



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOQUÍMICA

DEISE JAQUELINE STRÖHER

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM DIFERENTES ÓLEOS VEGETAIS SOBRE
PARÂMETROS METABÓLICOS, INFLAMATÓRIOS E DE ESTRESSE OXIDATIVO
DE RATOS ALIMENTADOS COM UMA DIETA RICA EM GORDURA**

**Uruguiana
2019**

DEISE JAQUELINE STRÖHER

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM DIFERENTES ÓLEOS VEGETAIS SOBRE
PARÂMETROS METABÓLICOS, INFLAMATÓRIOS E DE ESTRESSE OXIDATIVO
DE RATOS ALIMENTADOS COM UMA DIETA RICA EM GORDURA**

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação
Stricto Sensu em Bioquímica da Universidade Federal
do Pampa, como requisito parcial para obtenção do
Título de Doutora em Bioquímica.

Orientadora: Prof^a. Dra^a. Vanusa Manfredini

Coorientadora: Prof^a. Dra^a. Jacqueline da Costa
Escobar Piccoli

**Uruguaiana
2019**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos
pelo(a) autor(a) através do Módulo de Biblioteca do
Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais).

S919e Ströher, Deise Jaqueline

Efeito da suplementação com diferentes óleos vegetais sobre parâmetros metabólicos, inflamatórios e de estresse oxidativo de ratos alimentados com uma dieta rica em gordura / Deise Jaqueline Ströher. 58 p.

Tese(Doutorado)-- Universidade Federal do Pampa,
DOUTORADO EM BIOQUÍMICA, 2019.

"Orientação: Vanusa Manfredini".

1. dieta rica em gordura. 2. obesidade. 3. óleos vegetais. 4. ácidos graxos. 5. tecido adiposo. I.
Título.

DEISE JAQUELINE STRÖHER

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM DIFERENTES ÓLEOS VEGETAIS SOBRE
PARÂMETROS METABÓLICOS, INFLAMATÓRIOS E DE ESTRESSE OXIDATIVO
DE RATOS ALIMENTADOS COM UMA DIETA RICA EM GORDURA**

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação
Stricto Sensu em Bioquímica da Universidade Federal
do Pampa, como requisito parcial para obtenção do
Título de Doutora em Bioquímica.

Área de concentração: Bioprospecção Molecular

Tese defendida e aprovada em: 28 de novembro de 2019.

Banca examinadora:



Profª. Drª. Vanusa Manfredini
Orientadora
(UNIPAMPA)



Profª. Draª. Alethéa Gatto Barschak
(UFCSPA)



Profª. Draª. Cheila Denise Ottonelli Stopiglia
(UNIPAMPA)



Profª. Draª. Francieli Weber Santos Cibin
(UNIPAMPA)



Profª. Draª. Marina Prigol
(UNIPAMPA)

AGRADECIMENTO

Agradeço a Deus e a Nossa Senhora Aparecida, pela saúde, sabedoria e pela presença constante em minha vida.

À minha família, escrevo esse agradecimento com os olhos marejados. Aos meus pais Pedro e Teresinha quero dedicar minha mais profunda gratidão. Eles que, por muitas vezes, abdicaram de seus sonhos para eu pudesse realizar os meus. Obrigada por todo o carinho, amor e principalmente pelo apoio nessa caminhada. Agradeço imensamente por nunca deixarem que eu desistisse dos meus sonhos. Aos meus irmãos Douglas e Débora, obrigada por estarem sempre torcendo por mim, amo vocês.

Ao meu marido, Marcos Raul, por estar ao meu lado durante toda a trajetória da pós-graduação. Obrigada pelo apoio e compreensão.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Vanusa Manfredini pela oportunidade, confiança e amizade, durante todos esses anos. Muito obrigada por tudo!

À minha coorientadora, Prof^a. Dr^a. Jacqueline Piccoli, por aceitar essa coorientação, por toda a contribuição científica que enriqueceu este trabalho, pelo ombro amigo em todos os momentos em que precisei. Obrigada por tudo!

Ao grupo GESTOX (Micaela Federizzi, Patrícia Martinez, Elizandra Schmitt, Laura Smolski, Fernanda Reppetto, Fernandez Garcia), por toda a ajuda durante a realização dos experimentos, pelos momentos de descontração, pelo carinho e amizade. Lembrarei com muito carinho de todos vocês. Obrigada!

Às colegas Patrícia Maurer e Márcia Cattelan pela ajuda nas análises bioquímicas.

Ao Prof. Dr. Paulo Bayard por abrir as portas do Laboratório BioRep (UFSM) para a realização das análises de Biologia Molecular. Obrigada por toda a ajuda e as valiosas considerações no artigo.

À Kalyne Bertolin, pelo auxílio nas análises de Biologia Molecular, pelo acolhimento, carinho e amizade. Agradeço também a Daniele Missio e ao demais integrantes do BioRep que contribuíram na realização dos experimentos. Muito obrigada!

Ao Prof. Dr. Eliseu Rodrigues (UFRGS) e a técnica de laboratório Andressa Diprat pelo auxílio na análise dos óleos vegetais.

Ao Laboratório de Análise de Metabólitos do Serviço de Genética do HCPA pela disponibilidade na análise das enzimas antioxidantes.

Ao técnico de laboratório Antônio Carlos Galarça Guimarães pelo auxílio na confecção das lâminas histológicas.

À UNIPAMPA e ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica pela oportunidade.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudos.

Aos professores membros da defesa da presente tese, pela disponibilidade em avaliar e colaborar com considerações e sugestões.

A todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para a realização desta tese meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

Tese de Doutorado

Programa de Pós-Graduação em Bioquímica

Universidade Federal do Pampa

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM DIFERENTES ÓLEOS VEGETAIS SOBRE PARÂMETROS METABÓLICOS, INFLAMATÓRIOS E DE ESTRESSE OXIDATIVO DE RATOS ALIMENTADOS COM UMA DIETA RICA EM GORDURA

Autora: Deise Jaqueline Ströher

Orientadora: Prof^a. Dra^a. Vanusa Manfredini

Coorientadora: Prof^a. Dra^a. Jacqueline da Costa Escobar Piccoli

Data e Local da Defesa: Uruguiana, 28 de novembro de 2019

A obesidade está associada a um estado de inflamação crônica e é uma condição subjacente para doenças inflamatórias e metabólicas. A gordura da dieta desempenha um papel importante na obesidade e, quando em excesso, está ligada ao desenvolvimento de vários problemas de saúde crônicos. Por outro lado, o consumo de óleos vegetais tornou-se comum para fins de perda de peso e é uma estratégia recente para ajudar a controlar os fatores de risco de doenças em indivíduos com sobrepeso e obesidade. Neste contexto, o presente estudo avaliou os efeitos da suplementação com óleos vegetais de diferentes composições de ácidos graxos sobre parâmetros metabólicos, inflamatórios e de estresse oxidativo em ratos alimentados com uma dieta rica em gordura. Para tal, ratos foram divididos em dois grupos: alimentados com dieta normal e alimentados com dieta rica em gordura, durante 12 semanas. Após esse período, os animais foram divididos nos grupos experimentais, da seguinte forma: Dieta rica em gordura (DRG); Dieta rica em gordura + óleo de coco virgem (DRG + OCV). Para o segundo estudo, os animais foram divididos nos grupos experimentais: Dieta normal + óleo de cártamo (DN + OCAR); Dieta rica em gordura + óleo de cártamo (DRG + OCAR); Dieta normal + óleo de chia (DN + OCHI); Dieta rica em gordura + óleo de chia (DRG + OCHI). O grupo DRG foi suplementado com solução salina e os demais grupos foram suplementados com os óleos vegetais (2 mL/kg/dia), via oral, durante 30 dias. Após o período de suplementação, os animais

foram eutanasiados e o sangue, aorta, fígado, tecido adiposo foram removidos para análises bioquímicas, moleculares e histológicas. Os resultados do primeiro estudo mostram que o grupo suplementado com óleo de coco (DRG + OCV) induziu ganho de peso, aumento nos níveis de colesterol LDL e deposição de gordura no fígado. Além disso, a hipertrofia adipocitária observada no grupo DRG + OCV, foi associado à expressão elevada de TNF- α no tecido adiposo. No segundo estudo, a suplementação com óleo de chia (DRG + OCHI) aumentou o consumo da dieta, ganho de peso, colesterol total e LDL, e a expressão gênica de TNF- α no tecido adiposo comparado ao grupo suplementado com óleo de cártamo (DRG + OCAR). Por outro lado, a suplementação com óleo de cártamo (DRG + OCAR) provocou acúmulo de gordura hepática. Assim, os resultados deste estudo demonstraram que a dieta rica em gordura induziu importantes alterações no metabolismo dos animais e a suplementação com óleos vegetais de diferentes composições de ácidos graxos resultou em efeitos metabólicos distintos.

Palavras-Chave: dieta rica em gordura, obesidade, óleos vegetais, ácidos graxos, tecido adiposo, estresse oxidativo.

ABSTRACT

Doctoral Thesis

Postgraduate Program in Biochemistry

Federal University of Pampa

EFFECT OF SUPPLEMENTATION WITH DIFFERENT VEGETABLE OILS ON METABOLIC, INFLAMMATORY AND OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN HIGH-FAT DIET FED RATS

Author: Deise Jaqueline Ströher

Advisor: Prof^a. Dra^a. Vanusa Manfredini

Coadvisor: Prof^a. Dra^a. Jacqueline da Costa Escobar Piccoli

Date and Place: Uruguaiana, November 28, 2019

Obesity is associated with a state of chronic inflammation and is an underlying condition for inflammatory and metabolic diseases. Dietary fat plays a major role in obesity and, when in excess, is linked with the development of several chronic health problems. In the other hand, consumption of vegetable oils has become common for weight loss purposes, and is a recent strategy to help control disease risk factors in overweight and obese individuals. In this context, the present study evaluated the effects of supplementation with vegetable oils of different fatty acid compositions on metabolic, inflammatory and oxidative stress parameters in rats fed a high-fat diet. For this, rats were divided into two groups: fed normal diet and fed high-fat diet for 12 weeks. After this period, the animals were divided into experimental groups as follows: High-fat diet (HFD); High-fat diet + virgin coconut oil (HFD + VCO). For the second study, the animals were divided into the experimental groups: Normal diet + safflower oil (NMD + SO); High-fat diet + safflower oil (HFD + SO); Normal diet + chia oil (NMD + CO); High-fat diet + chia oil (HFD + CO). The HFD group was supplemented with saline and the other groups were supplemented with vegetable oils (2 mL/kg/day) by gavage for 30 days. After the supplementation period, the animals were euthanized and the blood, aorta, liver, and adipose tissue were removed for biochemical, molecular and histological analysis. The results of the first study show that the coconut oil supplemented group (HFD + VCO) induced weight gain, increased LDL-cholesterol

levels and liver fat deposition. In addition, adipocyte hypertrophy observed in the HFD + VCO group was associated with elevated TNF- α expression in adipose tissue. In the second study, chia oil supplementation (HFD + CO) increased dietary intake, weight gain, total cholesterol, and LDL, and TNF- α gene expression in adipose tissue compared to the safflower oil supplemented group (HFD + SO). On the other hand, supplementation with safflower oil (HFD + SO) caused liver fat accumulation. Thus, the results of this study demonstrated that the high-fat diet induced significant changes in animal metabolism and supplementation with vegetable oils of different fatty acid compositions resulted in distinct metabolic effects.

