory physiological condition in the adipose tissue (AT), inhibiting the production of TNF- α and IL-6, and increasing the levels of the other anti-inflammatory cytokines [12].

The profile of consumed FAs also affects the platelet function and potential stimuli of the formation of thrombi and atheromas. In the formation of atheromatous plaque, the platelets play an essential role, promoting endothelial activation, modulation of the inflammatory phenomenon, and start the formation of lesions and their subsequent thrombotic complications [13].

The FAs of the n-3 series are capable of minimizing the acute and chronic inflammation through various associated effects, whereas the eicosanoids derived from the excess of n-6 PUFAs formed in the organism are potent mediators of thrombosis and inflammation. Therefore, though not quite a consensus, most reports recommend an increase in ingestion of n-3 FA, aiming to lower the proportion of n-6 to n-3 and prevent several pathologies [14]. The

mechanisms of the effects of n-3 can include a change in the composition of lipidic membranes, higher energetic expenditure, less formation of reactive oxygen species (ROS), and activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR), which act to decrease the activation of inflammatory pathways, such as c-Jun N terminal kinase (JNK) and nuclear factor- κ B (NF- κ B). Moreover, signaling modular molecules regulate the function of the immune system cells through liberation of cytokines, cell differentiation, and platelet aggregation [9,15–18].

α -Linolenic acid (ALA) is an n-3 PUFA of plant origin and a food source of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) due to the biochemical conversion of α -linolenic acid (ALA) to EPA, and of EPA to DHA [19]. Though the conversion is around 10% in humans, studies show promising results in the reduction of inflammation and cellular lipotoxicity after the ingestion of ALA. Higher consumption of ALA has been linked to cardiovascular protection, anti-cancer, neuroprotective, and anti-osteoporotic effects, which are critical for evaluating their sources and dosages [20].

Linseed (*Linum usitatissimum* L.) and sesame (*Sesamum indicum* L.) oils are widely consumed and have become the focus of clinical studies due to their functional properties. Their seeds are rich in PUFAs, and a large part of their FAs are present in the form of the essential FAs LA and ALA [14]. Besides containing high concentrations of ALA, linseed oil contains high percentages of bioactive compounds that exert hypolipidemic and antioxidant actions. Its consumption is associated with the reduction in oxidative stress, arteriosclerosis, hypercholesterolemia, and hepatic steatosis [2,7,17,21]. In contrast, sesame oil, besides high quantities of PUFAs, contains lignans of sesamin, sesamol, and homologues to tocopherol, which are related to improvement in the lipidic profile, reduction of blood glucose, and anti-inflammatory and antiproliferative properties in carcinogenic cells [22–24].

In view of the promising results we published on the use of PUFAs of plant origin as a lipid source in Wistar rats evidenced by the positive effects on the lipid and glycemic profile, in this study, our objective was to investigate the effect of linseed and sesame oils, sources of ALA and n-6 PUFA, respectively, on target organs and the inflammatory mediation of the metabolism of Wistar rats.

2. Materials and Methods

2.1. Raw Material and Diets

Golden linseed and sesame oils were acquired from Pазze Food Industry (Panambi, Rio Grande do Sul, Brazil) and were used to formulate of the experimental diets. We formulated the diets according to the American Institute of Nutrition (AIN), considered as a standard diet for in vivo studies to date for 60 days of treatment [25]. All diets follow the standard recommendation regarding proportions of nutrients, and therefore, are similar in composition, except for the type of oil used, consisting of different lipidic sources: animal fat (lard), sesame oil (SO), linseed oil (LO), and a mixture of SO with LO (an isocaloric diet) [14].

2.2. Profile of Fatty Acids and Indices of Nutritional Quality

We based the profiles of fatty acids (FAs) in the diets of the experimental period on a previous analysis (Table 1) [14], which evaluated the total lipidic content using a modification [26] of the method proposed by Hartman and Lago [27]. The FA profile was determined using a gas chromatograph (GC) (Shimadzu GC-2010, Nishinokyo, Japan) with an AOC-5000 auto-injector and flame ionization detector (FID). We used a Restek Stabilwax-DA (Bellefonte, PA, USA) column (fused silica) (30 m $\times$ 0.25 mm; 0.25 μ m), and both injector and FID operated at 250 °C. The peaks of methyl esters were identified by comparison of their retention times in the column with the retention time of the standards of FA methyl esters, and the quantification was determined according to the American Oil Chemists' Society (AOCS) Ce 1e-91 method and using an area correction factor [28].

Table 1. Profile of experimental diet fatty acids (mg.100 mg⁻¹) of control group (CG), linseed (LO), sesame (SO) oils, and SO + LO (SLO).

Fatty Acid (%)	CG	SO	LO	SLO
Capric, C10:0	0.15 ± 0.021	-	-	-
Lauric, C12:0	0.30 ± 0.04	-	0.12 ± 0.01	-
Myristic, C14:0	1.53 ± 0.15	0.24 ± 0.01	0.24 ± 0.01	0.26 ± 0.03
Palmitic, C16:0	23.12 ± 0.96	13.03 ± 0.05	6.20 ± 0.12	9.78 ± 0.50
Palmitoleic, C16:1	1.86 ± 0.09	0.24 ± 0.00	0.11 ± 0.00	0.27 ± 0.02
Heptadecanoic, C17:0	0.38 ± 0.01	-	-	-
Stearic, C18:0	11.32 ± 0.04	3.31 ± 0.03	3.21 ± 0.03	3.44 ± 0.07
Elaidic acid (<i>trans</i>), C18:1	0.19 ± 0.04	-	-	-
Oleic, C18:1 (n-9)	35.53 ± 0.49	32.61 ± 0.08	16.32 ± 0.05	25.92 ± 0.17
Linoleic, C18:2 (n-6)	16.37 ± 0.12	43.89 ± 0.18	15.68 ± 0.01	30.74 ± 0.02
α-Linolenic, C18:3 (n-3)	1.07 ± 0.05	1.08 ± 0.00	51.89 ± 0.14	23.38 ± 0.11
Arachidic, C20:0	0.24 ± 0.01	0.64 ± 0.15	0.10 ± 0.00	0.35 ± 0.02
Cis-11-eicosenic, C20:1	0.80 ± 0.04	0.25 ± 0.01	0.16 ± 0.04	0.21 ± 0.01
Behenic, C22:0	0.14 ± 0.02	0.13 ± 0.00	0.13 ± 0.01	0.22 ± 0.05
Erucic, C22:1	0.27 ± 0.01	-	-	-
SFA	37.18	17.35	10.00	14.04
MUFA	38.65	33.29	16.85	26.40
PUFA	17.44	44.96	67.57	54.12
n-6/n-3 ratio	15.29	40.64	0.30	1.31

SFA—saturated fatty acid; PUFA—polyunsaturated fatty acid; MUFA—monounsaturated fatty acid.

Based on the composition of free FAs, we assessed the nutritional quality using three different indices: the atherogenic index (AI) (Equation (1)), the thrombogenic index (TI) (Equation (2)), [29] and the hypocholesterolemic:hypercholesterolemic (HH) ratio (Equation (3)) [30].

$$AI = \frac{C_{12:0} + 4 \times C_{14:0} + C_{16:0}}{\sum MUFA + \sum n6 + \sum n3} \quad (1)$$

$$TI = \frac{C_{14:0} + C_{16:0} + C_{18:0}}{0.5 \times \sum MUFA + 0.5 \times \sum n6 + 3 \times \sum n3 + (n3/n6)} \quad (2)$$

$$HH = \frac{C_{18:1cis9} + C_{18:2n6} + C_{20:4n6} + C_{18:3n3} + C_{20:5n3} + C_{22:5n3} + C_{22:6n3}}{C_{14:0} + C_{16:0}} \quad (3)$$

2.3. Animals and Experimental Design

We followed the animal protocols according to the ethical rules and guidelines, and the experimental protocol was approved by the Ethics Committee for Animal Use (protocol no. 681/2015), which is essential in the International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals (CIOMS), Geneva, 1985; the Universal Declaration of Animal Rights (UNESCO), Bruxelles, Belgium, 1978; and guidelines of the National Health Institutes on the use and care of laboratory animals.

Fifty-six young (21-day-old) Wistar rats (*Rattus norvegicus*) were randomly assigned into four groups, namely: sesame oil (SO), linseed oil (LO), sesame oil + linseed oil (SLO), and a control group with animal fat (CG). The groups were maintained under a 12/12 h light/dark cycle at 22 °C and received one of the four formulated diets for 60 days. The animals were weighed weekly on a semi-analytic balance (Marte-Modelo™ AS 5.500, São Paulo, Brazil) and received food and water ad libitum. The food consumption was weighed (grams/day). At the

end of the experiment, after nocturnal fasting, we recorded the body weights. Next, we anaesthetized the rats with isoflurane for blood sampling through the inferior cava vein, and then they were euthanized by bleeding. The visceral fats (epididymal, mesenteric, and retroperitoneal) and the first portion of the intestine and liver were collected and weighed, and the liver and intestine were stored in formalin for later histological analysis.

2.4. Serum Markers

We centrifuged, (Fanem®, Excelsa II, 206 BL, São Paulo, Brazil) the blood samples to determine the levels of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) using the enzymatic-colorimetric method and spectrophotometry readings [31–33].

2.5. Assays of Ectonucleotidase Triphosphate Diphosphohydrolase (E-NTPDase) and Ecto-5'-Nucleotidase (E-5'-NT)

We prepared the plasma rich in platelets (PRP) as previously described [34] with modifications [35]. ATP (A6419), ADP (A2754), AMP (A1752), bovine serum albumin (BSA, A2153), trichloroacetic acid (TCA, T4885), 4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-ethanesulfonic acid sodium salt (HEPES-H7006) were acquired from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). All other reagents used in the experiments were of analytic quality and high purity.

We verified the platelet E-NTPDase activity in a reaction medium containing 5 mM CaCl₂, 100 mM NaCl, 4 mM KCl, 5 mM glucose, and 50 mM Tris-HCl buffer at pH 7.4 and at a final volume of 200 µL [34]. For E-5'-NT, the reaction medium was the same, except that 5 mM CaCl₂ was replaced by 10 mM MgCl₂. First, 20 µL platelets (8–12 µg protein) were added to the reaction mixture and pre-incubated at 37 °C for 10 min. The reaction was started by the addition of ATP or ADP to produce a final concentration of 1 mM, and the incubation continued for 60 min. For the hydrolysis of AMP, we assessed the activity of E-5'-NT as described above, and the final AMP concentration was 2 mM. In all cases, the reactions were stopped by the addition of 200 µL TCA at 10% to produce a final concentration of 5%. We determined the liberated inorganic phosphate (iP) using malachite green/molybdate/polyvinyl alcohol as the colorimetric reagent and KH₂PO₄ as the standard [36]. The controls served to correct non-enzymatic hydrolyses of nucleotides. All samples were performed in triplicates. Specific activities of enzymes are reported as nanomole of liberated iP per minute per milligram of protein. The protein was determined using the Coomassie blue assay [37] with BSA as the standard.

2.6. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for Inflammatory Factors

The concentrations of the cytokines IL-6 and IL-10 were determined in the serum of the animals by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA, Peprotech, Rocky Hill, NJ USA) utilizing a specific rat kit, according to the manufacturer's instructions. The cytokine levels are expressed in pg mL⁻¹, and were compared with the standard curve proposed by the specifications of the ELISA kit.

2.7. Histological Analysis

Fragments of liver and intestine collected after euthanasia were fixed in 10% formalin for 12 h and then processed until their inclusion in paraffin. We obtained 5 µm thick sections, stained in hematoxylin and eosin (H&E).

For histopathological analysis of the intestinal mucosa, we observed the intestinal villi and crypts, as well as the presence and intensity of leukocyte infiltration. The intestinal score was classified by the degree of mucosal alteration [38]. The following subdivisions were used according to changes in the intestinal mucosa villi and glands: grade 0, intact mucosa; grade 1, development of Gruenhagen subepithelial space at villus tip; grade 2, presence of cell lysis, Gruenhagen subepithelial space formation, and increased villus spacing; and grade 3,

destruction of the free portion of the villi, presence of dilated capillaries, and increase in inflammatory cells.

The morphological analyses of the liver were based on the presence of the following histopathological parameters: steatosis (fatty degeneration), necrosis, vasodilation, leukocyte infiltration, hyaline degeneration, and hydropic degeneration [39]. We used a scoring system: 2, absence of lesion; 4, focal microvesicular steatosis in some liver lobes; 6, diffuse micro and macrovesicular steatosis by the hepatic lobes; and 8, diffuse macrovesicular stenosis by the hepatic lobes. To evaluate the density of hepatic steatosis, we captured 10 images with a 40× objective lens, per liver section (DM 5500 microscope, Leica Microsystems©, Wetzlar, Germany). A screen was used on the computer monitor with a test system containing 36 points [40]. The volume density of hepatic steatosis (V_v [steatosis]) was estimated as the relationship between the points that touched the fat vesicles (Pp) and the number of total points (PT, in this case 36 points) (Equation (4)).

$$V_v [\text{steatosis}] = \frac{PP [\text{steatosis}]}{PT} \quad (4)$$

2.8. Statistical Analyses

Data are expressed as mean and standard deviation (SD). Kolmogorov–Smirnov verified data normality. One-way ANOVA with Bonferroni post hoc was used for parametric data. Histological analyses were not normally distributed and were submitted to the Kruskal–Wallis test with Dunn post hoc. The study power (1-b) was calculated at 0.965. The significance level was set at $p < 0.05$. Microsoft Excel and Graphpad Prism 7.0 were used for statistical analysis

3. Results

3.1. Profile of Fatty Acids and Indices of Nutritional Quality

The diets were proportional to the FA profile of the fats used (Table 1); CG had the highest SFA content, whereas LO had the highest values of PUFA and predominance of α -linolenic acid (ALA), at 51.89%. SO also showed high levels of PUFAs, but with a predominance of linoleic acid (LA) of $43.58\% \pm 0.02\%$, while the mixed diet with both, SLO, presented a balance between PUFA n-6 and PUFA n-3.

The breakdown of FA composition enabled the evaluation of the nutritional quality of the lipid fraction through their indices (Table 2). AI and TI demonstrate the capacity of FAs to promote or prevent atherosclerosis and coronary thrombosis based on their effects on serum cholesterol and concentrations of cholesterol of low-density lipoprotein (LDL). In this study, IA was different amongst all groups: highest in CG, followed by SO, SLO, and LO. The CG had the highest TI, whereas the other diets did not differ amongst them.

The HH considers the effects of FAs on the decrease in metabolic cholesterol; hence, high values are undesirable from a nutritional point of view. The LO diet had the highest HH, followed by SLO, SO, and CG, a reflection of their FA composition.

Table 2. Indices of nutritional quality calculated from the chromatographic determination of the lipidic fractions of the oils of linseed and sesame and elaborated diets.

Index	CG	SO	LO	SLO
Atherogenic index (AI)	0.53 ± 0.03^a	0.18 ± 0.00^b	0.09 ± 0.00^c	0.013 ± 0.1^d
Thrombogenic index (TI)	1.17 ± 0.04^a	0.40 ± 0.00^b	0.06 ± 0.00^b	0.14 ± 0.01^b
Hypocholesterolemic: hypercholesterolemic (HH)	2.15 ± 0.12^d	5.85 ± 0.03^c	13.03 ± 0.03^a	7.99 ± 0.44^b

Note: Values expressed as mean $\pm$ SD. Different letters in the same line, represent statistic difference ($p < 0.05$) by one-way ANOVA followed by Bonferroni test; $n = 14$ rats/group; CG, control group (animal fat); SO, sesame oil; LO, linseed oil; SLO, sesame oil + linseed oil.

3.2. Ingestion, Weight Gain, Weight of Liver, and Visceral Fats

Independent of the source of the fat added to the diets, no significant difference was found in the food ingestion by different groups of animals over the 60 days of treatment (Figure 1).

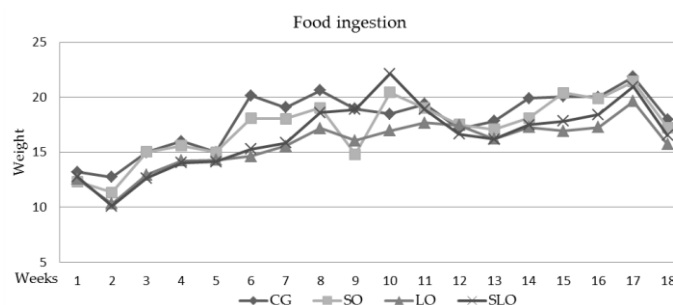


Figure 1. Food ingested in grams (g) by the animals for 60 days of treatment. The groups did not present statistical differences ($p \geq 0.05$); $n = 14$ rats/group.

Beside the isocaloric diets and the lack of significant differences, the CG animals that consumed more saturated fats gained more weight than the other groups, but this difference was not statistically significant (Figure 2).

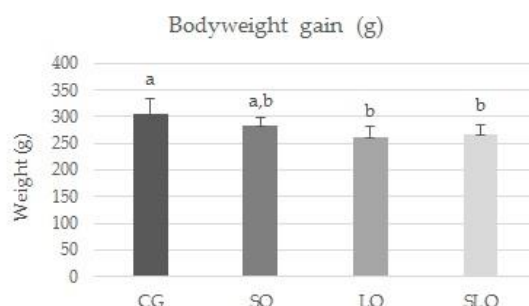


Figure 2. Bodyweight gain of the animals fed diets with different lipid sources over the 60 days of the experiment. Different letters represent statistical differences ($p < 0.05$) by one-way ANOVA followed by post hoc correction Bonferroni test. $n = 14$ rats/group.

Similar results are provided in Table 3 regarding the main visceral fats of the animals (epididymal, mesenteric, and retroperitoneal). The increased PUFA in the diet of the animals, with less SFA, caused less buildup of body fat. SO, LO, and SLO groups had lower visceral fat weights compared with the CG.

The increased n-3 PUFA in the diets was directly correlated with the reduced liver weight (Table 3). The CG and SO groups presented higher weights when compared with LO and SLO groups, which consumed diets containing LO, rich in n-3 ALA.

Table 3. Weight of liver and visceral fats in grams (g) on the euthanasia day of the animals treated for 60 days.

Parameter	CG	SO	LO	SLO
Liver	10.29 $\pm$ 1.18 ^a	10.03 $\pm$ 0.67 ^a	8.68 $\pm$ 0.72 ^b	8.71 $\pm$ 0.72 ^b
Epididymal	8.57 $\pm$ 1.91 ^a	6.24 $\pm$ 1.58 ^b	4.52 $\pm$ 1.03 ^b	4.68 $\pm$ 1.24 ^b
Mesenteric	5.51 $\pm$ 1.41 ^a	4.02 $\pm$ 0.94 ^b	3.55 $\pm$ 0.9 ^b	3.02 $\pm$ 0.63 ^b

Retroperitoneal	8.35 ± 2.08 ^a	5.96 ± 1.58 ^b	4.54 ± 0.96 ^b	4.93 ± 1.78 ^b
-----------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Note: Values expressed as mean ± SD. Different letters in the same line represent statistical differences ($p < 0.05$) by one-way ANOVA followed by Bonferroni test; $n = 14$ rats/group.

3.3. Biochemical Parameters

Transaminases are essential enzymes that are used for detecting possible hepatic damage. Under normal conditions, they are found inside the hepatocytes but are extravasated due to possible lesions.

The enzymatic activity of aspartate aminotransferase (AST) was, on average, 24% lower in the groups fed diets containing LO and SLO compared with the CG (Table 4). However, the composition in FAs consumed in the diet did not show any alteration in the plasmatic activity of the enzyme ALT amongst the evaluated groups.

Table 4. Blood biochemical parameters related to the enzymatic activity of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT).

Parameter	CG	SO	LO	SLO
AST (UI/L)	117.38 ± 14.0 ^a	103.00 ± 19.54 ^a	91.14 ± 9.33 ^b	90.0 ± 7.93 ^b
ALT (UI/L)	64.9 ± 12.2 ^a	73.51 ± 7.4 ^a	71.0 ± 16.7 ^a	60.98 ± 10.4 ^a

Note: Different letters in the same line represent statistic difference amongst groups ($p < 0.05$) by one-way ANOVA followed by Bonferroni test. $n = 14$ rats/group.

3.4. E-NTPDase and E-5'-NT Assays

To evaluate the functional characteristics of the platelets, we investigated the activity of the enzymes of the purinergic system expressed on the surface of these cells that participate in the regulation of stimulus to the platelet aggregability. E-NTPDase and E-5'-nucleotidase are found anchored in the plasmatic membrane and have their catalytic site oriented to the extracellular medium. Figure 3 shows the activity of E-NTPDase and E-5'-NT in platelets of animals in the groups SO, LO, SLO, and CG, amongst which we observed no significant differences.

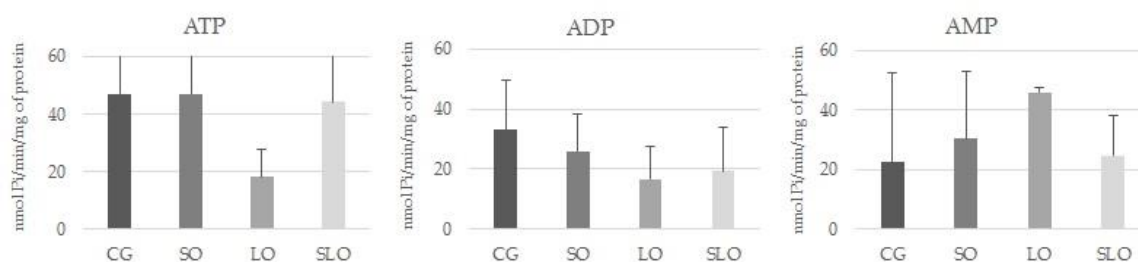


Figure 3. Ectonucleotidase triphosphate diphosphohydrolase (E-NTPDase) and ecto-5'-nucleotidase (E-5'-NT) activity in platelets of rats treated with animal fat, or linseed, sesame, or sesame + linseed. The activity of E-NTPDase was measured using ATP and ADP as substrates. The activity of E-5'-NT was measured using AMP as substrate. The hydrolysis of nucleotides is expressed in nmol iP/min/mg of protein. Bars represent means ± standard error of the mean (SEM; $p > 0.05$, $n = 2-8$) one-way ANOVA.