Keywords: high-fat diet, obesity, vegetable oils, fatty acids, adipose tissue, oxidative stress.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Tecido adiposo branco e as complicações metabólicas da obesidade.....	20
Figura 2 – Principais fatores geradores de estresse oxidativo na obesidade.....	23
Figura 3 – Principais componentes dos óleos vegetais.....	25
Figura 4 - Composição geral dos óleos vegetais.....	25
Figura 5 - <i>Carthamus tinctorius</i> L. (cártamo).....	26
Figura 6 - Estrutura do ácido linoleico.....	27
Figura 7 - <i>Salvia hispanica</i> L. (chia).....	28
Figura 8 - Estrutura do ácido α -linolênico (ALA).....	29
Figura 9 - Estrutura do ácido láurico.....	31

ARTIGO

Figure 1 - Effects of high-fat diet (HFD) consumption and virgin coconut oil (VCO) supplementation on liver weight, total liver fat, hepatic lipid profile and hepatic oxidative damage.....	68
Figure 2 - Effects of high-fat diet (HFD) consumption and virgin coconut oil (VCO) supplementation on biomarkers of plasma oxidative damage.....	69
Figure 3 - Photomicrographs of histological sections of livers (Panels A and B) and aorta (Panels C and D) from rats fed a high-fat diet (HFD) without or with virgin coconut oil (VCO) supplementation, respectively.....	70

Figure 4 - Effects of high-fat diet (HFD) consumption and virgin coconut oil (VCO) supplementation on area of adipocytes in retroperitoneal and epididymal adipose tissues.....71

Figure 5 - Analysis of Adiponectin, Leptin and TNF- α mRNA expression in adipose tissues of rats fed with high-fat diet (HFD) or HFD + virgin coconut oil (VCO) supplementation.....72

MANUSCRITO

Figure 1 - Biochemical parameters in high-fat diet fed rats supplemented with different PUFA-rich oils82

Figure 2 - Liver weight, total liver fat, hepatic lipid profile and hepatic oxidative damage in high-fat diet fed rats supplemented with different PUFA-rich oils84

Figure 3 - Biomarkers of oxidative damage and antioxidant defenses in high-fat diet fed rats supplemented with different PUFA-rich oils85

Figure 4 - Photomicrographs of histological sections of livers of rats fed with or without a high-fat diet and supplemented with different PUFA-rich oils86

Figure 5 - Analysis of Adiponectin, Leptin and TNF- α mRNA expression in adipose tissues of the high-fat diet fed rats supplemented with different PUFA-rich oils87

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

Table 1 – Profile of fatty acids methyl esters of the virgin coconut oil (VCO).....65

Table 2 – Genes tested by quantitative real-time RT-PCR analysis and used forward and reverse primers.....66

Table 3 - Effects of high-fat diet (HFD) consumption and virgin coconut oil (VCO) supplementation on weight gain, food intake, and biochemical parameters.....67

MANUSCRITO

Table 1 – Profile of fatty acids methyl esters of the safflower and chia oils.....76

Table 2 – Genes tested by quantitative real-time RT-PCR analysis and used forward and reverse primers.....80

Table 3 - Body weight gain and food consumption in high-fat diet fed rats supplemented with different PUFA vegetable oils.....81

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica

AGPI – ácidos graxos poli-insaturados

AGS – ácidos graxos saturados

AHA - American Heart Association

ALA – ácido α -linolênico

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATP – adenosina trifosfato

CAT – catalase

DCV – doença cardiovascular

DHANG - doença hepática gordurosa não alcoólica

ERN – espécies reativas de nitrogênio

ERO – espécies reativas de oxigênio

GPx - glutathione peroxidase

GSH - glutathione reduzida

IL-6 – interleucina-6

IMC – índice de massa corporal

LDL – lipoproteína de baixa densidade

MCP-1 - proteína quimiotática de macrófago do tipo 1

OCV – óleo de coco virgem

OMS – Organização Mundial da Saúde

RL – radicais livres

SBEM - Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

SOD - superóxido dismutase

TAB – tecido adiposo branco

TAG - triacilglicerol

TAM – tecido adiposo marrom

TCM – triglicerídeo de cadeia média

TNF- α - tumor necrosis factor alpha

ARTIGO

ALT - alanine aminotransferase
ANOVA - analysis of variance
AST - aspartate aminotransferase
CAT – catalase
CVD - cardiovascular disease
DNA - deoxyribonucleic acid
FAME – fatty acid methyl esters
GAPDH - glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
GPx - glutathione peroxidase
IMT - intima-media thickness
LDL - low-density lipoprotein
MCFA - medium-chain fatty acids
qRT-PCR - real time quantitative polymerase chain reaction
ROS - reactive oxygen species
SFA - saturated fatty acids
SOD - superoxide dismutase
TBARS - thiobarbituric acid reactive species
TNF- α - tumor necrosis factor alpha
VCO - virgin coconut oil

MANUSCRITO

ALT - alanine aminotransferase
ANOVA - analysis of variance
AST - aspartate aminotransferase
CAT – catalase
DNA - deoxyribonucleic acid
FAME – fatty acid methyl esters
GAPDH - glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
GPx - glutathione peroxidase
HDL – high-density lipoprotein
LDL - low-density lipoprotein

PUFA – polyunsaturated fatty acid

qRT-PCR - real time quantitative polymerase chain reaction

SOD - superoxide dismutase

TBARS - thiobarbituric acid reactive species

TNF- α - tumor necrosis factor alpha

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 CONCEITOS GERAIS E REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Obesidade: aspectos gerais	16
2.2 Obesidade e tecido adiposo	17
2.2.1 Aspectos fisiológicos e funcionais do tecido adiposo	17
2.2.2 Inflamação do tecido adiposo na obesidade	18
2.3 Estresse oxidativo na obesidade	20
2.4 Óleos vegetais	24
2.4.1 Óleo de cártamo	26
2.4.2 Óleo de chia	27
2.4.3 Óleo de coco	29
3 OBJETIVOS	33
3.1 Objetivo Geral	33
3.2 Objetivos Específicos	33
4 ARTIGO	34
5 MANUSCRITO	36
6 CONCLUSÕES	38
PERSPECTIVAS	401
REFERÊNCIAS	42
ANEXOS	53

APRESENTAÇÃO

A presente tese foi dividida em três partes principais.

A **Parte I** compreende a **INTRODUÇÃO, REFERENCIAL TEÓRICO e OBJETIVOS**.

As seções, **MATERIAL E MÉTODOS, RESULTADOS, DISCUSSÃO** e respectivas **REFERÊNCIAS** estão apresentadas sob a forma de artigo e manuscrito, compõem a **Parte II** deste trabalho e representam a íntegra deste estudo.

CONCLUSÕES, PERSPECTIVAS e REFERÊNCIAS encontram-se na **Parte III**, sendo apresentadas no item referências somente as citações utilizadas nas **Partes I e III** desta tese.

PARTE I

1 INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida e as mudanças dos hábitos alimentares da população tem levado à incidência cada vez maior de doenças crônicas, como, hipertensão, dislipidemias, doenças cardiovasculares (DCV), diabetes, câncer e obesidade (GORTMAKER et al., 2011; SWINBURN et al., 2011).

A obesidade é considerada o maior problema de saúde pública do mundo e é caracterizada pelo acúmulo ectópico de gordura nos tecidos não adiposos, levando ao estresse oxidativo e à inflamação crônica. Diversos fatores contribuem para o sobrepeso e a obesidade, mas a dieta ainda é a mais importante para o desenvolvimento dessa condição. Estudos tem evidenciado uma relação estreita entre dietas ricas em gordura com alterações metabólicas relacionadas à obesidade (DEOL et al., 2015).

O tecido adiposo desempenha um papel central na regulação do metabolismo do corpo, na homeostase da glicose e na mobilização lipídica, através da secreção de uma variedade de adipocinas, incluindo adiponectina, leptina, TNF- α , IL-6 e resistina. A disfunção do tecido adiposo pode resultar em distúrbios metabólicos relacionados à obesidade (GARG, 2006; LAGO et al., 2009; LUO; LIU, 2016). Essas complicações frequentemente agrupadas sob o termo síndrome metabólica estão associadas à deposição ectópica de lipídios em tecidos como pâncreas, rim, fígado e coração (CHARRADI et al., 2011). As estratégias mais usadas para o tratamento da obesidade e doenças secundárias são dietas com baixo teor de gordura, atividade física e farmacoterapia. No entanto, a farmacoterapia está frequentemente associada a efeitos adversos (KANG; PARK, 2012; MAKRIS; FOSTER, 2011; POLONSKY; KLEIN, 2008).

Nos últimos anos, tem havido um interesse crescente no uso de alimentos funcionais, tanto pela indústria de alimentos quanto pela população. Dentre eles, os óleos vegetais funcionais, como o óleo de coco, tem tido destaque, em virtude da diversidade de compostos bioativos presente nos óleos, bem como a diversidade de efeitos benéficos atribuída a eles. No entanto, apesar dos efeitos benéficos associados ao uso de óleos vegetais como suplementos alimentares, estudos tem relacionado o consumo de uma dieta rica em ácidos graxos saturados (AGS) com o

risco aumentado de DCV, diabetes e elevação do colesterol sérico e lipoproteína de baixa densidade (LDL). Além disso, recentemente importantes órgãos de saúde nacionais e internacionais se posicionaram a respeito da redução do consumo deste tipo de gordura na dieta, ou substituição desta pelos ácidos graxos mono e poli-insaturados (HOENSELAAR, 2012).

O consumo de óleos vegetais tem sido amplamente promovido pela mídia para perda de peso, melhora do perfil lipídico, além de outros importantes efeitos à saúde. No entanto, apesar de vários efeitos benéficos descritos associados ao consumo de óleos vegetais, a maioria dos estudos avaliou os efeitos desses óleos associados a uma dieta normal.

Considerando o consumo cada vez maior de óleos vegetais, os efeitos negativos de uma dieta rica em gordura e as recentes recomendações sobre o consumo de ácidos graxos, o objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos da suplementação com óleos vegetais de diferentes composições de ácidos graxos sobre parâmetros metabólicos, inflamatórios e de estresse oxidativo em ratos alimentados com uma dieta rica em gordura.

2 CONCEITOS GERAIS E REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Obesidade: aspectos gerais

A obesidade é uma doença crônica de origem multifatorial, caracterizada por acúmulo excessivo e anormal de gordura resultante de uma interação complexa entre fatores sociais, comportamentais, culturais, ambientais, metabólicos e genéticos (CHOOI; DING; MAGKOS, 2018; FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011). A Organização Mundial de Saúde (OMS) aponta a obesidade como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, com tendências epidemiológicas crescentes. A projeção é que, até 2025, cerca de 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso; e mais de 700 milhões, obesos. A nível mundial, a prevalência de obesidade é maior em mulheres do que em homens, em todos os níveis sociodemográficos (AFSHIN et al., 2017). No Brasil, essa estimativa é preocupante, uma vez que a prevalência também tem sido crescente e predomina entre as mulheres (OLIVEIRA-DE-LIRA et al., 2018).

Sobrepeso e obesidade são definidos pelo índice de massa corporal (IMC), com base na proporção do peso de uma pessoa em quilogramas, dividido pela altura em metros quadrados. De acordo com a classificação da OMS, um IMC entre 25 e 29,9 é classificado como excesso de peso, e um IMC igual ou superior a 30 indica obesidade (WHO, 2015).

As mudanças no estilo de vida e hábitos alimentares resultaram em um aumento no número de indivíduos obesos. O aumento da oferta, facilidade de acesso, baixo custo de alimentos altamente palatáveis e com grande densidade calórica, marketing de alimentos mais persuasivo e difundido, aliado ainda a um estilo de vida sedentário, foram identificados como os principais fatores da epidemia de obesidade (SWINBURN et al., 2011).

A obesidade e o sobrepeso aumentam o risco de desenvolvimento de várias alterações metabólicas (dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 e doença hepática gordurosa), doenças cardiovasculares (hipertensão, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral), doença de Alzheimer, depressão e alguns tipos de câncer. Além disso, evidências sugerem que a inflamação crônica no tecido adiposo pode ter um papel importante no desenvolvimento das disfunções metabólicas relacionadas à

obesidade (BLÜHER, 2019; LUMENG; SALTIEL, 2011; VAN GAAL; MERTENS; DE BLOCK, 2006; XU et al., 2003).

2.2 Obesidade e tecido adiposo

2.2.1 Aspectos fisiológicos e funcionais do tecido adiposo

O tecido adiposo é o principal local para armazenamento de excesso de energia e tem sido cada vez mais reconhecido pelo seu papel importante na regulação metabólica sistêmica. Além dos adipócitos, principal célula do tecido adiposo, o tecido adiposo é composto de pré-adipócitos, macrófagos, células endoteliais, fibroblastos e células do sistema imunológico (SETHI; VIDAL-PUIG, 2007).

De acordo com a sua composição e funções fisiológicas, o tecido adiposo divide-se em tecido adiposo marrom e branco. Morfologicamente, os adipócitos do tecido adiposo marrom (TAM) são constituídos de várias pequenas gotas de lipídios no citoplasma e o núcleo ocupa diferentes posições na célula. Além disso, o TAM é caracterizado pela grande quantidade de mitocôndrias e pela expressão da proteína mitocondrial desacopladora de tecido adiposo marrom (UCP-1). A UCP-1, quando ativada, desacopla a cadeia transportadora de elétrons destinados à produção de ATP, liberando energia química na forma de calor e a canalização de ácidos graxos para a β -oxidação (BARTELT; HEEREN, 2014). Os depósitos de TAM são abundantes em recém-nascidos e são praticamente ausentes ou em quantidades muito pequenas em humanos adultos (SANTHANAM et al., 2015; TAM; LECOULTRE; RAVUSSIN, 2012).

No tecido adiposo branco (TAB) as gotas de lipídeos acabam se fundindo em uma grande gota que ocupa a maior parte do adipócito, deslocando o restante do citoplasma e o núcleo para a periferia da célula. O TAB é o principal reservatório de triglicerídeos que são usados como fonte de energia. Além disso, possui intensa atividade metabólica, contribuindo para o controle da homeostase energética do organismo (MAURY; BRICHARD, 2010; SUGANAMI; TANAKA; OGAWA, 2012).

Recentemente, foi descoberto a existência de adipócitos bege que são células com fenótipo semelhante ao dos adipócitos marrons, com alto conteúdo mitocondrial. Esses adipócitos são residentes do TAB e podem comportar-se tanto como adipócitos brancos, estocando energia na forma de triglicerídeos, quanto como

adipócitos marrons, dissipando energia do metabolismo oxidativo como calor (CASTRO; OLIVEIRA; FESTUCCIA, 2017; WU et al., 2012).

Durante o balanço energético positivo, ou seja, quando a oferta de energia é abundante, os adipócitos sintetizam ácidos graxos (lipogênese) e os estocam na forma de triacilglicerol (TAG). Por outro lado, quando há déficit calórico, ocorre a mobilização dos estoques de TAG ou ácidos graxos (lipólise), de forma a garantir a homeostase energética (AHIMA; FLIER, 2000; HAUSMAN et al., 2001; MAURY; BRICHARD, 2010).

Durante muito tempo o TAB foi considerado apenas um órgão de armazenamento de energia, mas esse conceito foi revisto a partir da descoberta da leptina. Posteriormente, outras citocinas, hormônios, e peptídeos secretados por adipócitos, coletivamente denominados “adipocinas” também foram identificadas (RONDINONE, 2006) demonstrando o potencial endócrino deste tecido.

Além da leptina, o tecido adiposo é responsável pela secreção de várias adipocinas dentre elas, adiponectina, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), resistina, entre outros (FANTUZZI, 2005). A leptina e a adiponectina são consideradas as adipocinas primárias porque parecem ser produzidas principalmente por adipócitos, enquanto que TNF- α , IL-6, MCP-1 são expressos em adipócitos, bem como em macrófagos ativados e/ou outras células imunes (MOSCHEN; WIESER; TILG, 2012; SHOELSON; HERRERO; NAAZ, 2007).

Assim, o tecido adiposo é considerado um órgão multifuncional, pois além de atuar como depósito de energia, é também um órgão secretor complexo e ativo que envia e recebe sinais de outros órgãos e tecidos (cérebro, fígado e músculo), produzindo adipocinas que modulam uma variedade de processos fisiológicos como ingestão alimentar, metabolismo energético, pressão arterial, homeostase da glicose, sensibilidade à insulina, imunidade e inflamação (GOOSSENS, 2008; SHOELSON; HERRERO; NAAZ, 2007).

2.2.2 Inflamação do tecido adiposo na obesidade

Sobrepeso e obesidade estão associados à inflamação sistêmica de baixo grau que é caracterizada, basicamente, pela secreção anormal de adipocinas pelo tecido adiposo, níveis mais altos de ácidos graxos circulantes e pela ativação de várias vias

de sinalização pró-inflamatórias (FUENTES et al., 2013; GREEVENBROEK; SCHALKWIJK; STEHOUWER, 2013).

Na presença de um balanço energético positivo crônico, a sobrecarga lipídica no TAB pode torná-lo disfuncional, afetando vários componentes celulares. Os adipócitos aumentam em tamanho pelo acúmulo de lipídeos (hipertrofia) e em número (hiperplasia). Quando os adipócitos hipertróficos atingem o limite de expansão para armazenamento de nutrientes, os pré-adipócitos, recrutados do *pool* de células progenitoras, se diferenciam em adipócitos mais maduros que secretam adipocinas. Esses eventos resultam no fenótipo típico da obesidade, caracterizado por hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos (MACLEAN et al., 2015; RUTKOWSKI; STERN; SCHERER, 2015).

Com a hipertrofia dos adipócitos e a consequente expansão do tecido adiposo, ocorre uma compressão nos vasos sanguíneos, provocando um suprimento inadequado de oxigênio (hipóxia). Esse quadro induz um estresse do retículo endoplasmático que pode levar à morte celular dos adipócitos e estimular a quimiotaxia de macrófagos (WOOD et al., 2009).

A infiltração de macrófagos no TAB resulta do influxo de monócitos do sangue e é atraído principalmente pela proteína quimioatraente de monócitos do tipo 1 (MCP-1) (LUMENG; SALTIEL, 2011). Durante a obesidade, os macrófagos do tecido adiposo são fenotipicamente alterados, de macrófagos M2 anti-inflamatórios para macrófagos M1 pró-inflamatórios, que participam intensamente da secreção local de adipocinas e contribuem no processo inflamatório local e a consequente resistência insulínica relacionada à obesidade (GALIC; OAKHILL; STEINBERG, 2010; ROCHA; FOLCO, 2011) (Figura 1).

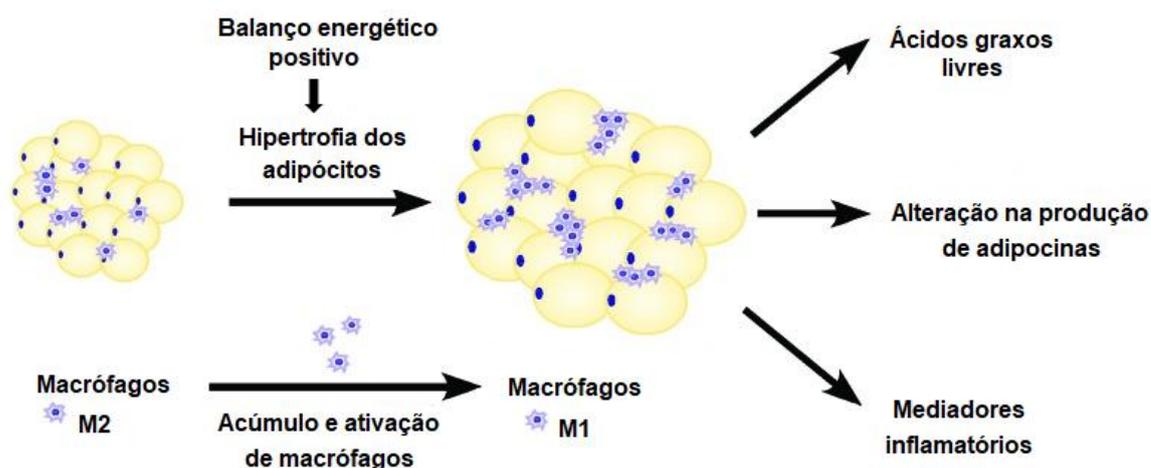
Após o processo de hipertrofia dos adipócitos e a consequente infiltração de macrófagos no tecido adiposo, ocorre um aumento na secreção de importantes mediadores inflamatórios como o TNF- α , IL-6, leptina, resistina e MCP-1, redução de fatores anti-inflamatórios, como a adiponectina (MOSCHEN; WIESER; TILG, 2012; SHOELSON; HERRERO; NAAZ, 2007). As principais adipocinas secretadas no TAB são a leptina e a adiponectina que exercem um papel importante na instalação, manutenção e, ou piora do estado pró-inflamatório da obesidade (FUENTES et al., 2013).

Esses eventos levam ao desenvolvimento de um quadro de inflamação crônica de baixo grau (GALIC; OAKHILL; STEINBERG, 2010). Na obesidade, essa inflamação

é persistente, e por esse motivo, se propaga para uma inflamação sistêmica que contribui para a progressão de alterações metabólicas associadas, tais como, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemias e aterosclerose (OUCHI et al., 2011; WILLIAMS, 2012).

Além disso, à medida que a capacidade de expansão desses adipócitos hipertrofiados fica saturada, o excesso de ácidos graxos livres que são liberados pelo tecido adiposo, favorecem o desenvolvimento da esteatose hepática não alcoólica, inflamação e lipotoxicidade. Essa deposição ectópica de gordura também contribui para gerar um ambiente inflamatório sistêmico (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011; GONZÁLEZ-MUNIESA et al., 2017).

Figura 1: Tecido adiposo branco e as complicações metabólicas da obesidade.



Fonte: adaptado de JACOBI; STANYA; LEE, 2012.

2.3 Estresse oxidativo na obesidade

O estresse oxidativo ocorre nas células como consequência de um desequilíbrio no sistema redox, devido ao excesso de radicais livres/espécies reativas, depleção de antioxidantes ou ambos. Os radicais livres (RL) são átomos ou moléculas com um ou mais elétrons desemparelhados em sua última camada. Esses radicais são fortemente instáveis e reativos que procuram estabilidade ligando o elétron não-pareado, doando (redutores) ou retirando (oxidantes) elétrons de moléculas próximas

como proteínas, lipídios e material genético (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007; REIS et al., 2008; YOUNG; WOODSIDE, 2001).