3.5. IL-6 and IL-10

To evaluate the effects of various lipidic sources under immunologic and inflammatory conditions, we measured the cytokines involved in the pro-inflammatory process (IL-6) and in the polarization of the macrophages type M1 and M2 (IL-10). The LO and SLO groups showed a significant decrease in IL-6 compared with the control group ($p = 0.02$, Figure 4a) and an increase in IL-10 ($p = 0.004$, Figure 4b). The substitution of saturated fat by PUFA showed a

statistically significant difference in improvement of the immunologic and inflammatory conditions.

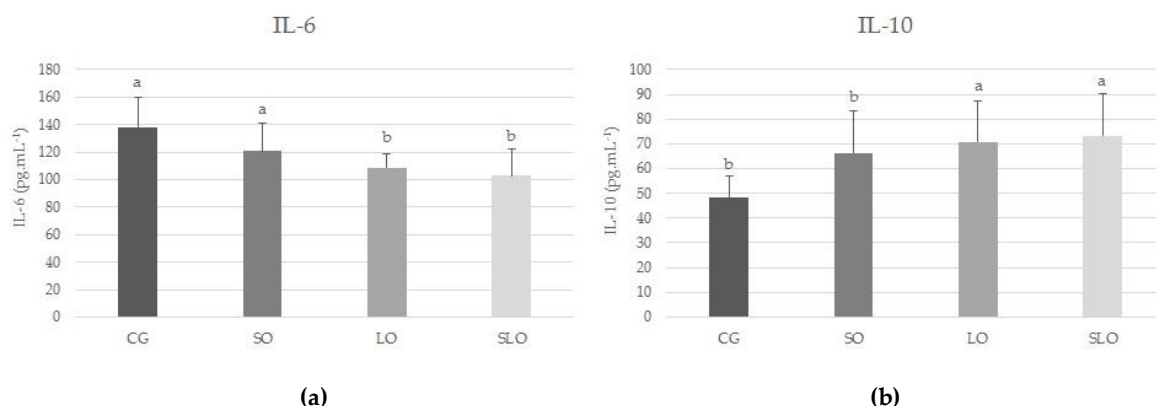


Figure 4. Cytokines related to immunologic and inflammatory conditions in the serum of the animals after 60 days of treatment with diets with different lipidic sources: (a) interleukin (IL)-6 and (b) IL-10. Statistical differences by one-way ANOVA test and Bonferroni post hoc ($p < 0.0004$ and $p < 0.02$).

3.6. Histopathology of Liver and Intestine

The alterations in the intestinal villi were classified using the degree of mucosal alteration [38]. All groups were classified as intestinal villi of grade 1 (light), which is characterized by well-constituted villi, without cellular lysis or inflammatory process, but with the formation of increased spacing among villosities (Gruenhagen space) (Figure 5).

For the evaluation of the density of steatosis, we counted points on laminae stained in H&E. We observed periportal steatosis in all groups located in the peripheric region of the hepatic lobes (zone 1). The steatosis was moderate in the livers of the animals in the CG, SO, and SLO groups, being significantly different compared to the animals in the LO group, in which we observed a light level of steatosis. Table 6 shows that liver fat content in CG, SG, and SLO was not statistically different and show differences in relation to the LO group. However, the LO and SLO groups showed a similar statistical standard between them, with the trend in the SLO to be equal to LO and lower than CG and SO groups (Table 5). We also observed that steatosis in groups CG and SO was micro and macrovesicular, periportal, and diffuse throughout the liver, whereas LO and SLO only presented microvesicular steatosis (Figure 6). The difference between SLO and LO groups (Table 6), occurs because the first presented periportal microvesicular steatosis of several lobes, while in the second there was only microvesicular steatosis periportal in some lobes.

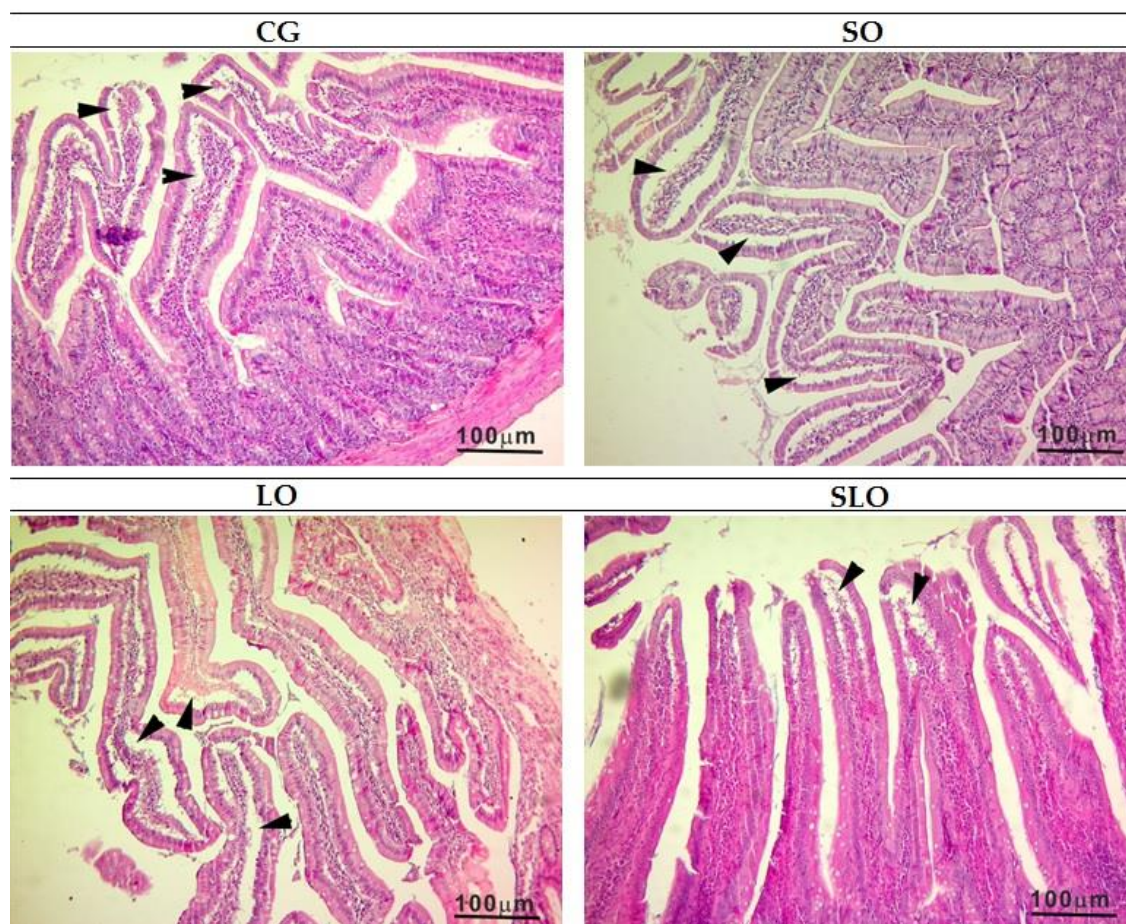


Figure 5. Histological analysis of the intestine of the rats. The arrows indicate the subepithelial space. CG, control group (animal fat); SO, sesame oil; LO, linseed oil; SLO, sesame oil + linseed oil.

Table 5. Mean scores of the histopathological evaluations of the liver and intestine of the animals after 60 days of treatment with diets with different lipid sources.

Organ	Score			
	CG	SO	LO	SLO
Level of liver steatosis	6 ^a	6 ^a	4 ^b	6 ^a
Evaluation of the intestine vilosities	4 ^a	4 ^a	4 ^a	4 ^a

Note: Different letters in the same line represent statistic difference amongst groups ($p < 0.01$). Absence of lesion, 2 points; light lesion, 4 points; moderate lesion, 6 points; and intense lesion, 8 points.

Table 6. Density of hepatic steatosis amongst groups treated with different lipid sources using counting of points in laminae.

Parameter	CG	SO	LO	SLO
% steatosis	39.91 ± 3.7 ^a	53.61 ± 1.5 ^a	18.97 ± 2.10 ^b	29.72 ± 3.8 ^{a,b}

Note: Values expressed as mean ± standard deviation. Different letters in the same line represent statistic difference amongst groups ($p < 0.05$) by one-way ANOVA followed by post hoc Tukey's test.

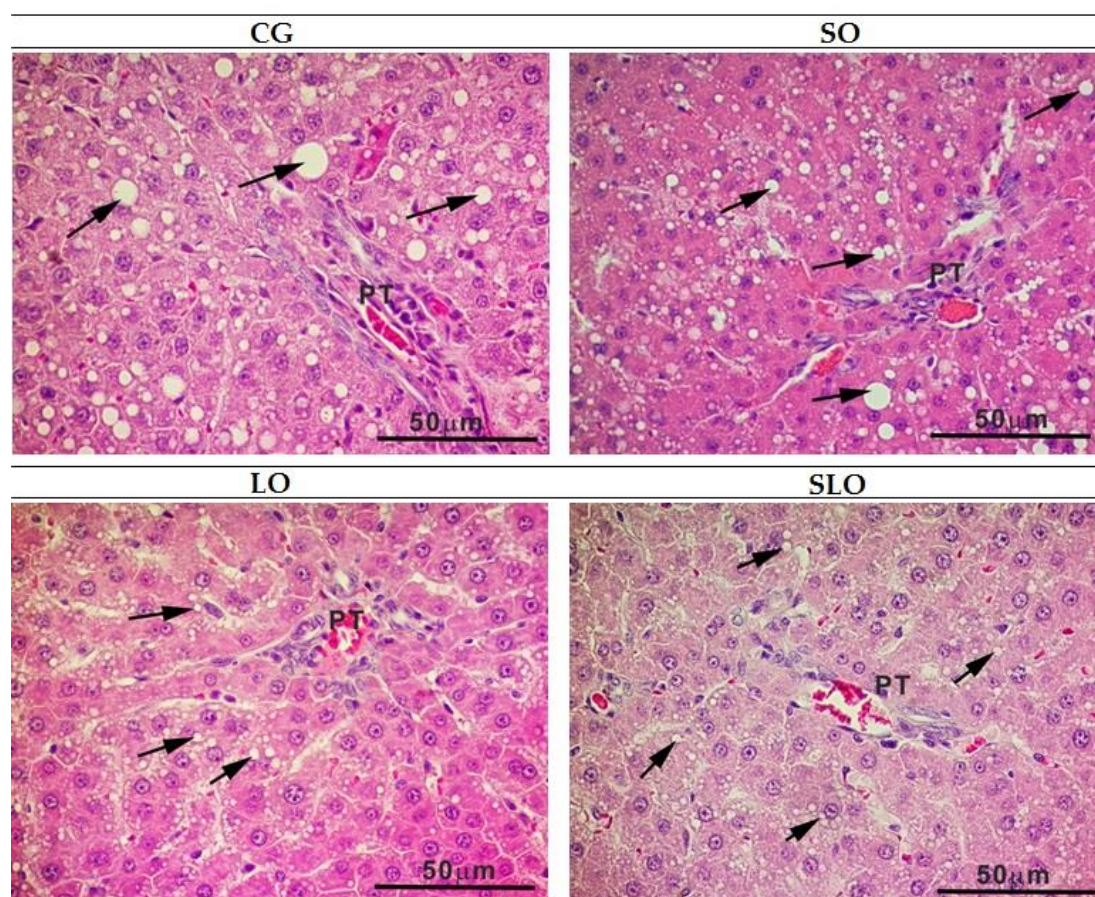


Figure 6. Histological analysis of the liver of the animals in CG, SO, LO, and SLO groups. Arrows indicate hepatic steatosis. CG, control group (animal fat); SO, sesame oil; LO, linseed oil; SLO, sesame oil + linseed oil.