Em função da sua elevada reatividade, os RL podem reagir e formar uma série de espécies reativas, provenientes do metabolismo do oxigênio (Espécies Reativas de Oxigênio - ERO) e do nitrogênio (Espécies Reativas de Nitrogênio - ERN) (GUTTERIDGE; HALLIWELL, 2000; HALLIWELL, 1991). As principais ERO dividem-se em dois grupos, radicais (com um ou mais elétrons desemparelhados): hidroxila (OH^{\bullet}) superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$), peroxila (ROO^{\bullet}) e alcoxila (RO^{\bullet}); e não-radicaais: oxigênio (O_2), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e ácido hipocloroso (HClO). Dentre as ERN incluem-se o óxido nítrico (NO^{\bullet}), óxido nitroso (N_2O), ácido nitroso (HNO_2), nitritos (NO_2^-), nitratos (NO_3^-) e peroxinitritos (ONOO^-). As espécies não-radicaais não são RL, mas podem facilmente levar a formação destes (HALLIWELL, 2006).

As fontes de geração dessas moléculas podem ser endógenas e exógenas. As espécies reativas são produzidas continuamente pelas células como parte de seus processos metabólicos: na cadeia respiratória para a geração de energia em forma de ATP, na oxidação de ácidos graxos, reações do citocromo P450 e de células fagocíticas, como também em processos inflamatórios ou infecciosos. Fontes exógenas como tabaco, radiações, luz ultravioleta, solventes, alguns fármacos, dentre outros, também contribuem para a geração dessas espécies (ARUOMA, 1998; JEONG et al., 2012). Além disso, outro possível mecanismo de formação de espécies reativas é através da dieta. O consumo de dietas ricas em gordura pode alterar o metabolismo do oxigênio e gerar ERO (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011).

Em condições fisiológicas, as espécies reativas podem desempenhar um importante papel fisiológico na regulação da resposta imunológica, participando do processo fagocítico de defesa contra infecções e atuando como fatores de transcrição na sinalização intracelular, induzindo a apoptose (HALLIWELL, 1994). No entanto, o aumento na produção e/ou a redução na sua eliminação gera um desequilíbrio fisiológico que pode resultar em lesões oxidativas em macromoléculas e diversas estruturas celulares, como os lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. Isso ocorre devido à reatividade e a instabilidade química dos RL (elétron desemparelhado), que, na busca por equilíbrio, interagem com as estruturas celulares causando danos e alterando a funcionalidade de células, tecidos e órgãos (FERREIRA; MATSUBARA, 1997; FINKEL; HOLBROOK, 2000).

Para combater ou neutralizar os danos causados pela ação dos RL e outras espécies reativas, os organismos aeróbios desenvolveram um complexo sistema de defesas antioxidantes, que atuam intracelular e extracelularmente para manter o equilíbrio redox da célula. Diferentes mecanismos de ação estão envolvidos na manutenção do equilíbrio redox: sistemas de prevenção, impedindo a formação dos RL; sistemas varredores, que impedem a ação dos RL ou, ainda, através de sistemas de reparo que atuam favorecendo o reparo e a reconstituição das estruturas biológicas lesadas (CLARKSON; THOMPSON, 2000; KOURY; DONANGELO, 2003).

Os sistemas antioxidantes podem ser divididos em dois grupos: enzimáticos e não-enzimáticos. O sistema enzimático é a via primária de defesa antioxidante, sendo representado principalmente pelas enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD), glutathiona peroxidase (GPx) e a catalase (CAT) (GUTTERIDGE; HALLIWELL, 2000).

O sistema de defesa antioxidante não enzimático pode ter origem endógena ou ser obtido através da dieta. Os antioxidantes não enzimáticos endógenos são representados principalmente pela glutathiona reduzida (GSH), ácido úrico e transferrina, e os exógenos, obtidos através da dieta, como ácido ascórbico, tocoferóis, compostos fenólicos, elementos traço como zinco e selênio, entre outros (HALLIWELL, 2008, 2011; SHARMA et al., 2012; VASCONCELOS et al., 2007). Nesse sentido, o consumo de alimentos que conferem valor nutritivo associado à atividade antioxidante, podem promover uma maior proteção ao sistema biológico por atuarem na neutralização de espécies reativas e conseqüentemente minimizar o dano oxidativo (GUTTERIDGE; HALLIWELL, 2000).

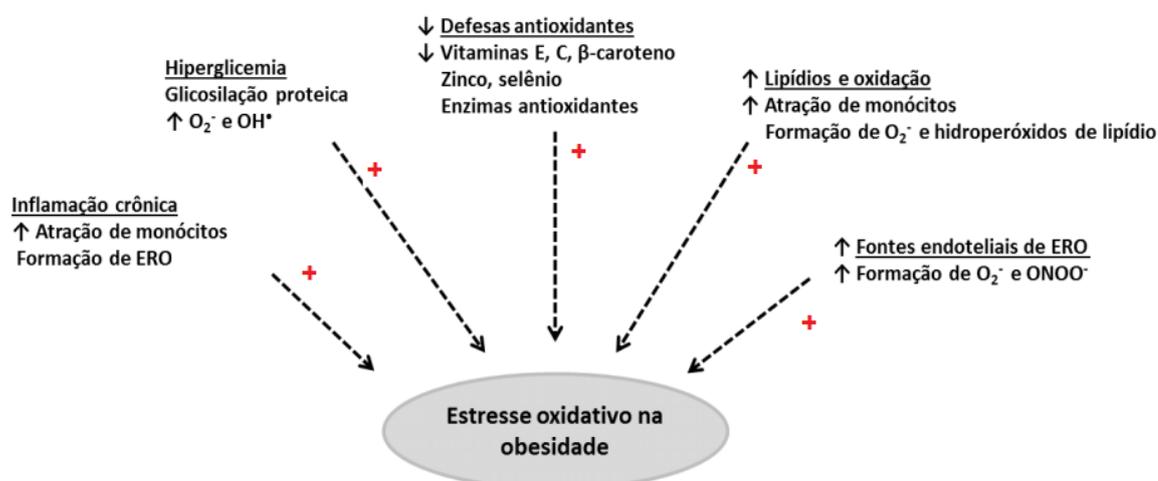
Em condições fisiológicas, a capacidade antioxidante da célula controla os níveis de RL e/ou espécies reativas presentes, garantindo a homeostasia redox celular. No entanto, quando a produção de RL supera a capacidade de ação dos antioxidantes ocorre um desequilíbrio na homeostase celular resultando no estresse oxidativo (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007).

O estresse oxidativo é uma condição presente em muitas doenças, principalmente naquelas de natureza inflamatória. A obesidade resulta do desequilíbrio energético ocasionado pelo baixo gasto energético combinado à alta ingestão calórica. Esse desequilíbrio leva a um acúmulo excessivo de gordura no tecido adiposo, acompanhado por inflamação de baixo grau e estresse oxidativo (RUPÉREZ; GIL; AGUILERA, 2014). Sabe-se que a produção de RL pode ser

estimulada pelo processo inflamatório bem como, a inflamação pode aumentar a produção de RL. No entanto, a relação causa-efeito ainda não foi elucidada (SOUZA, 2019).

O papel do estresse oxidativo na patogênese da obesidade está bem documentada (SAVINI et al., 2013) e vários fatores estão envolvidos nesse processo (Figura 2), incluindo inflamação crônica (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011), hiperglicemia (SCHULZE et al., 2004), níveis lipídicos elevados (VINCENT; MORGAN; VINCENT, 2004), produção endotelial de ERO (WHEATCROFT et al., 2003), hiperleptinemia (PANDEY et al., 2015), além de defesas antioxidantes inadequadas (OZATA et al., 2002). Dependendo da situação, a obesidade pode envolver alguns ou todos esses fatores (VINCENT; TAYLOR, 2006).

Figura 2: Principais fatores geradores de estresse oxidativo na obesidade.



Fonte: adaptado de VINCENT; TAYLOR, 2006.

Estudos demonstraram que uma dieta rica em gordura saturada e carboidratos induziu um aumento significativo no estresse oxidativo em indivíduos obesos (PATEL et al., 2007). O estresse oxidativo associado à obesidade também tem sido demonstrado por alterar a função de diversos outros tecidos, como endotelial, cardíaco e hepático, o que contribui para uma infinidade de desordens metabólicas relacionadas à obesidade (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011).

2.4 Óleos vegetais

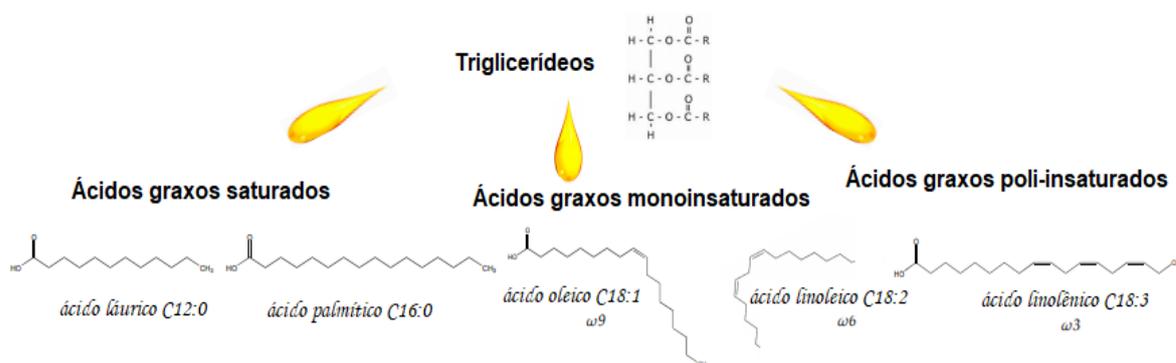
Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os óleos e gorduras vegetais são definidos como “produtos constituídos principalmente de glicerídeos de ácidos graxos de espécie(s) vegetal(is). Podem conter pequenas quantidades de outros lipídeos como fosfolipídeos, constituintes insaponificáveis e ácidos graxos livres naturalmente presentes no óleo ou na gordura” (ANVISA, 2005).

Os óleos vegetais são parte integrante da dieta humana além de serem utilizados em cosméticos, nutracêuticos, tintas, lubrificantes e biodiesel. A obtenção do óleo vegetal bruto é feito utilizando métodos físicos e químicos sobre as sementes ou a polpa dos frutos, através de prensagem e/ou utilizando um solvente como extrator. No entanto, o óleo extraído contém impurezas como ácidos graxos livres, prejudiciais à qualidade e estabilidade do produto. Para remover essas impurezas, o óleo vegetal passa por um processo de refino que envolve a remoção do solvente, a degomagem, o branqueamento, a desacidificação e a desodorização (REDA; CARNEIRO, 2007; YARA-VARÓN et al., 2017).

Os óleos vegetais são constituídos por um conjunto de compostos orgânicos como o glicerol, ácidos graxos e os compostos desta condensação, chamados de triacilgliceróis (MORETTO; FETT, 1998). Os triacilgliceróis são os principais componentes dos óleos vegetais (95-98%). As características dos triglicerídeos são determinados pelos tipos, proporções e posições dos ácidos graxos no esqueleto do glicerol.

De acordo com o grau de saturação, os ácidos graxos são classificados de acordo com a presença ou ausência de ligações duplas como ácidos graxos saturados (sem ligações duplas), ácidos graxos monoinsaturados (com uma ligação dupla) e ácidos graxos poli-insaturados (com mais de duas ligações duplas) (Figura 3). O comprimento da cadeia e o grau de insaturação podem ter grande influência nas propriedades biológicas químicas desses compostos (ORSAVOVA et al., 2015). Além disso, a composição de ácidos graxos dos óleos vegetais pode variar de acordo com a variedade, cultivo, condições agrônômicas e climáticas (REDA; CARNEIRO, 2007; YARA-VARÓN et al., 2017).

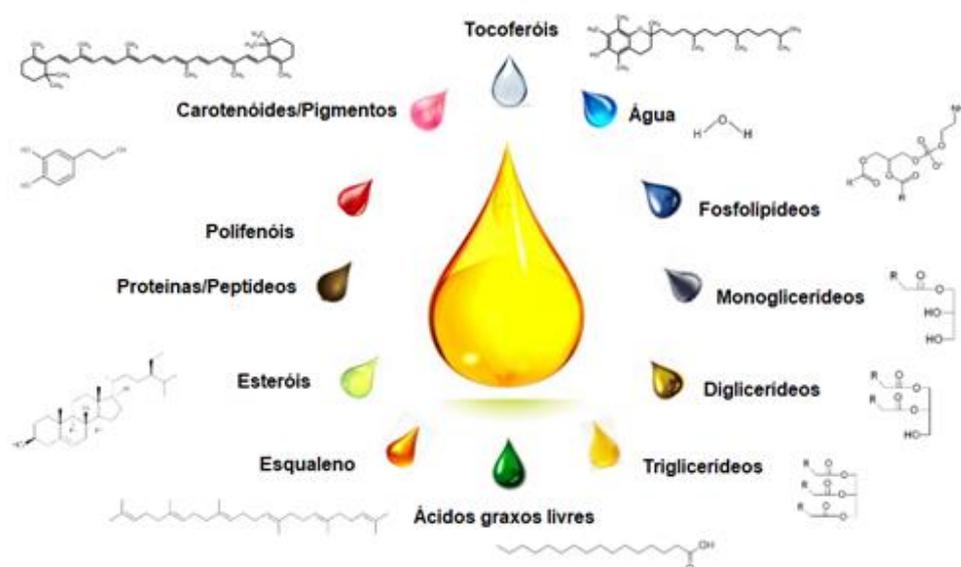
Figura 3: Principais componentes dos óleos vegetais.



Fonte: adaptado de YARA-VARÓN et al., 2017.

Além dos triglicerídeos, outros componentes importantes são encontrados nos óleos vegetais, como mono e diglicerídeos, fosfolipídios, esteróis, tocoferóis, ácidos graxos livres, vitaminas, pigmentos, proteínas, compostos fenólicos, água, etc (Figura 4). Esses componentes são responsáveis pelo valor nutricional e as propriedades biológicas dos óleos, particularmente nos óleos virgens (CHEN; MCCLEMENTS; DECKER, 2011; YARA-VARÓN et al., 2017). Por esse motivo, tem um grande potencial para o uso como óleos vegetais funcionais.

Figura 4: Composição geral dos óleos vegetais.



Fonte: adaptado de YARA-VARÓN et al., 2017.

2.4.1 Óleo de cártamo

O *Carthamus tinctorius* L. é uma espécie pertencente à família Asteraceae, comumente conhecido como cártamo ou falso açafrão (Figura 5). A planta é nativa do Oriente Médio e é considerada uma das culturas mais antigas do mundo. Possui uma forte resistência à seca, e por esse motivo, ela se distribui em quase todo o mundo, em países como China, Egito, Estados Unidos, México, Índia e Brasil (ZHOU et al., 2014).

Durante muito tempo a planta foi cultivada para a produção de corante alimentício e têxtil, a partir do pigmento extraído das flores. Na medicina tradicional chinesa o cártamo foi utilizado para tratar muitas doenças (HALL, 2015). Atualmente, essa cultura é cultivada principalmente por suas sementes, das quais é extraído um óleo de alto valor nutricional (KUMAR; KUMARI, 2011; VOSOUGHKIA et al., 2011).

Figura 5: *Carthamus tinctorius* L. (cártamo).



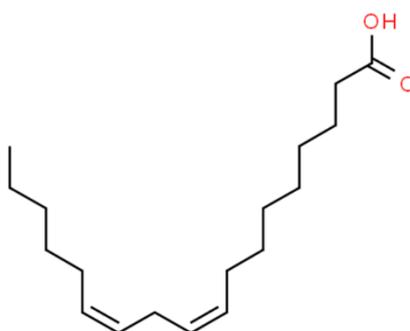
Fonte: adaptado de HALL, 2015.

As sementes de cártamo possuem 38 a 48% de óleo, 15 a 22% de proteína e 11 a 22% de fibras. O óleo extraído da semente possui coloração amarelo dourado e contém um alto teor de ácido linoleico C18:2 (71-75%) (Figura 6), um ácido graxo poli-insaturado ômega-6, além de outros ácidos graxos como o oleico (15 a 20%), palmítico C16:0 (6-8%) e esteárico C18:0 (2-3%). Tocoferóis, carotenóides e fitoesteróis também fazem parte da composição do óleo. Devido ao seu elevado conteúdo de ácidos graxos essenciais, melhor estabilidade durante os processos de cocção, baixo

teor de ácidos graxos saturados e baixo custo quando comparado a outros óleos comerciais, o óleo de cártamo é amplamente utilizado como óleo de cozinha em muitas partes do mundo (AYDENIZ; GÜNEŞER; YILMAZ, 2014; HALL, 2015; ZHANG et al., 2010).

Estudos demonstraram efeitos benéficos associados ao óleo de cártamo como melhora no perfil lipídico, atividade antiaterogênica e anti-hipertensiva (HALL, 2015). Por outro lado, outro estudo mostrou que a suplementação com óleo de cártamo resultou na elevação do colesterol sérico total e lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-c), além de induzir esteatose hepática em um modelo experimental de síndrome metabólica (SANTANA et al., 2017).

Figura 6: Estrutura do ácido linoleico.



Fonte: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4444105.html?rid=04fa0c13-81e2-4dc7-a74b-5cd061d5f0b1>

2.4.2 Óleo de chia

A *Salvia hispanica* L., popularmente conhecida como chia, é uma planta herbácea (Figura 7), que pertence à família Lamiaceae. O nome chia deriva do *nahuatl* (língua náuatle) *chian*, que significa “oleoso”. Nativa do sudoeste do México e norte da Guatemala (COATES; AYERZA, 1996), as sementes de chia foram durante muito tempo um dos alimentos básicos mais importantes de várias civilizações pré-colombianas da América Central, inclusive dos antigos maias e astecas (AYERZA; COATES, 2004; MELO-RUÍZ et al., 2016). A chia era utilizada em rituais sagrados e servia como oferenda aos deuses dessas civilizações, o que despertou a ira de espanhóis católicos que viam a cerimônia como um ritual pagão. Com isso, seu cultivo

foi extinto por séculos e só foi retomado no início da década de 90 (AYERZA; COATES, 2005).

Figura 7: *Salvia hispanica* L. (chia).



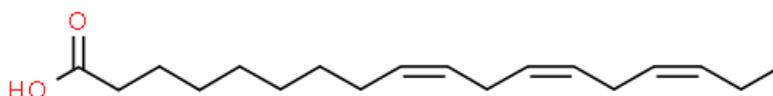
Fonte: adaptado de MELO-RUÍZ et al., 2016.

Até há pouco tempo, o cultivo se restringia apenas aos locais de origem (AYERZA; COATES, 2004), porém atualmente a chia é cultivada comercialmente na Austrália, Bolívia, Colômbia, Guatemala, México, Peru e Argentina (BUSILACCHI et al., 2013). Por ser nativa de regiões de clima tropical e subtropical, seu cultivo teve que ser adaptado a sistemas de estufas em diferentes climas (IXTAINA et al., 2011). Ainda que pouco explorada no Brasil, as regiões do oeste Paranaense e noroeste do Rio Grande do Sul começaram a investir no cultivo de chia (MIGLIAVACCA et al., 2014).

Apesar de ser uma cultura antiga, o interesse pela chia ressurgiu há pouco tempo, uma vez que a semente foi reconhecida como um alimento de elevado valor nutricional (AYERZA; COATES, 2005; MELO-RUÍZ et al., 2016). A planta produz numerosas pequenas sementes que possuem entre 25 e 39% em peso de óleo (AYERZA, 1995). O óleo extraído da semente de chia é obtido por prensagem a frio (IXTAINA et al., 2010) e contém, como constituintes principais, triglicerídeos, 25 a 40% de ácidos graxos, 60% dos quais compreendendo ácido α -linolênico (ALA) (C18:3) (Figura 8), pertencente à família ômega-3 - uma das maiores proporções dentre as fontes vegetais conhecidas - e 20% de ácido linoleico (C18:2) ômega-6. Estes ácidos graxos são considerados essenciais e necessários para o corpo humano e não podem ser sintetizados artificialmente (AYERZA, 1995; MOHD ALI et al., 2012). O óleo de

chia também apresenta na sua composição o ácido oleico e ácidos graxos saturados como o palmítico (C16:0) e esteárico (C18:0) (9-11%), porém em baixas concentrações, além de apresentar uma boa proporção entre os ácidos graxos ω -6/ ω -3 (AYERZA, 1995; AYERZA; COATES, 2004; COATES; AYERZA, 1996).

Figura 8: Estrutura do ácido α -linolênico (ALA).



Fonte: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4444437.html>

As sementes de chia contém um alto teor de fibras, proteínas, carboidratos, minerais, vitaminas, além de não conter glúten (BUENO et al., 2010; IXTAINA; NOLASCO; TOMÁS, 2008). Além disso, as semente e o óleo de chia contém uma grande quantidade de antioxidantes, como tocoferóis, fitoesteróis, carotenoides (ÁLVAREZ-CHÁVEZ et al., 2008; IXTAINA et al., 2011) e compostos fenólicos, incluindo ácido clorogênico, ácido cafeico e miricetina, quercetina e kaempferol (CAPITANI et al., 2012; REYES-CAUDILLO; TECANTE; VALDIVIA-LÓPEZ, 2008), que tornam o óleo bastante estável, apesar de seu alto conteúdo de ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) (TAGA; MILLER; PRATT, 1984). Nesse sentido, em razão de suas propriedades nutricionais a chia é considerada um alimento funcional (AYERZA; COATES, 2004; BUENO et al., 2010; MARINELI et al., 2015).

Vários efeitos biológicos benéficos do consumo da semente e/ou óleo de chia já foram descritos (MARCINEK; KREJPCIO, 2017; PARKER et al., 2018; ULLAH et al., 2016). Dentre eles, a melhora de marcadores biológicos relacionados à dislipidemia, inflamação, doença cardiovascular, homeostase da glicose e resistência à insulina (AYERZA; COATES, 2005, 2007, VUKSAN et al., 2007, 2010); atividade antineoplásica (ESPADA et al., 2007); antioxidante (MARINELI et al., 2015); melhora no desempenho de atletas (ILLIAN; CASEY; BISHOP, 2011); além de efeitos terapêuticos no tratamento de doenças de pele (JEONG et al., 2010).