4. Discussion

The effects caused by the high consumption of SFA and the unbalance in the ingestion ratio between omega-6 and omega-3, arising from the modern and western diet, have influenced the development and evolution of diseases such as obesity, DM2, NAFLD, and their related comorbidities. The ingestion of PUFAs, especially of the n-3 series, is being recommended for their proven benefits to health, mainly regarding prevention, attenuation, and even reversion of these diseases [3,41]. In our study, the decrease of SFA and increase of PUFA in the diet of animals promoted an improvement in the biochemical, inflammatory, and histopathological parameters. The effects were more pronounced when the proportion of n-3 PUFA series was higher than that of the n-6 PUFA series. According to the literature, a ratio of omega-6/omega-3 of 1–2:1 is reported as ideal and one of the dietary factors most important in the prevention of obesity [3].

As AI and TI indicate risk of the formation of thrombi, atheromatous plaques, and plaque aggregation [29], which can lead to the development of cardiovascular diseases, our results showed that the AI and TI of the diets, especially LO (Table 2), were low when compared with other foods in the human diet, such as fish and chicken [42,43]. The data, except for CG, were similar to those reported in evaluations of the hot-pressed linseed and sesame oils, with IA and IT values below 1.0 [44,45].

The hypercholesterolemic index represents the proportion between PUFAs and SFA present in the diet and high values indicate a favorable nutritional balance; thus, the lower the SFA quantities, the lower the tendency to activate inflammatory markers, the risk of

cardiovascular diseases, and the accumulation of free FAs in the liver [45,46]. The HH values of 4.82 for SO and 14.85 for LO are superior to those reported for Brazilian fish (1.87–2.18), already considered rather high [47].

At the end of the 60 day experiment, the rats fed with the diets rich in PUFAs exhibited lower accumulated body weight, liver weight, and deposits of visceral fats, only showing alterations in the used lipid sources, without changes in the proportion or caloric value. We highlight that the increase in n-3 PUFA could have influenced the lower body weight gain and liver weight. This is similar to the findings reported for rats supplemented with fish oil, which is the primary source of n-3 FA of animal origin. Those rats presented the lowest weight gain, fat content in carcass, and serum levels of triglycerides (TG), AST, and total cholesterol [48].

As the adipose cells increase in number and size, they start to produce a series of compounds that regulate metabolism, such as peptides and cytokines IL-6 and TNF- α , associated with numerous metabolic disorders [2]. Our study corroborates this evidence, since we observed that the increase in adipose tissue was higher in CG and SO, proportional to increased levels of the pro-inflammatory IL-6 in the animals. In contrast, the LO and SLO groups presented lower levels of circulating IL-6 and higher levels of IL-10, inferring the protection of PUFAs in inflammatory activity.

The capacity of n-3 to reduce IL-6 is linked to lower expression of associated apoptosis protein, transcription factor C/EBP homologous protein (CHOP), and modulation of the expression of XBP1, with the consequent blockage of the activation of the JNK inflammatory pathways and inhibiting nuclear factor- κ B (IkB) kinase (IKK) and regulation of the mediators of inflammation [49]. This PUFA can inhibit the production of sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1c, which leads to reduced de novo lipogenesis and accumulation of TG in the liver, resulting in lower organ weight and less liberation of very-low-density lipoprotein (VLDL) and TG in the blood, vital factors for reducing risks related to cardiovascular diseases and metabolic inflammation [18,19,31]. Our results are consistent with the expected action of increased n-3 in the reduction of IL-6 and liver weight in groups LO and SLO, which ingested higher levels of n-3 PUFA ($p < 0.05$) [50]. The increase in IL-10 in the LO group enhanced the protective characteristic of n-3 PUFA since it inhibited the production of IL-6, thereby reducing the pro-inflammatory effects [46,47].

A diet rich in SFA is related to a chronic pro-inflammatory state that directly or indirectly affects platelet function [13,51]. Therefore, to evaluate the functional characteristics of platelets, we investigated the activity of enzymes of the purinergic system that participate in regulation of the stimulus to platelet aggregability, considering the E-NTPDase and E-5'-nucleotidase enzymes, which are involved in the metabolism of the extracellular ATP and its conversion to ADP, AMP, and adenosine [52]. In agreement with the atherogenic and thrombogenic indices (Table 2), the activity of the enzymes in the different investigated groups did not show alterations, indicating a potential stimulus of platelet aggregation and, consequently, the formation of thrombi and atheromas. The length of treatment could have been insufficient to perceive significant alterations in any of the groups.

Besides the inflammatory evaluation, the hepatic damage induced by the diets must be considered as the increase in the circulating AST is a reliable indicator of hepatic lesions and possibly heart attack [31], which was reduced in the groups consuming higher quantities of n-3. Several authors also reported the action of n-3 PUFA in the reduction of the enzymes related to hepatic damage (AST and ALT) [21,53]. Their diminished activity in the LO and SLO groups emphasized the hepatoprotective effects exerted in the animals. Other studies already highlighted the capacity of omega-3 to decrease blood AST and glucose in randomized assays in humans [54] and other models of study in animals [21,53].

The high values of AST in CG and SO groups are suggestive of hepatic damage in these animals, which is one of the clinical signs of NAFLD. NAFLD is related to two main factors: the unbalance in the input and output of FAs, which leads an excessive accumulation of hepatic fat

[55], and oxidative stress, which can cause hepatocellular lesions. Our recorded histopathological scores confirm the alterations in AST and the relationship with hepatic damages. The animals in group LO presented a level of steatosis classified as light, whereas the other groups received a classification of moderate ($p < 0.05$). Our results can be attributed to the capacity of n-3 PUFA acting in the positive regulation of PPAR expression, which codifies proteins involved in FA oxidation, and in the negative regulation of SREBP-1 and SREBP-2, codifying the proteins of lipidic synthesis, decreasing the availability of free FAs and hepatic steatosis [56]. Moreover, n-3 PUFA negatively regulates IL-6, with lower stimulation of hepatic TG production. The quantification of points of steatosis indicated a similar lower percentage in the group LO and SLO rats, which had a similar statistical pattern. The CG and SO groups had the highest percentages of steatosis. Hence, we suggest that the ingestion of animal fat and SO causes more accumulation of hepatic fat and that the α -linolenic acid present in LO, isolated or inserted as sources of n-6, such as SO, lessens the formation of steatosis, revealed by histological analysis of livers (Figure 6).

The higher quantity of ALA in LO provided an omega-6:omega-3 ratio of approximately 1:3, whereas the ratio in SLO was close to 1:1, supporting the finding that the lower the proportion of omega-6 to omega-3, the stronger the hepatoprotective effect. Other studies identified hepatoprotection in rats supplemented with n-3 PUFA [21,57]. The mechanisms related to protection exerted by the n-3 FAs include reduction of the activity of acetyl-coenzyme A (CoA) carboxylase and inhibition of de novo lipogenesis in the liver of rats [50], reduced activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase [58], esterification of glycerol [24,53], and reduced synthesis of arachidonic acid by inhibiting the activities of omega-6 desaturases in the linoleic acid of the liver.

Lower values of weight gain, AST, IL-6, and hepatic steatosis were directly correlated with the increase in PUFAs in the diets, and especial n-3 PUFA ALA, which was the major lipid source in the LO diet. Since ALA is the only food source of n-3 PUFA produced from soil and not from the sea, its use can be an alternative to include this FA in the diet of persons who are allergic to meat or who do not consume animal products.

5. Conclusions

A diet with higher quantities of omega-3 promoted improvement in all evaluated biochemical, inflammatory, and histopathological parameters. The consumption of linseed oil, rich in n-3 PUFAs, primarily ALA, was found to be beneficial for decreases in body weight gain and visceral fats. Our results demonstrate a direct connection with the lower expression of pro-inflammatory IL-6 and increase of anti-inflammatory IL-10, and lower values of AST with the reduction of hepatic steatosis.

Author Contributions: Conceptualization, C.J.C., P.S.F., and P.A.H.; methodology, C.J.C., P.S.F., L.C.P., J.A.d.S.J., J.A.d.A., and P.A.H.; software, C.J.C., L.C.P., J.A.d.S.J., and J.A.d.A.; validation, C.J.C., B.d.B.P., and D.A.D.; formal analysis, C.J.C., P.S.F., G., and R.D.C.S.; investigation, C.J.C., P.S.F., G.M., and R.d.C.A.G.; resources, C.J.C., P.S.F., R.D.C.S., and P.A.H.; data curation, C.J.C. and R.D.C.S.; writing—original draft preparation, C.J.C., P.S.F., G.M., R.d.C.A.G., and P.A.H.; writing—review and editing, C.J.C. and A.P.; visualization, C.J.C., R.d.C.A.G., and P.A.H.; supervision, C.J.C., R.d.C.A.G., and P.A.H.; project administration, C.J.C., R.d.C.A.G., and P.A.H.; funding acquisition, C.J.C., R.d.C.A.G., and P.A.H.

Funding: This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brazil (CAPES)—Finance Code 001 and Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul (Fundect) - Fundect/CNPq N°14/2014 – PPP - MS.