2.4.3 Óleo de coco

O coqueiro (*Cocos nucifera* L.) pertence à família Arecaceae e se desenvolve em regiões de clima tropical. A planta é originária do sudeste da Ásia e, a partir dessa região, acredita-se que o fruto do coqueiro tenha sido levado para a Índia e depois para a África Oriental (LIMA et al., 2015). No Brasil, o coqueiro foi introduzido em 1553, na Bahia, e em razão do clima favorável, disseminou-se por todo o litoral nordestino (DE PINHO; SOUZA, 2018). Atualmente, o Brasil é o quinto maior produtor mundial de coco (BRAINER, 2018).

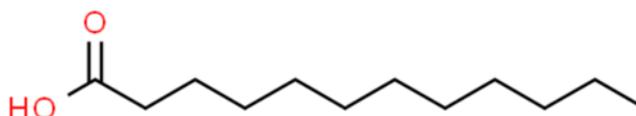
O óleo de coco é extraído por meio de processamento a seco ou a úmido, no entanto, o processamento a seco é a forma de extração mais utilizada. A polpa seca, conhecida como copra, é prensada de forma mecânica, até a obtenção do óleo. Após esse processo, o óleo passa pelos processos de refino, branqueamento e desodorização, onde é submetido a elevadas temperaturas e purificação com solventes químicos (ARUNIMA; RAJAMOHAN, 2013; MARINA et al., 2009; VILLARINO et al., 2007).

Diferente do processo tradicional, o processamento úmido extrai o creme do leite do coco fresco, seguido pela quebra da emulsão do creme, fornecendo o óleo. Após a obtenção da emulsão, outros processos como fermentação, separação, refrigeração e ação enzimática são empregados para separar a fase oleosa da fase aquosa (MARINA et al., 2009). Esse processo é realizado com temperatura controlada, sem qualquer refinamento, solvente ou tratamento químico (ARUNIMA; RAJAMOHAN, 2013; VILLARINO et al., 2007), resultando no óleo de coco virgem (OCV). Esse método de produção ajuda a preservar os componentes biologicamente ativos do OCV, como vitaminas, fitoesteróis e polifenóis, além de garantir a cor, sabor e odor característicos. O método de extração do óleo, é portanto, essencial na manutenção de suas propriedades químicas e funcionais (MARINA et al., 2009; MARINA; CHE MAN; AMIN, 2009).

Independentemente do uso de refino ou não para obter o produto, o óleo de coco possui uma alta concentração de ácidos graxos saturados (AGS) em comparação com a maioria dos óleos e gorduras vegetais presentes na dieta, em torno de 92%, dos quais 62% correspondem a triglicerídeos de cadeia média (TCM) (LIMA; BLOCK, 2019). O ácido láurico (C12:0) é o principal ácido graxo presente em sua composição, cerca de 47% (Figura 9), seguido de outros ácidos graxos em menor proporção como: ácido mirístico (C14:0), ácido palmítico (C16:0), ácido caprílico (C8:0), ácido cáprico (C10:0), ácido esteárico (C18:0), ácido caproico (C6:0) e ácido

palmitoleico. Ácidos graxos insaturados como ácido oleico (5% a 8%), linoleico (1% a 3%) e linolênico (abaixo de 0,2%) também estão presentes (KAPPALLY; SHIRWAIKAR; SHIRWAIKAR, 2015; LIMA; BLOCK, 2019).

Figura 9: Estrutura do ácido láurico.



Fonte: https://www.chemicalbook.com/ProductList_en.aspx?kwd=lauric%20acid

Comparado ao óleo de coco, o OCV apresenta um maior conteúdo de compostos bioativos, como tocoferóis, esteróis e polifenóis (ARLEE; SUANPHAIROCH; PAKDEECHANUAN, 2013; MARINA; CHE MAN; AMIN, 2009). Os principais compostos fenólicos encontrados no OCV são o ácido ferúlico, vanílico, cafeico, siríngico e *p*-cumárico (MARINA et al., 2009; NARAYANASWAMI; DWOSKIN, 2018).

O óleo de coco tornou-se popular tanto no campo científico - com um crescimento exponencial de artigos científicos sobre este óleo ao longo dos anos - quanto pela sociedade, e é cada vez mais conhecido por sua utilidade como óleo funcional devido às suas propriedades terapêuticas (ARUNIMA; RAJAMOHAN, 2013; LIMA; BLOCK, 2019; MARINA; CHE MAN; AMIN, 2009). Além disso, a mídia também teve um papel importante na popularização do óleo de coco, promovendo-o comercialmente como um alimento eficaz para a perda de peso e de gordura corporal (LIMA; BLOCK, 2019). Entretanto, esse apelo tem levado a um consumo cada vez maior do óleo de coco pela população, muitas vezes sem o acompanhamento de um profissional de saúde.

Vários efeitos benéficos têm sido associado ao uso do óleo de coco, dentre eles uma importante atividade antioxidante (NEVIN; RAJAMOHAN, 2006); antimicrobiana (WINARSI; HERNAYANTI; PURWANTO, 2008); antinociceptiva e anti-inflamatória (ZAKARIA et al., 2011); além de ter um potencial terapêutico na prevenção e desenvolvimento da doença de Alzheimer (FERNANDO et al., 2015). Com relação aos efeitos do OCV sobre o perfil lipídico (ASSUNÇÃO et al., 2009; CARDOSO et al.,

2015; SRIVASTAVA; SEMWAL; SWAMY, 2013) e peso corporal (AMARAL et al., 2016; ZICKER et al., 2019), vários estudos foram realizados, porém, os resultados ainda são controversos.

É importante destacar que em razão de o óleo de coco ser composto majoritariamente por AGS, os efeitos do óleo na promoção da saúde estão longe de ser um consenso (LIMA; BLOCK, 2019). O consumo excessivo de AGS tem sido relacionado ao aumento do colesterol LDL e o desenvolvimento de DCV (EYRES et al., 2016; TRINDADE DE PAULA et al., 2016). Nesse sentido, agências reguladoras de vários países tem se posicionado acerca do consumo de óleo de coco.

A OMS emitiu uma nota onde recomenda limitar a ingestão de gordura saturada a um máximo de 10% do total de calorias diárias (WHO, 2018). Da mesma forma, a *American Heart Association* (AHA), publicou recentemente novas recomendações sobre gorduras alimentares destacando a escassez de evidências sobre os efeitos a longo prazo do consumo de AGS na saúde e reforçou fortemente as recomendações para diminuir o consumo do óleo de coco (SACKS et al., 2017). No Brasil, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) também se posicionaram sobre o uso de óleo de coco na perda de peso. As agências de saúde reforçam que não há evidências científicas conclusivas sobre esse ponto (SBEM; ABESO, 2015).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar o efeito da suplementação com óleos vegetais de diferentes composições de ácidos graxos sobre parâmetros metabólicos, inflamatórios e de estresse oxidativo em ratos alimentados com uma dieta rica em gordura.

3.2 Objetivos Específicos

- Analisar o perfil de ácidos graxos dos óleos vegetais;
- Avaliar o efeito da suplementação com diferentes óleos vegetais em ratos alimentados com uma dieta rica em gordura sobre:
 - ingestão da dieta e ganho de peso;
 - perfil glicêmico e lipídico (colesterol total e frações; triglicerídeos);
 - marcadores séricos de função hepática;
 - gordura total, colesterol total e triglicerídeos hepáticos;
 - dano oxidativo em proteínas e lipídios no plasma e fígado;
 - dano oxidativo no material genético em leucócitos;
 - atividade das enzimas antioxidantes SOD, CAT e GPx;
 - tamanho de adipócitos e a expressão dos genes adiponectina, leptina e TNF- α no tecido adiposo;
 - espessura da túnica íntima-média da artéria aorta.

PARTE II

4 ARTIGO

Virgin coconut oil associated with high-fat diet induces metabolic dysfunctions, adipose inflammation, and hepatic lipid accumulation

Artigo aceito para publicação no periódico “Journal of Medicinal Food”



24/09/2019

Email – Deise Ströher – Outlook

Journal of Medicinal Food - Decision on Manuscript ID JMF-2019-0172.R1

Journal of Medicinal Food <onbehalf@manuscriptcentral.com>

Sáb, 21/09/2019 15:05

Para: deisestroher@hotmail.com <deisestroher@hotmail.com>

21-Sep-2019

Dear Ms. Ströher:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Virgin coconut oil associated with high-fat diet induces metabolic dysfunctions, adipose inflammation, and hepatic lipid accumulation" in its current form for publication in Journal of Medicinal Food.

Please be sure to cite this article to ensure maximum exposure of your work.

All authors will get a follow-up email with instructions on how to complete our online Copyright Agreement form. The corresponding author is responsible for communicating with coauthors to make sure they have completed the online copyright form. Authors not permitted to release copyright must still return the forms acknowledging the statement of the reason for not releasing the copyright.

FAILURE BY ALL AUTHORS TO SUBMIT THIS FORM MAY RESULT IN A DELAY IN PUBLICATION.

Consider Liebert Open Option to have your paper made free online immediately upon publication for a one-time fee. Benefits of Liebert Open Option include: accelerated e-pub ahead of print publication; email message highlighting the article; increased readers, citations and downloads; an identifying icon in the table of contents showing that the paper is permanently available for free to all readers; and immediate deposition into PubMed Central®. Please contact OpenAccess@liebertpub.com or call (914) 740-2194 for more information.

If your institution is not currently subscribing to this journal, please ensure that your colleagues have access to your work by recommending this title (http://www.liebertpub.com/mcontent/files/lib_rec_form.pdf) to your Librarian.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of Journal of Medicinal Food, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,

Michael Zemel, PhD
Editor-in-Chief, Journal of Medicinal Food
mzemel@nusirt.com

4 **ARTIGO** – Páginas: 37 - 72

5 MANUSCRITO – Páginas: 38 - 58

PARTE III

6 CONCLUSÕES

Resumidamente, a suplementação com 2mL/kg/dia, durante 30 dias com diferentes óleos vegetais em ratos alimentados com uma dieta rica em gordura:

- **Óleo de coco virgem (AGS)**

- aumentou a ingestão da dieta e ganho de peso;
- aumentou os níveis de colesterol total e LDL, e diminuiu os níveis de glicose sérica;
- induziu inflamação no tecido adiposo, evidenciado pela hipertrofia de adipócitos associado ao aumento da expressão gênica de TNF- α (pro-inflamatório) e redução da expressão gênica da adiponectina (anti-inflamatório);
- aumentou a peroxidação lipídica e a atividade das enzimas antioxidantes;
- induziu lesão hepática, evidenciada pelo aumento da atividade das aminotransferases, aumento do peso do tecido hepático, aumento da gordura total hepática, maior teor de colesterol e triglicerídeos hepáticos além de provocar deposição lipídica no fígado.

- **Óleo de cártamo (AGPI n-6)**

A dieta rica em gordura induziu importantes alterações metabólicas nos ratos e a suplementação com o óleo de cártamo:

- reduziu a ingestão da dieta, mas não foi capaz de prevenir o ganho de peso;
- reduziu os níveis de glicose, mas não foi capaz de reduzir o colesterol total, LDL e triglicerídeos;
- não foi capaz de reduzir o peso do fígado, a gordura total do fígado, o perfil lipídico e a peroxidação lipídica hepática, além de provocar acúmulo de gordura hepática.
- aumentou o estresse oxidativo, evidenciado pelo aumento nos níveis de TBARS e carbonilação de proteínas, bem como pela diminuição na atividade das enzimas antioxidantes;

- aumentou a inflamação no tecido adiposo, evidenciado pela expressão gênica de leptina e TNF- α (pro-inflamatório) e redução da expressão gênica da adiponectina - exceto no tecido adiposo epididimal (anti-inflamatório).

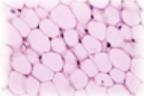
- **Óleo de chia (AGPI n-3)**

A dieta rica em gordura induziu importantes alterações metabólicas nos ratos e a suplementação com o óleo de chia:

- reduziu a ingestão da dieta, mas não foi capaz de prevenir o ganho de peso;
- reduziu os níveis de glicose, mas não foi capaz de reduzir o colesterol total, LDL e triglicerídeos;
- não foi capaz de reduzir o peso do fígado, a gordura total do fígado e a peroxidação lipídica hepática;
- aumentou o estresse oxidativo, evidenciado pelo aumento nos níveis de TBARS e carbonilação de proteínas, bem como pela diminuição na atividade das enzimas antioxidantes;
- aumentou a inflamação no tecido adiposo, evidenciado pela expressão gênica de leptina e TNF- α (pro-inflamatório) e diminuição da expressão gênica da adiponectina (anti-inflamatório).

Nesse estudo também comparamos os óleos com diferentes composições de ácidos graxos poli-insaturados, a fim de verificar qual deles seria mais eficiente para melhorar os parâmetros bioquímicos, inflamatórios e de estresse oxidativo induzidos pela dieta rica em gordura. A suplementação com óleo de chia (AGPI n-3) aumentou o consumo da dieta, ganho de peso, colesterol total e LDL, carbonilação de proteínas e a expressão gênica de TNF- α no tecido adiposo. Por outro lado, a suplementação com óleo de cártamo (AGPI n-6) provocou acúmulo de gordura hepática.

Desta forma, conclui-se que a suplementação com óleos vegetais de diferentes composições de ácidos graxos resulta em efeitos metabólicos distintos que dependem das características físico-químicas dos óleos.

	ÓLEO DE COCO (AGS)	ÓLEO DE CÂRTAMO (AGPI n-6)	ÓLEO DE CHIA (AGPI n-3)
	<p>↑ Ingestão da dieta</p> <p>↑ Ganho de peso</p>	<p>↓ Ingestão da dieta</p> <p>↓ X Ganho de peso</p>	<p>↓ Ingestão da dieta</p> <p>↓ X Ganho de peso</p>
	<p>↑ CT e LDL ↓ glicose</p> <p>↑ peroxidação lipídica</p> <p>↑ SOD, CAT, GPx</p>	<p>↓ glicose ↓ X CT, LDL e TG</p> <p>↑ peroxidação lipídica</p> <p>↑ carbonilação de proteínas</p> <p>↓ SOD, CAT, GPx</p>	<p>↓ glicose ↓ X CT, LDL e TG</p> <p>↑ peroxidação lipídica</p> <p>↑ carbonilação de proteínas</p> <p>↓ SOD, CAT, GPx</p>
	<p>↑ AST e ALT</p> <p>↑ peso do fígado</p> <p>↑ gordura total do fígado</p> <p>↑ CT e TG hepáticos</p> <p>↑ acúmulo de gordura hepática</p>	<p>↓ peso do fígado</p> <p>↓ X gordura total do fígado</p> <p>↓ perfil lipídico</p> <p>↓ peroxidação lipídica hepática</p> <p>↑ acúmulo de gordura hepática</p>	<p>↓ peso do fígado</p> <p>↓ X gordura total do fígado</p> <p>↓ peroxidação lipídica hepática</p>
	<p>↑ hipertrofia de adipócitos</p> <p>↑ TNF-α ↓ ADIPOQ</p>	<p>↑ TNF-α ↓ ADIPOQ</p> <p>↑ LEP ↓</p> <p><small>*exceto no TA epididimal</small></p>	<p>↑ TNF-α ↓ ADIPOQ</p> <p>↑ LEP ↓</p>

PERSPECTIVAS

Pretende-se avaliar o efeito da suplementação com óleos vegetais de diferentes composições de ácidos graxos:

- na microbiota intestinal de ratos alimentados com uma dieta rica em gordura;
- na memória, comportamento e marcadores de estresse oxidativo no cérebro de ratos alimentados com uma dieta rica em gordura.

REFERÊNCIAS

- AFSHIN, A. et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. **The New England journal of medicine**, v. 377, n. 1, p. 13–27, 6 jul. 2017.
- AHIMA, R. S.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 11, n. 8, p. 327–332, 2000.
- ÁLVAREZ-CHÁVEZ, L. M. et al. Chemical characterization of the lipid fraction of Mexican chia seed (*Salvia hispanica* L.). **International Journal of Food Properties**, v. 11, n. 3, p. 687–697, 2008.
- AMARAL, A. et al. Analysis of sub-chronic coconut oil consumption in rats meal with different lipid ratios in the diet. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 8, n. 2, p. 716–720, 2016.
- ANVISA, A. N. DE V. S.-. **RDC N° 272, De 22 De Setembro De 2005**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_272_2005_.pdf/40ddb30-4939-403e-a9d1-fbab47ffc5bb>.
- ARLEE, R.; SUANPHAIROCH, S.; PAKDEECHANUAN, P. Differences in chemical components and antioxidant-related substances in virgin coconut oil from coconut hybrids and their parents. **International Food Research Journal**, v. 20, n. 5, p. 2103–2109, 2013.
- ARUNIMA, S.; RAJAMOHAN, T. Effect of virgin coconut oil enriched diet on the antioxidant status and paraoxonase 1 activity in ameliorating the oxidative stress in rats-a comparative study. **Food and Function**, v. 4, n. 9, p. 1402–1409, 2013.
- ARUOMA, O. I. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 75, n. 2, p. 199–212, 1 fev. 1998.
- ASSUNÇÃO, M. L. et al. Effects of dietary coconut oil on the biochemical and anthropometric profiles of women presenting abdominal obesity. **Lipids**, v. 44, n. 7, p. 593–601, 2009.
- AYDENIZ, B.; GÜNEŞER, O.; YILMAZ, E. Physico-chemical, sensory and aromatic properties of cold press produced safflower oil. **JAACS, Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 91, n. 1, p. 99–110, 2014.
- AYERZA, R. Oil content and fatty acid composition of chia (*Salvia hispanica* L.) from five northwestern locations in Argentina. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 72, n. 9, p. 1079–1081, 1995.

- AYERZA, R.; COATES, W. Composition of chia (*Salvia hispanica*) grown in six tropical and subtropical ecosystems of South America. n. August 2019, 2004.
- AYERZA, R.; COATES, W. **Chia: Rediscovering a Forgotten Crop of the Aztecs.** [s.l: s.n.].
- AYERZA, R.; COATES, W. Effect of Dietary α -Linolenic Fatty Acid Derived from Chia when Fed as Ground Seed, Whole Seed and Oil on Lipid Content and Fatty Acid Composition of Rat Plasma. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 51, n. 1, p. 27–34, 2007.
- BARTELT, A.; HEEREN, J. Adipose tissue browning and metabolic health. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 10, n. 1, p. 24–36, 2014.
- BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 5, p. 288–298, 2019.
- BRAINER, M. S. C. P. Produção de coco: o nordeste é destaque nacional. **Caderno Setorial ETENE**, v. 3, n. 61, p. 1–25, 2018.
- BUENO, M. et al. Análisis de la calidad de los frutos de salvia hispanica L. (Lamiaceae) comercializados en la ciudad de Rosario (Santa Fe, Argentina). **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas**, v. 9, n. 3, p. 221–227, 2010.
- BUSILACCHI, H. et al. Evaluación de *Salvia hispanica* L. Cultivada en el sur de Santa Fe (República Argentina). **Cultivos Tropicales**, v. 34, n. 4, p. 55–59, 2013.
- CAPITANI, M. et al. Physicochemical and functional characterization of by-products from chia (*Salvia hispanica* L.) seeds of Argentina. **LWT - Food Science and Technology**, v. 45, p. 94–102, 31 jan. 2012.
- CARDOSO, D. A. et al. A coconut extra virgin oil-rich diet increases HDL cholesterol and decreases waist circumference and body mass in coronary artery disease patients. **Nutrición Hospitalaria**, v. 32, n. 5, p. 2144–2152, 2015.
- CASTRO, É.; OLIVEIRA, S. T. E.; FESTUCCIA, W. T. **Critical review of beige adipocyte thermogenic activation and contribution to whole-body energy expenditure** *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 2017. Disponível em: <<https://www.degruyter.com/view/j/hmbci.2017.31.issue-2/hmbci-2017-0042/hmbci-2017-0042.xml>>
- CHARRADI, K. et al. Grape seed extract alleviates high-fat diet-induced obesity and heart dysfunction by preventing cardiac siderosis. **Cardiovascular Toxicology**, v. 11, n. 1, p. 28–37, 2011.

- CHEN, B.; MCCLEMENTS, D. J.; DECKER, E. A. Minor Components in Food Oils: A Critical Review of their Roles on Lipid Oxidation Chemistry in Bulk Oils and Emulsions. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 51, n. 10, p. 901–916, 1 dez. 2011.
- CHOOI, Y. C.; DING, C.; MAGKOS, F. The epidemiology of obesity. **Metabolism**, 22 set. 2018.
- CLARKSON, P. M.; THOMPSON, H. S. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 2, p. 637S–646S, 1 ago. 2000.
- COATES, W.; AYERZA, R. Production potential of chia in northwestern Argentina. **Industrial Crops and Products**, v. 5, n. 3, p. 229–233, 1 set. 1996.
- DE PINHO, A. P. S.; SOUZA, A. F. Extração e caracterização do óleo de coco (*Cocos nucifera* L.). **Biológicas & Saúde**, v. 8, n. 26, p. 9–18, 2018.
- DEOL, P. et al. Soybean oil is more obesogenic and diabetogenic than coconut oil and fructose in mouse: Potential role for the liver. **PLoS ONE**, v. 10, n. 7, p. 1–31, 2015.
- ESPADA, C. E. et al. Effect of Chia oil (*Salvia Hispanica*) rich in ω -3 fatty acids on the eicosanoid release, apoptosis and T-lymphocyte tumor infiltration in a murine mammary gland adenocarcinoma. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 77, n. 1, p. 21–28, 2007.
- EYRES, L. et al. Coconut oil consumption and cardiovascular risk factors in humans. **Nutrition Reviews**, v. 74, n. 4, p. 267–280, 2016.
- FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 115, n. 5, p. 911–919, maio 2005.
- FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, A. et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 12, n. 5, p. 3117–3132, 2011.
- FERNANDO, W. et al. The role of dietary coconut for the prevention and treatment of Alzheimer's disease: Potential mechanisms of action. **The British journal of nutrition**, v. Epub ahead, p. 1–14, 22 maio 2015.
- FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, n. 1, p. 61–68, mar. 1997.
- FINKEL, T.; HOLBROOK, N. J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. **Nature**, v. 408, p. 239–247, 2000.
- FUENTES, E. et al. Mechanisms of chronic state of inflammation as mediators that link

obese adipose tissue and metabolic syndrome. **Mediators of inflammation**, v. 2013, p. 136584, 2013.

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, 2010.

GARG, A. Adipose tissue dysfunction in obesity and lipodystrophy. **Clinical Cornerstone**, v. 8, p. S7–S13, 1 jan. 2006.