Acknowledgments: We thank the Pазze Indústria de Alimentos™, Graduate Program in Health and Development in the Central-West Region of Brazil, Federal University of Mato Grosso do Sul-UFMS, for support, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brazil (CAPES)—Finance Code 001 and Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul (Fundect/CNPq N°14/2014 – PPP - MS).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Myles, I.A. Fast food fever: Reviewing the impacts of the Western diet on immunity. *Nutr. J.* **2014**, *13*, 61, doi:10.1186/1475-2891-13-61.
2. Figueiredo, P.S.; Inada, A.C.; Marcelino, G.; Cardozo, C.M.L.; Freitas, K.C.; Guimarães, R.C.A.; Castro, A.P.; Nascimento, V.A.; Hiane, P.A. Fatty Acids Consumption: The Role Metabolic Aspects Involved in Obesity and Its Associated Disorders. *Nutrients* **2017**, *9*, 1158, doi:10.3390/nu9101158.
3. Simopoulos, A.P. An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. *Nutrients* **2016**, *8*, 128, doi:10.3390/nu8030128.
4. World Health Organization. WHO Regional Office for Europe: European Food and Nutrition Action Plan 2015–2020. 2014. Available online: www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/294474/European-Food-Nutrition-Action-Plan-20152020-en.pdf?Ua=1 (accessed on 21 September 2019).
5. Fritsche, K.L. The Science of Fatty Acids and Inflammation. *Adv. Nutr.* **2015**, *6*, 293S–301S, doi:10.3945/an.114.006940.
6. Stolarczyk, E. Adipose tissue inflammation in obesity: A metabolic or immune response? *Curr. Opin. Pharmacol.* **2017**, *37*, 35–40, doi:10.1016/j.coph.2017.08.006.
7. Jeyapal, S.; Kona, S.R.; Mullanpudi, S.V.; Putcha, U.K.; Gurumurthy, P.; Ibrahim, A. Substitution of linoleic acid with α -linolenic acid or long chain n-3 polyunsaturated fatty acid prevents Western diet induced nonalcoholic steatohepatitis. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 10953, doi:10.1038/s41598-018-29222-y.
8. Lucas, C.; Lucas, G.; Lucas, N.; Krzowska-Firych, J.; Tomasiewicz, K. A systematic review of the present and future of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Exp. Hepatol.* **2018**, *4*, 165–174, doi:10.5114/ceh.2018.78120.
9. Minihane, A.M.; Vinoy, S.; Russell, W.R.; Baka, A.; Roche, H.M.; Tuohy, K.M.; Teeling, J.L.; Blaak, E.E.; Fenech, M.; Vauzour, D.; et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: Current research evidence and its translation. *Br. J. Nutr.* **2015**, *114*, 999–1012, doi:10.1017/S0007114515002093.
10. Calder, P.C.; Ahluwalia, N.; Brouns, F.; Buetler, T.; Clement, K.; Cunningham, K.; Esposito, K.; Jönsson, L.S.; Kolb, H.; Lansink, M.; et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br. J. Nutr.* **2011**, *106*, S1–S78, doi:10.1017/S0007114511005460.
11. Xuguang, H.; Aofei, T.; Tao, L.; Longyan, Z.; Weijian, B.; Jiao, G. Hesperidin ameliorates insulin resistance by regulating the IRS1-GLUT2 pathway via TLR4 in hepg2 cells. *Phytother. Res.* **2019**, *33*, 1697–1705, doi:10.1002/ptr.6358.
12. Medeiros, N.I.; Mattos, R.T.; Menezes, C.A.; Fares, R.C.G.; Talvani, A.; Dutra, W.O.; Rios-Santos, F.; Correa-Oliveira, R.; Gomes, J.A.S. IL-10 and TGF-beta unbalanced levels in neutrophils contribute to increase inflammatory cytokine expression in childhood obesity. *Eur. J. Nutr.* **2017**, *57*, 2421–2430, doi:10.1007/s00394-017-1515-y.
13. Gonzalez, J.; Donoso, W.; Díaz, N.; Alborno, M.E.; Huilcaman, R.; Moraes, E.; Moore-Carrasco, R. High fat diet induces adhesion of platelets to endothelium in two models of dyslipidemia. *J. Obes.* **2014**, *2014*, 591270, doi:10.1155/2014/591270.
14. Figueiredo, P.S.; Candido, C.J.; Jaques, J.A.; Nunes, Â.A.; Caires, A.R.; Michels, F.S.; Almeida, J.A.; Filiú, W.F.; Hiane, P.A.; Nascimento, V.A.; et al. Oxidative stability of sesame and flaxseed oils and their effects on morphometric and biochemical parameters in an animal model. *J. Sci. Food Agric.* **2016**, *97*, 3359–3364, doi:10.1002/jsfa.8186.
15. Calder, P.C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: From molecules to man. *Biochem. Soc. Trans.* **2017**, *45*, 1105–1115, doi:10.1042/BST20160474.
16. Tan, C.; Voss, U.; Svensson, S.; Erlinge, D.; Olde, B. High glucose and free fatty acids induce beta cell apoptosis via autocrine effects of ADP acting on the P2Y 13 receptor. *Purinergic Signal.* **2013**, *9*, 67–79, doi:10.1007/s11302-012-9331-6.
17. Hernández-Rodas, M.C.; Valenzuela, R.; Echeverría, F.; Rincón-Cervera, M.Á.; Espinosa, A.; Illesca, P.; Videla, L.A. Supplementation with Docosahexaenoic Acid and Extra Virgin Olive Oil Prevents Liver Steatosis Induced by a High-Fat Diet in Mice through PPAR- α and Nrf2 Upregulation with

- Concomitant SREBP-1c and NF-kb Downregulation. *Mol. Nutr. Food Res.* **2017**, *61*, doi:10.1002/mnfr.201700479.
18. Deng, X.; Dong, Q.; Bridges, D.; Raghov, R.; Park, E.A.; Elam, M.B. Docosaheaxaenoic acid inhibits proteolytic processing of sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) via activation of AMP-activated kinase. *Biochim. Biophys. Acta* **2015**, *1851*, 1521–1529, doi:10.1016/j.bbalip.2015.08.007.
 19. Figueiredo, P.S.; Guimarães, R.C.A.; Freitas, K.C.; Hiane, P.A. *Physiological and Analytical Approach to Vegetable Oils*; Lambert Academic Publishing: Saarbrücken, Germany, 2018.
 20. Burdge, G.C.; Calder, P.C. Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod. Nutr. Dev.* **2005**, *45*, 581–597, doi:10.1051/rnd:2005047.
 21. Xu, J.; Rong, S.; Gao, H.; Chen, C.; Yang, W.; Deng, Q.; Huang, Q.; Xiao, L.; Huang, F. A Combination of Flaxseed Oil and Astaxanthin Improves Hepatic Lipid Accumulation and Reduces Oxidative Stress in High Fat-Diet Fed Rats. *Nutrients* **2017**, *9*, 271, doi:10.3390/nu9030271.
 22. Moazzami, A.A.; Haese, S.L.; Kamal-Eldin, A. Lignan contents in sesame seeds and products. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2007**, *109*, 1022–1027, doi:10.1002/ejlt.200700057.
 23. Aslam, F.; Iqbal, S.; Nasir, M.; Anjum, A.A. White Sesame Seed Oil Mitigates Blood Glucose Level, Reduces Oxidative Stress, and Improves Biomarkers of Hepatic and Renal Function in Participants with Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Am. Coll. Nutr.* **2019**, *38*, 235–246, doi:10.1080/07315724.2018.1500183.
 24. Ismail, M.; Hasan, H.; El-Orfali, Y.; Ismail, H.; Khawaja, G. Anti-Inflammatory, Antioxidative, and Hepatoprotective Effects of Trans Δ^9 -Tetrahydrocannabinol/Sesame Oil on Adjuvant-Induced Arthritis in Rats. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2018**, *2018*, doi:10.1155/2018/9365464.
 25. Reeves, P.G.; Nielsen, F.H.; Fahey, G.C., Jr. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: Final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J. Nutr.* **1993**, *123*, 1939–1951.
 26. Maia, E.L.; Rodriguez-Amaya, D.B. Avaliação de um método simples e econômico para a metilação de ácidos graxos com lipídios de diversas espécies de peixes. *Rev. Inst. Adolfo Lutz* **1993**, *53*, 27–35.
 27. Hartman, L.; Lago, R.C.A. Rapid preparation of fatty acid methyl esters from lipids. *Lab. Pract.* **1973**, *22*, 475–494.
 28. Lepage, G.; Roy, C.C. Direct transesterification of all classes of lipids in a one-step reaction. *J. Lipid Res.* **1986**, *27*, 114–120.
 29. Ulbricht, T.L.V.; Southgate, D.A.T. Coronary heart disease: Seven dietary factors. *Lancet* **1991**, *338*, 985–992, doi:10.1016/0140-6736(91)91846-m.
 30. Santos-Silva, J.; Bessa, R.J.B.; Santos-Silva, F. Effect of genotype, feeding system and slaughter weight on the quality of light lambs: Fatty and composition of meat. *Livest. Prod. Sci.* **2002**, *77*, 187–194, doi:10.1016/S0301-6226(02)00059-3.
 31. Hagen, J.H.; Hagen, P.B. An enzymatic method for the estimation of glycerol in blood. *J. Biochem. Physiol.* **1962**, *40*, 1129–1139, doi:10.1139/o62-127.
 32. Flegg, H.M. An investigation of the determination of serum cholesterol by an enzymatic method. *Clin. Biochem.* **1973**, *10*, 79–84, doi:10.1177/000456327301000125.
 33. Carey, R.N.; Felbruegge, C.; Westgard, J.O. Evaluation of the adaptation of the glucose oxidase/peroxidase-3-methyl-2-benzothiazoline hydrazone-N, Ndimethylaniline procedure to the technicon SMA 12/60 and comparison with other automated methods for glucose. *Clin. Chem.* **1974**, *20*, 595–602.
 34. Lunkes, G.I.; Lunkes, D.S.; Morschb, V.M.; Mazzantib, C.M.; Morschb, A.L.B.; Mironb, V.R.; Schetinger, M.R.C. Ntpdase and 5'-nucleotidase activities in rats with alloxan-induced diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2004**, *65*, 1–6, doi:10.1016/j.diabres.2003.11.016.
 35. Jaques, J.A.S.; Ruchel, J.B.; Schlemmer, K.B.; Pimentel, V.C.; Bagatini, M.; do Carmo Gonçalves Souza, V.; Moretto, M.B.; Morsch, V.M.; Schetinger, M.R.; Leal, D.B. Effects of curcumin on the activities of the enzymes that hydrolyse adenine nucleotides in platelets from cigarette smoke-exposed rats. *Cell Biochem. Funct.* **2011**, *29*, 630–635, doi:10.1002/cbf.1798.
 36. Chan, K.M.; Delfert, D.; Junger, K.D. A direct colorimetric assay for Ca^{2+} -stimulated atpase activity. *Anal. Biochem.* **1986**, *157*, 375–380.
 37. Bradford, M.M. A rapid and sensitive method for the quantification of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* **1976**, *57*, 375–380.

38. Erben, U.; Loddenkemper, C.; Doerfel, K.; Spieckermann, S.; Haller, D.; Heimesaat, M.M.; Zeitz, M.; Siegmund, B.; Kühl, A.A. A guide to histomorphological evaluation of intestinal inflammation in mouse models. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* **2014**, *7*, 4557–4576.
39. Pokorska-S'piewak, M.; Kowalik-Mikolajewska, B.; Aniszewska, M.; Pluta, M.; Marczyńska, M. Novel serum biomarkers modified by the body mass index z-score for the detection of liver fibrosis and steatosis in children with chronic hepatitis C. *BMC Infect. Dis.* **2017**, *17*, 361, doi:10.1186/s12879-017-2462-1.
40. Aguilá, M.B.; Pinheiro, A.R.; Parente, L.B.; Mandarim-de-Lacerda, C.A. Dietary effect of different high-fat diet on rat liver stereology. *Liver Int.* **2003**, *23*, 363–370.
41. Calder, P.C. Very long chain omega-3 (n-3) fatty acids and human health. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2014**, *116*, 1280–1300, doi:10.1002/ejlt.201400025.
42. Rossano, R.; Caggiano, M.A.; Mastrangelo, L.; Di Lauro, R.; Ungaro, N.; Ettorre, M.; Riccio, P. Proteins, fatty acids and nutritional value in the muscle of the fish species *Morone moro* (Risso, 1810). *Mol. Nutr. Food Res.* **2005**, *49*, 926–931, doi:10.1002/mnfr.200500096.
43. Semwogerere, F.; Neethling, J.; Muchenje, V.; Hoffman, L.C. Meat quality, fatty acid profile, and sensory attributes of spent laying hens fed expeller press canola meal or a conventional diet. *Poult. Sci.* **2019**, *98*, 3557–3570, doi:10.3382/ps/pez092.
44. Tenyang, N.; Ponka, R.; Tiencheu, B.; Djikeng, F.T.; Azmeera, T.; Karuna, M.S.L.; Prasad, R.B.N.; Womeni, H.M. Effects of boiling and roasting on proximate composition, lipid oxidation, fatty acid profile and mineral content of two sesame varieties commercialized and consumed in Far-North Region of Cameroon. *Food Chem.* **2017**, *221*, 1308–1316, doi:10.1016/j.foodchem.2016.11.025.
45. Guimarães, R.C.A.; Macedo, M.L.R.; Munhoz, C.L.; Filiu, W.; Viana, L.H.; Nozaki, V.T.; Hiane, P.A. Sesame and flaxseed oil: Nutritional quality and effects on serum lipids and glucose in rats. *Food Sci. Technol.* **2013**, *33*, 209–217, doi:10.1590/S0101-20612013005000029.
46. Bersch-Ferreira, A.C.; Sampaio, G.R.; Gehringer, M.O.; Torres, E.A.F.S.; Ross-Fernandes, M.B.; da Silva, J.T.; Torreglosa, C.R.; Kovacs, C.; Alves, R.; Magnoni, C.D.; et al. Association between plasma fatty acids and inflammatory markers in patients with and without insulin resistance and in secondary prevention of cardiovascular disease, a cross-sectional study. *Nutr. J.* **2018**, *17*, 26, doi:10.1186/s12937-018-0342-1.
47. Sousa, A.B.B.; Junior, O.O.S.; Visentainer, J.V.; Almeida, N.M. Total lipid nutritional quality of the adipose tissue from the orbital cavity in Nile tilapia from continental aquaculture. *Acta Sci. Anim. Sci.* **2017**, *39*, 335–341.
48. Devarajan, S.; Singh, R.; Chatterjee, B.; Zhang, B.; Ali, A. A blend of sesame oil and rice bran oil lowers blood pressure and improves the lipid profile in mild-to-moderate hypertensive patients. *J. Clin. Lipidol.* **2016**, *10*, 339–349, doi:10.1016/j.jacl.2015.12.011.
49. Kandeil, M.A.; Hashem, R.M.; Mahmoud, M.O.; Hetta, M.H.; Tohamy, M.A. *Zingiber officinale* extract and omega-3 fatty acids ameliorate endoplasmic reticulum stress in a nonalcoholic fatty liver rat model. *J. Food Biochem.* **2019**, doi:10.1111/jfbc.13076.
50. Wang, X.-H.; Li, C.-Y.; Muhammad, I.; Zhang, X.-Y. Fatty acid composition in serum correlates with that in the liver and non-alcoholic fatty liver disease activity scores in mice fed a high-fat diet. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2016**, *44*, 140–150, doi:10.1016/j.etap.2016.04.009.
51. Monteiro, P.F.; Morganti, R.P.; Delbin, M.A.; Calixto, M.C.; Lopes-Pires, M.E.; Marcondes, S.; Zanesco, A.; Antunes, E. Platelet hyperaggregability in high-fat fed rats: A role for intraplatelet reactive-oxygen species production. *Cardiovasc. Diabetol.* **2012**, *11*, 5, doi:10.1186/1475-2840-11-5.
52. Duan, Y.; Zeng, L.; Zheng, C.; Song, B.; Li, F.; Kong, X.; Xu, K. Inflammatory links between high fat diets and diseases. *Front. Immunol.* **2018**, *9*, 2649, doi:10.3389/fimmu.2018.02649.
53. Ali, F.F.; Rifaai, R.A. Preventive effect of omega-3 fatty acids in a rat model of stress-induced liver injury. *J. Cell. Physiol.* **2018**, *234*, 11960–11968, doi:10.1002/jcp.27848.
54. Gonçalves, N.B.; Bannitz, R.F.; Silva, B.R.; Becari, D.D.; Poloni, C.; Gomes, P.M.; Foss, M.C. Foss-Freitas, M.C. α -Linolenic acid prevents hepatic steatosis and improves glucose tolerance in mice fed a high-fat diet. *Clinics* **2018**, *73*, e150, doi:10.6061/clinics/2018/e150.
55. Musso, G.; Gambino, R.; Cassader, M. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Prog. Lipid Res.* **2009**, *48*, 1–26, doi:10.1016/j.plipres.2008.08.001.

56. Clarke, S.D. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: A molecular mechanism to improve the metabolic syndrome. *J. Nutr.* **2001**, *131*, 1129–1132, doi:10.1093/jn/131.4.1129.
57. Mustonen, A.M.; Kärjä, V.; Kilpiö, M.; Tammi, R.; Tammi, M.; Rouvinen-Watt, K.; Halonen, T.; Nieminen, P. Manifestations of fasting-induced fatty liver and rapid recovery from steatosis in voles fed lard or flaxseed oil lipids. *Nutrients* **2013**, *5*, 4211–4230, doi:10.3390/nu5104211.
58. Soleimani, A.; Taghizadeh, M.; Bahmani, F.; Badroj, N.; Asemi, Z. Metabolic response to omega-3 fatty acid supplementation in patients with diabetic nephropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Nutr.* **2017**, *36*, 79–84, doi:10.1016/j.clnu.2015.11.003.



© 2019 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

CAPÍTULO 3 – Capítulo Composition and Structure of Lipids

Publicado no livro **Physiological and analytical approach to vegetable oils**

ISBN: 978-613-9-88505-3

Composition and Structure of Lipids

Camila Jordão Candido¹, Daniela Granja Arakaki¹, Rita de Cássia Avellaneda Guimarães¹,
Priscila Aiko Hiane¹

¹Post Graduate Program in Health and Development in the Central-West Region of Brazil,
Federal University of Mato Grosso do Sul-UFMS, Campo Grande 79079-900, MS, Brazil

INTRODUCTION

Lipids are organic compounds that are insoluble in water, soluble in organic solvents (e.g., chloroform, ether), hydrocarbon groups are the primary parts of the molecule and they are present or are derived from living organisms. There are many compound classes classified as lipids such as fatty acids (FA), acylglycerols, FA esters (e.g., waxes), and isoprenoid hydrocarbons and a wide variety that often are considered as different classes like carotenoids, sterols, and the vitamins A, D, E, and K. Lipids can be classified as “simple” or “complex” according to molecule size structure. In this way, simple lipids include fatty acids, hydrocarbons and alcohol, while complex lipids include phospholipids and glycolipids (1).

1. Fatty acids

Fatty acids are long chain aliphatic carboxylic acids present in most lipids in foods, which includes triacylglycerols (also referred as triacylglycerides) and phospholipids (also referred as phosphoglycerides) (2). Over 1000 FA have been identified, varying in chain length, degree of unsaturation and the presence or absence of other functional groups (3).

FA can be classified as saturated and unsaturated and the composition of majority of vegetables oils and animal fats comprehend monounsaturated, polyunsaturated and saturated fatty acids (2).

1.1 Saturated fatty acids

Saturated fatty acids (SFA) are those that contain only single bonds between carbon atoms or containing the maximum number of hydrogens per carbon, hence, saturated. Likewise, the formula for these molecules follows the series $C_nH_{2n}O_2$ and consists of a linear chain of carbon atoms (1). Figure 1 shows structure of stearic and palmitic saturated FA.

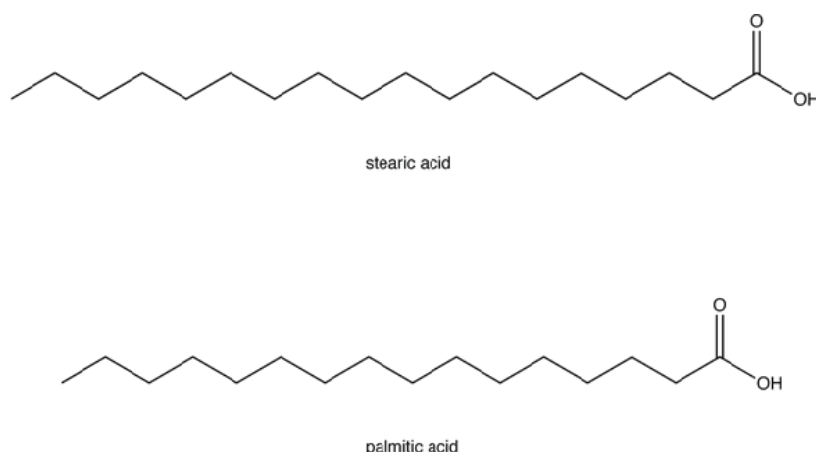


Figure 1. Stearic and palmitic saturated fatty acids structure

The typical saturated FA have an even number of carbons and fats rich in SFA have melting points higher than oils more abundant in unsaturated FA (4). The common range of these FA has a chain length of 12 to 22 carbons (2). The most prevalent saturated fatty acid is palmitic acid (16:0), which is present in fish oils (10 – 30%), in milk and body fats of most animals (up to 30%), and virtually all vegetable fats at levels between 5 and 50% (3).

SFA was implicated to enhance Low Density Lipoproteins – cholesterol (LDL-c) levels and to be implicated in cardiovascular diseases (CVD) genesis. This hypothesis gain strength with the publication of the Seven Country Study (5).

Although the positive link between the consumption of SFA and total LDL-c concentrations has led many countries and authorities to introduce dietary recommendations for general population to restrict intake of SFA to a maximum level of 10% or 11%, this evidence has been questioned by recent systematic reviews and meta-analysis of data on mortality in relation to exposure to SFA either through diet or in bloodstream (6, 7).

While the implication of SFA in CVD is controversy, new data points that SFA may play a role in the development of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) (8) and inflammation (9). However, the association between the intake of SFA and type 2 Diabetes goes both ways: seems like even-chain SFA consumption were associated positively to diabetes risk. In the other hand, odd-chain SFA were inversely associated to risk of type 2 Diabetes (10).

1.2 Monounsaturated fatty acids

Monounsaturated fatty acids (MUFAs) (also referred as monoenoic acids) are components containing a single double bond between adjacent carbons. Therefore, they follow a generalized formula $C_nH_{(2n-2)}O_2$ (1). There are over hundred naturally occurring monoenoic acids described (1, 4, 11), and through biosynthetic pathways a variety of MUFAs can be synthesized through desaturase and chain-elongation enzyme reactions, where the presence of the double bond is more likely to occur in A9- position (4). The structure of some MUFAs are shown in Figure 2.

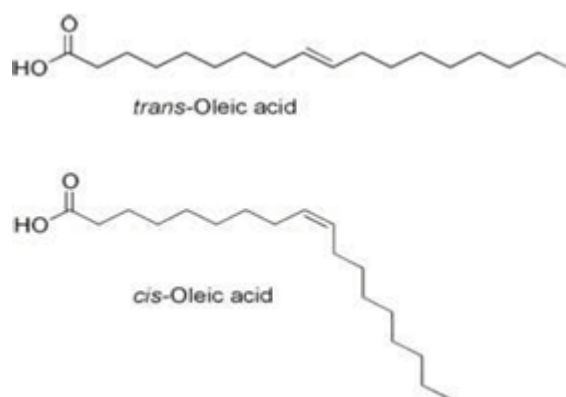


Figure 2. Structure of oleic monounsaturated fatty acid in *trans* and *cis* forms

The double bond may be in either *cis* or *trans* geometry, conferring different characteristics to the molecule structure, as such: *cis* double bond introduces a kink into the average molecular shape, while *trans* configuration puts an extended conformation in the fatty acid, which makes its properties nearer to an equivalent chain length saturated acid. In this manner, *trans* forms are more stable thermodynamically and have higher melting points than *cis* forms (11).

The most predominant naturally occurring MUFA is oleic acid (18:1 *n*-9) and is found in high amounts in many oils such as olive, peanut, palm, canola/rapeseed and sunflower (4).

MUFAs are usually associated to reduction in the risk of coronary health disease (CHD) (12). The results in other studies showed neutral or inverse relation in MUFAs consumption and CHD, nevertheless, to achieve these results, most studies replace a similar amount of saturated fat for MUFA (13).

As it happened to SFA, a lot has changed in the way of seeing MUFAs. New evidence suggested that different length chain could lead to different results concerning CVD risk. The intake of long chain MUFAs were inversely associated to mortality in patients with coronary artery disease, while the intake of very long chain MUFAs showed positively association with mortality in the same group (14).

The source of lipid also has to be taken account in order to explain mixed results in MUFAs role in prevention of CVD risk. Schwingshackl and Hoffmann (15) pointed that even though the intake of MUFAs could be close in some studies, some of them was majority from animal fat and other from vegetal oil, specially olive oil, which led to conflicting results.

1.3 Polyunsaturated fatty acids

Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are defined as those that contain more than one double bond along the carbon chain, thus, this class does not possess a generic formula (1). Natural PUFAs primarily contain two to six double bonds, typically at *cis* form, that are non-conjugated and separated from each other by methylene groups (1, 4).

In plants, the number of double bonds in FA rarely exceeds three, although algae and animal FA can contain up to six double bonds (4). As it occurs in MUFAs, desaturases and chain-elongation are involved in the production of PUFAs derived from plants, where the double bonds are typically at the positions A9-, A12- and A15- to give the corresponding *n*-3 and *n*-6 fatty acids (16), named with respect to the position of the first double bond regarding the methyl end of the chain (3).

1.3.1 The *n*-6 polyunsaturated fatty acids

The shortest chain *n*-6 fatty acid is linoleic acid and is the most common PUFA in plant oils, with quantities than can surpass 50% in cottonseed, corn, soybean, safflower and sunflower. In humans, linoleic acid is an essential FA and is further converted and elongated by liver enzymes into other longer chain *n*-6 PUFAs such as arachidonic and docosapentaenoic acids (4). The structure of *n*-6 linoleic and arachidonic PUFAs are shown in Figure 3.

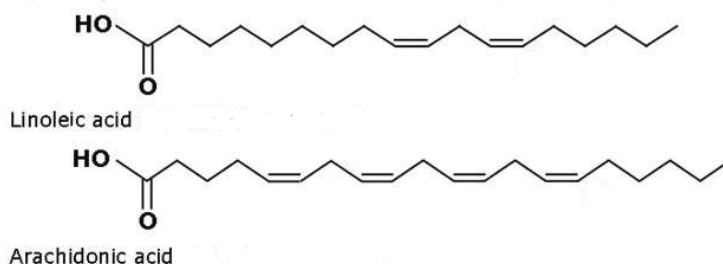


Figure 3. *n*-6 linoleic and arachidonic polyunsaturated fatty acids.

Omega-6 FA was once considered pivotal in lowering cholesterol levels and therefore a good option to avoid CVD. Nevertheless, data on the effects of omega-6 health effects is changing this perspective. Nowadays, the availability of methods to produce vegetable oils and their use in lowering cholesterol concentration led to an increase in both fat content in the diet and the greater increase in vegetable oils rich in omega-6 FA, along with other reasons, such the transition in consumption from wild to domesticated livestock animals (17).

This increase in omega-6 intake caused an imbalance in omega-6 : omega-3 fatty acids ratio, resulting in health consequences. The diet rich in omega-6 FA shifts the physiological state to one that is prothrombotic and proaggregatory, with elevation in blood viscosity, vasospasm, and vasoconstriction and decreasing bleeding time. In the same way, this pattern of consumption is related to cancer incidence, obesity, diabetes and metabolic syndrome and risk for CVD (18).

1.3.2 The *n*-3 polyunsaturated fattyacids

The *n*-3 PUFA α -linolenic acid (ALA) is found in most plants oils (soybean, canola, flax seed, and soy, amongst others), nuts, and some animal fats. In the same way as in *n*-6 PUFA linoleic acid, ALA also is essential, hence, cannot be synthesized in humans and must be obtained through diet. The *n*-3 PUFAs with chain length of 20 or more carbons, such as eicosapentaenoic acid (EPA; 20:5 n -3), docosapentaenoic acid (DPA; 22:5 n -3) and docosahexaenoic acid (DHA; 22:6 n -3) can be synthesized in human organism deriving of ALA through desaturases and chain-elongation process (4). Even though these *n*-3 PUFA are not essential, their metabolic pathway to the synthesis appears not to be very efficient in many humans (19). Figure 4 shows the structure of some *n*-3 PUFAs.

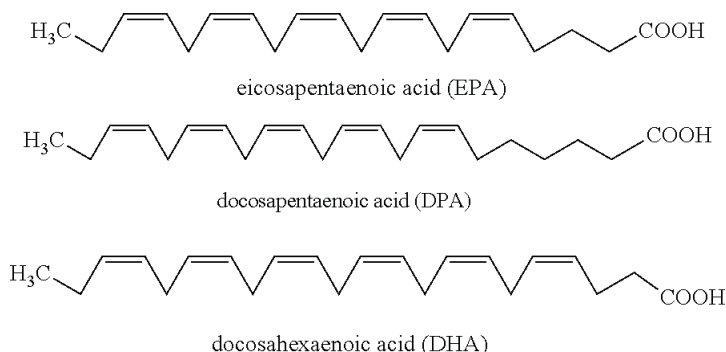


Figure 4. EPA, DPA and DHA *n*-3 PUFAs structure

EPA, DPA and DHA are found in significant quantities in fish and other seafood, and so, are collected referred as marine *n*-3 fatty acids (20). In the opposite direction of *n*-6 PUFAs, the intake of *n*-3 PUFAs are associated with overall health improvements. Benefits of the increased intake of *n*-3 marine food and/or supplements are shown in diminished risk of CVD, and used successfully in some studies in the treatment of rheumatoid arthritis (RA), inflammatory bowel disease (IBD) and psoriasis (21).

1.4 *Triacylglycerol*

Triacylglycerols (TAG) contain full substitution of all three hydroxyl groups of the

glycerol molecule with ester linked acyl residues (1). The general structure of TAG are presented in Figure 5. TAG are the main constituent of vegetable oils and food lipids (2, 3), representing the depot lipids for both plants, in seeds, and animals, in adipose tissue (1).

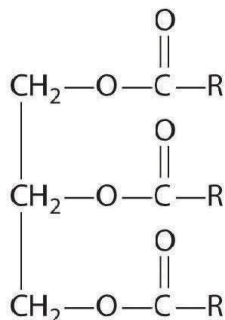


Figure 5. General structure of triacylglycerols

TAGs can be hydrolyzed either chemically or enzymatically, producing a mixture of diacylglycerols (DAGs), monoacylglycerols, free FA and glycerol (2). The formation of TAGs can act as an attenuator to DAGs signals and to protect cells from sudden increases in fluxes of FA and acyl-CoAs. It is believed that these molecules could act as potentially membrane-damaging and the incorporation into TAGs enables them to be converted to non-toxic compounds and to be safely stored instead (22).

One TAG is used as energy store, energy dense TAGs can free organisms temporally and spatially from the need of an immediate supply of energy, and this depot can be used when resources fail or when specific kinds of FA or lipid precursors are provided (23).

1.5 Phospholipids

Phospholipids (PLs) are structural lipids in foods and cell membranes, based on phosphatidic acids. In the same way as occur in TAG, the glycerol molecule has full substitutes for all three hydroxyl groups, nonetheless, only two of the three substitutes involve ester linked acyl residues (1, 2). Figure 6 presents the general structure of phospholipids.

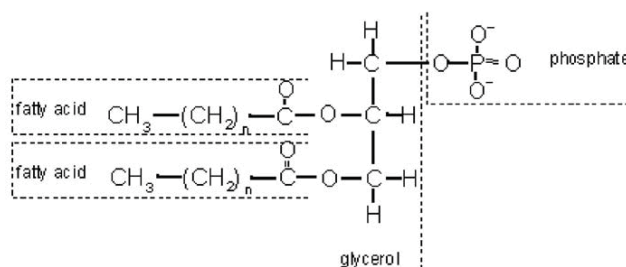


Figure 6. General structure of phospholipids

In glycerol PLs, the hydroxyl groups at the *sn*-1 and *sn*-2 positions of the glycerol are esterified with phosphoric acid. The second free hydroxyl group of the phosphate ester can react with other alcohols to form phosphatidylserine, phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine and phosphatidylinositol. Phosphatidylglycerol and diphosphatidylglycerol involves a second molecule of glycerol. Sphingomyelins consist of sphingosine bonded to one FA at the methyl function and one polar head group at the carboxyl function (24).

Regarding other lipids, PLs have a particular characteristic to be amphipathic, with a polar region (hydrophilic) and a nonpolar region (hydrophobic) (1). These characteristics provide the permeable barrier of the cell and intra-cellular organelles. PL are key in forming a membrane surface for biochemical reactions catalyzed by membrane bound proteins, in signal transduction in response to external or internal stimuli and as precursors for the synthesis of bioactive molecules (24).

2. Cholesterol

Sterols are minor constituents comprised in fat and oils in human diet, with sources both vegetal and animal, being the major portion of unsaponifiable fraction of most fats. The different types of sterols share identical ring structures and differ only in the side chain, which leads to significant changes in biological function (1). Cholesterol structure is presented in Figure 7.

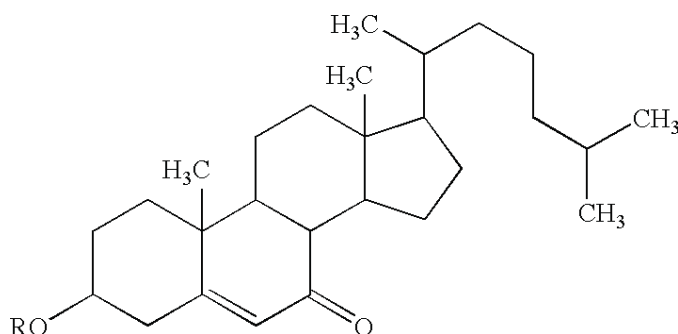


Figure 7. Cholesterol structure

Amongst the animal sterols, the main one is cholesterol, and is often considered a zoosterol, not being present in plants systems in any significant level. In plants, the normal value of 20 – 50 ppm is much lesser than reported in animal fats (up to 1,000 ppm), fish oils (up to 7,000 ppm), dairy fats (2,000 – 3,000 ppm) and egg yolks (12,500 ppm) (16). Despite being known for its role in atherosclerosis, cholesterol is an essential component of mammalian cell membranes, a precursor for steroid hormones and bile acids, and it is involved in various signaling pathways (1).

An adequate supply of cholesterol must be constantly insured to all cells in the organism. In contrast, cholesterol over accumulation may be toxic, therefore, the cholesterol homeostasis makes it one of the most controlled molecules inside the cell. Cholesterol can be achieved mainly by two ways: being synthesized *de novo* within the cell or supplied by an extracellular source (25).

There exists a strong correlation between cholesterol and CHD (26), with LDL-c being the primary target for current cardiovascular risk reduction strategies (27). So, dietary cholesterol intake has been limited in order to fill the goals to minimize cholesterol in blood (1).

Despite of the effort to reduce cholesterol intake, some new evidence showed that dietary cholesterol intake has only modest effects on serum total cholesterol or LDL-c levels in general and predisposed (presence of **s4** allele in the apolipoprotein E (APOE) gene) population (28) shedding doubt in how could dietary cholesterol impact in serum cholesterol and then, CHD.

3. Lipoproteins

The water insolubility of lipids is an impossibility for their transportation in blood. Consecutively, they need to be combined with proteins to circulate in the organism. Aggregates of hydrophobic molecules (tryglicerols and cholesteryl ester, particularly) are stabilized with a coat of amphipatic compounds: phospholipids, unesterified cholesterol and proteins, resulting in lipoproteins. There are several types of lipoproteins that differs on chemical composition, physical properties and metabolic functions, but their role is to transport lipids to one tissue to another. Lipoproteins can distinguish themselves according to the ratio of lipid to protein within the particle, leading to different densities, which prospect different functions (11).

Ultracentrifugation separates lipoproteins in plasma into five main classes: chylomicrons, Very-Low Density Lipoproteins (VLDL-c), Intermediate Density Lipoproteins (IDL-c), Low Density Lipoproteins (LDL-c) and High Density Lipoproteins (HDL-c). As density of the particle increases, particle size decreases from chylomicrons to HDL-c (29).

3.1 Chylomicrons and Very Low Density Lipoproteins

Chylomicrons primary function is to transport lipids of exogenous (dietary) origin. The principal transported lipid by chylomicrons is TAG, once is the main dietary fat. Like chylomicrons, VLDL-c particles contain predominantly TAGs and their function is to transport them of endogenous origin, synthesized in liver (11).

3.2 Low Density Lipoproteins

The LDL-c particles are the major transporters of cholesterol in plasma of human beings. They derives from VLDL-c particles in plasma by a series of degradative steps that remove TAGs, resulting in a series of particles with lower proportion of TAG and richer in cholesterol, phospholipids and protein. The IDL-c particles are present as well in relatively low concentration (11). Although these molecules are essential to organism balance, the LDL-c excess is one of the most important risk factors for the development of cardiovascular disease (30).

3.3 High Density Lipoproteins

There are many types of HDL-c particles. It is estimated that there are 10-20 times as many HDL-c particles types in the circulation as all other lipoproteins combined. HDL-c acts as an atheroprotection, protecting against CVD. Nonetheless, these particles have another biological activities that includes antioxidant, anti-inflammatory, anti-infectious and vasodilatory actions (31).

Even though lipids have been studied for a long time, recent data still are discovering new attributes to old molecules. Regarding the long known structures, not much has changed. However, in terms of what was expected to promote or prejudice health, the truth is changing daily. In this way, there are so much more that common knowledge have not achieved yet and gaps are to be filled for future research.

REFERENCES

1. Chemical, Biological, and Functional Aspects of Food Lipids. 2 ed. Sikorski ZE, editor. Boca Raton: CRC Press; 2011. 500 p.
2. Frankel EN. Lipid oxidation. 2 ed. Philadelphia: Woodhead Publishing; 2005. 487 p.
3. Gunstone FD. The Chemistry of Oils and Fats: Sources, Composition, Properties and Uses. Boca Raton: CRC Press; 2004. 288 p.
4. Fatty Acids: Chemistry, Synthesis, and Applications. London: Academic Press; 2017. 617 p.
5. Keys A. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Harvard University Press. 1980.
6. Calder PC. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2015;XX(X):15.
7. Michas G, Micha R, Zampelas A. Dietary fats and cardiovascular disease: Putting together the pieces of a complicated puzzle. Atherosclerosis. 2014;234:8.
8. Leamy AK, Egnatchik RA, Young JD. Molecular mechanisms and the role of saturated fatty acids in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. Progress in Lipid Research. 2013;52(1):9.
9. Rocha D, Caldas A, Oliveira L, Bressan J, Hermsdorff H. Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response. Atherosclerosis. 2016;244:4.
10. Forouhi DNG, Koulman A, Sharp SJ, Imamura F, Kröger J, Schulze MB, et al. Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study. The Lancet. 2014;2(10):8.
11. Gurr, MI, Harwood; JL, Frayn KN. Lipid Biochemistry: An introduction. 5 ed. Oxford: Blackwell Science; 2002. 320 p.
12. Hu F, Walter C. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. JAMA. 2002;20:9.
13. PM K-E. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. Circulation. 1999;100(11):5.
14. Li Z, Zhang Y, Su D, Lv X, Wang M, Ding D, et al. The opposite associations of long-chain versus very long-chain monounsaturated fatty acids with mortality among patients with coronary artery disease. Heart. 2014;100:8.
15. Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Lipids in Health and Disease 2014;13(154):15.

16. The Lipid Handbook with CD-ROM. 3 ed. Boca Raton: CRC Press; 2007. 791 p.
17. Fatty Acids: Physiological and Behavioral Functions. New Jersey: Springer Science+Business Media New York; 2001.
18. Simopoulos AP. An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. *Nutrients*. 2016;8(3):17.
19. Burdge GC, Calder PC. Dietary α -linolenic acid and health-related outcomes: a metabolic perspective. *Nutrition Research Reviews*. 2006;19:26.
20. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2015;1851(4):15.
21. Calder PC. Very long chain omega-3 (n-3) fatty acids and human health. *European Journal of Lipid Science and Technology*. 2014;116(10):20.
22. Coleman RA, Lee DP. Enzymes of triacylglycerol synthesis and their regulation. *Progress in Lipid Research* 2004;43:42.
23. Han X. Neurolipidomics: challenges and developments. *Frontiers in Bioscience*. 2007;12:14.
24. Phospholipid technology and applications. Philadelphia: Woodhead Publishing; 2008. 201 p.
25. Pani A, Dessi S. Cell Growth and Cholesterol Esters. Georgetown: Landes Bioscience; 2003. 137 p.
26. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. II. Coronary Heart Disease in the Framingham Study. *International Journal of Epidemiology*. 2015;44(6):13.
27. Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, Dodge RC, Crosby JR, Jiang J, et al. Small Dense Low-Density Lipoprotein-Cholesterol Concentrations Predict Risk for Coronary Heart Disease The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;114(1):4.
28. Virtanen JK, Mursu J, Virtanen HE, Fogelholm M, Salonen JT, Koskinen TT, et al. Associations of egg and cholesterol intakes with carotid intima-media thickness and risk of incident coronary artery disease according to apolipoprotein E phenotype in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2016;103:6.
29. Handbook of Lipoprotein Testing. 2nd ed. Washington: AACC Press; 2000. 789 p.
30. Mauger J-F, Lichtenstein AH, Ausman LM, Jalbert SM, Jauhiainen M, Christian Ehnholm, et al. Effect of different forms of dietary hydrogenated fats on LDL particle size. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2003;78:5.
31. Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends in Molecular Medicine*. 2011;17(10):9.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como conclusão, podemos destacar que ratos submetidos à dieta contendo como única fonte lipídica, o óleo de linhaça (LO), apresentam menor ganho de peso corporal, gordura visceral, peso do fígado e AST, quando comparados aos animais submetidos à dieta com gordura animal (CG) e com óleo de gergelim (SO). Na avaliação histológica, a esteatose hepática é menor nos ratos alimentados com LO. Ainda, estes animais apresentam menores níveis circulantes da interleucina pró inflamatória IL-6 e níveis mais elevados da interleucina anti-inflamatória IL-10. A adição do óleo de linhaça em conjunto com o óleo de gergelim (SLO), tem efeitos similares na maior parte dos parâmetros analisados, destoando apenas em um dos escores histopatológicos. LO e SLO são eficazes na modulação de processos inflamatórios e esteatose hepática. Estes benefícios podem ser explicados pela presença de maior quantidade de ácidos graxos ômega-3, especialmente ALA, no óleo de linhaça, e na redução da razão dos ácidos graxos n-6/n-3.

Comprovados os efeitos biológicos dos produtos estudados no metabolismo dos animais, acredita-se no potencial funcional destes na saúde da população humana, por suplementação ou enriquecimento de alimentos. O trabalho fornece subsídios para introdução do óleo de linhaça como coadjuvante na prevenção e no controle de desordens metabólicas crônicas. No entanto, ainda é preciso precaução ao extrapolar os dados para humanos, e assim, novos estudos são indicados para confirmação dos resultados obtidos.

ANEXO A - CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA EM USO DE ANIMAIS (CEUA) – UFMS



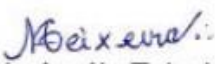
Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA/UFMS



C E R T I F I C A D O

Certificamos que o projeto intitulado "Sementes de gergelim e linhaça na dieta de ratos Wistar: efeito do óleo nos lipídios e séricos e impacto na microbiota e vilosidade intestinal", Protocolo nº 681/2015 sob a responsabilidade de **Rita de Cássia Avellaneda Guimarães** - que envolve a utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata, para fins de pesquisa científica – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS/CEUA da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul/UFMS, em reunião ordinária do dia 26 de maio de 2015.

Vigência do Projeto	01/10/2015 a 06/12/2015
Espécie/Linhagem ou Raça	<i>Rattus norvegicus</i> / Wistar
Números de Animais	56
Peso/Idade	21 dias
Sexo	Macho
Origem (fornecedor)	Biotério Central/CCBS/UFMS


Maria Araújo Teixeira

Coordenadora da CEUA/UFMS
Campo Grande, 27 de maio de 2015.