GONZÁLEZ-MUNIESA, P. et al. Obesity. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, n. 1, p. 17034, 2017.

GOOSSENS, G. H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. **Physiology & Behavior**, v. 94, n. 2, p. 206–218, 2008.

GORTMAKER, S. L. et al. Changing the future of obesity: science, policy, and action. **Lancet (London, England)**, v. 378, n. 9793, p. 838–847, 27 ago. 2011.

GREEVENBROEK, M. M. J. VAN; SCHALKWIJK, C. G.; STEHOUWER, C. D. A. Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences. v. 71, p. 174–187, 2013.

GUTTERIDGE, J. M. C.; HALLIWELL, B. Free Radicals and Antioxidants in the Year 2000: : a historical look to the future. **Annals of the New York Academy of Science**, v. 899, p. 136–147, 2000.

HALL, C. **Overview of the Oilseed Safflower (Carthamus tinctorius L.)** **Encyclopedia of Food Grains: Second Edition**, 2015.

HALLIWELL, B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. **The American Journal of Medicine**, v. 91, n. 3C, p. 14–22, 1991.

HALLIWELL, B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? **The Lancet**, v. 344, n. 8924, p. 721–724, 1994.

HALLIWELL, B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? **Journal of Neurochemistry**, v. 97, n. 6, p. 1634–1658, 1 jun. 2006.

HALLIWELL, B. Are polyphenols antioxidants or pro-oxidants? What do we learn from cell culture and in vivo studies? **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 476, n. 2, p. 107–112, 15 ago. 2008.

HALLIWELL, B. Free radicals and antioxidants – quo vadis? **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 32, n. 3, p. 125–130, 1 mar. 2011.

HALLIWELL, B. ; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free Radicals in Biology and Medicine**.

4 ed ed. [s.l: s.n.].

HAUSMAN, D. B. et al. The biology of white adipocyte proliferation. **Obesity Reviews**, v. 2, n. 4, p. 239–254, 2001.

HOENSELAAR, R. Saturated fat and cardiovascular disease: The discrepancy between the scientific literature and dietary advice. **Nutrition**, v. 28, n. 2, p. 118–123, 2012.

ILLIAN, T.; CASEY, J.; BISHOP, P. Omega 3 Chia Seed Loading as a Means of Carbohydrate Loading. **Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association**, v. 25, p. 61–65, 1 jan. 2011.

IXTAINA, V. Y. et al. Supercritical carbon dioxide extraction of oil from Mexican chia seed (*Salvia hispanica* L.): Characterization and process optimization. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 55, n. 1, p. 192–199, 1 nov. 2010.

IXTAINA, V. Y. et al. Characterization of chia seed oils obtained by pressing and solvent extraction. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 24, n. 2, p. 166–174, 2011.

IXTAINA, V. Y.; NOLASCO, S. M.; TOMÁS, M. C. Physical properties of chia (*Salvia hispanica* L.) seeds. **Industrial Crops and Products**, v. 28, n. 3, p. 286–293, 2008.

JACOBI, D.; STANYA, K. J.; LEE, C.-H. Adipose tissue signaling by nuclear receptors in metabolic complications of obesity. **Adipocyte**, v. 1, n. 1, p. 4–12, 2012.

JEONG, E. et al. Metabolic Stress, Reactive Oxygen Species, and Arrhythmia. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 52, n. 2, p. 454–463, 2012.

JEONG, S. K. et al. Effectiveness of Topical Chia Seed Oil on Pruritus of End-stage Renal Disease (ESRD) Patients and Healthy Volunteers. **Annals of dermatology**, v. 22, n. 2, p. 143–148, maio 2010.

KANG, J. G.; PARK, C. Y. Anti-obesity drugs: A review about their effects and safety. **Diabetes and Metabolism Journal**, v. 36, n. 1, p. 13–25, 2012.

KAPPALLY, S.; SHIRWAIKAR, A.; SHIRWAIKAR, A. Coconut oil - a Review of Potential Applications. **Hygeia.J.D.Med**, v. 7, n. 2, p. 34–41, 2015.

KOURY, J. C.; DONANGELO, C. M. Zinco, estresse oxidativo e atividade física. **Revista de Nutrição**, v. 16, n. 4, p. 433–441, dez. 2003.

KUMAR, S. P.; KUMARI, B. Factors Affecting on Somatic Embryogenesis of Safflower (*Carthamus tinctorius* L) at Morphological and Biochemical Levels. **World Journal of Agricultural Sciences**, v. 7, p. 197–205, 1 jan. 2011.

LAGO, F. et al. Adipokines as novel modulators of lipid metabolism. **Trends in**

- Biochemical Sciences**, v. 34, n. 10, p. 500–510, 2009.
- LIMA, E. B. C. et al. Cocos nucifera (L.) (Arecaceae): A phytochemical and pharmacological review. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 48, n. 11, p. 953–964, 18 ago. 2015.
- LIMA, R. DA S.; BLOCK, J. M. Coconut oil: what do we really know about it so far? **Food Quality and Safety**, v. 3, n. 2, p. 61–72, 2019.
- LUMENG, C. N.; SALTIEL, A. R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. **The Journal of clinical investigation**, v. 121, n. 6, p. 2111–2117, jun. 2011.
- LUO, L.; LIU, M. Adipose tissue in control of metabolism. 2016.
- MACLEAN, P. S. et al. The role for adipose tissue in weight regain after weight loss. **Obesity Reviews**, v. 16, n. S1, p. 45–54, 2015.
- MAKRIS, A. P.; FOSTER, G. D. Dietary approaches to the treatment of obesity. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 28, n. 1, p. 117–139, 2011.
- MARCINEK, K.; KREJPCIO, Z. Chia seeds (*Salvia hispanica*): health promoting properties and therapeutic applications – a review. v. 68, n. 2, p. 123–129, 2017.
- MARINA, A. M. et al. Antioxidant capacity and phenolic acids of virgin coconut oil. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 60, n. SUPPL. 2, p. 114–123, 2009.
- MARINA, A. M.; CHE MAN, Y. B.; AMIN, I. Virgin coconut oil: emerging functional food oil. **Trends in Food Science & Technology**, v. 20, n. 10, p. 481–487, 1 out. 2009.
- MARINELI, R. DA S. et al. Antioxidant potential of dietary chia seed and oil (*Salvia hispanica* L.) in diet-induced obese rats. **Food Research International**, v. 76, p. 666–674, 1 out. 2015.
- MAURY, E.; BRICHARD, S. M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 314, n. 1, p. 1–16, 15 jan. 2010.
- MELO-RUÍZ, V. et al. Chia Seeds (*Salvia hispanica* L) Wild Plant Rich in Nutrients. **Journal of Life Sciences**, v. 10, 28 maio 2016.
- MIGLIAVACCA, R. A. . et al. O cultivo da chia no Brasil: futuro e perspectivas. **Journal of Agronomic Sciences**, v. 3, p. 161–179, 2014.
- MOHD ALI, N. et al. The promising future of chia, *Salvia hispanica* L. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, v. 2012, p. 1–9, 2012.
- MORETTO, E.; FETT, R. **Tecnologia de óleos e gorduras vegetais na indústria de alimentos**. São Paulo: Varela, 1998.

- MOSCHEN, A. R.; WIESER, V.; TILG, H. Adiponectin : Key Player in the Adipose Tissue-Liver Crosstalk. p. 5467–5473, 2012.
- NARAYANASWAMI, V.; DWOSKIN, L. P. Obesity: Current and Potential Pharmacotherapeutics and Targets. **Pharmacology & therapeutics**, n. 859, p. 116–147, 2018.
- NEVIN, K. G.; RAJAMOHAN, T. Virgin coconut oil supplemented diet increases the antioxidant status in rats. **Food Chemistry**, v. 99, n. 2, p. 260–266, 1 jan. 2006.
- OLIVEIRA-DE-LIRA, L. et al. Supplementation-Dependent Effects of Vegetable Oils with Varying Fatty Acid Compositions on Anthropometric and Biochemical Parameters in Obese Women. **Nutrients**, v. 10, n. 7, p. 932, 20 jul. 2018.
- ORSAVOVA, J. et al. Fatty Acids Composition of Vegetable Oils and Its Contribution to Dietary Energy Intake and Dependence of Cardiovascular Mortality on Dietary Intake of Fatty Acids. **International journal of molecular sciences**, v. 16, n. 6, p. 12871–12890, 5 jun. 2015.
- OUCHI, N. et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nature reviews. Immunology**, v. 11, n. 2, p. 85–97, fev. 2011.
- OZATA, M. et al. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. **Clinical Biochemistry**, v. 35, n. 8, p. 627–631, 2002.
- PANDEY, G. et al. Association between hyperleptinemia and oxidative stress in obese diabetic subjects. **Journal of diabetes and metabolic disorders**, v. 14, p. 24, 14 abr. 2015.
- PARKER, J. et al. Therapeutic Perspectives on Chia Seed and Its Oil: A Review. **Planta Medica**, v. 84, n. 9–10, p. 606–612, 2018.
- PATEL, C. et al. Prolonged Reactive Oxygen Species Generation and Nuclear Factor- κ B Activation after a High-Fat, High-Carbohydrate Meal in the Obese. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 11, p. 4476–4479, 1 nov. 2007.
- POLONSKY, K. S.; KLEIN, S. Gastric banding to treat obesity: Band-aid or breakthrough? **Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism**, v. 4, n. 8, p. 421, 2008.
- REDA, S. Y.; CARNEIRO, P. I. B. óleos e gorduras : aplicações e implicações. 2007.
- REIS, J. S. et al. Estresse oxidativo: revisão da sinalização metabólica no diabetes tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 7, p. 1096–1105, out. 2008.
- REYES-CAUDILLO, E.; TECANTE, A.; VALDIVIA-LÓPEZ, M. A. Dietary fibre content

and antioxidant activity of phenolic compounds present in Mexican chia (*Salvia hispanica* L.) seeds. **Food Chemistry**, v. 107, n. 2, p. 656–663, 15 mar. 2008.

ROCHA, V. Z.; FOLCO, E. J. Inflammatory Concepts of Obesity. **International Journal of Inflammation**, v. 2011, p. 1–14, 2011.

RONDINONE, C. M. Adipocyte-derived hormones, cytokines, and mediators. **Endocrine**, v. 29, n. 1, p. 81–90, 2006.

RUPÉREZ, A. I.; GIL, A.; AGUILERA, C. M. Genetics of oxidative stress in obesity. **International journal of molecular sciences**, v. 15, n. 2, p. 3118–3144, 20 fev. 2014.

RUTKOWSKI, J. M.; STERN, J. H.; SCHERER, P. E. The cell biology of fat expansion. **Journal of Cell Biology**, v. 208, n. 5, p. 501–512, 2015.

SACKS, F. M. et al. Dietary fats and cardiovascular disease: A presidential advisory from the American Heart Association. **Circulation**, v. 136, n. 3, p. e1–e23, 2017.

SANTANA, L. F. et al. Safflower Oil (*Carthamus tinctorius* L.) Intake Increases Total Cholesterol and LDL-cholesterol Levels in an Experimental Model of Metabolic Syndrome. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 30, n. 6, p. 476–483, 2017.

SANTHANAM, P. et al. ADIPOSITY-RELATED CANCER AND FUNCTIONAL IMAGING OF BROWN ADIPOSE TISSUE. **Endocrine Practice**, v. 21, n. 11, p. 1282–1290, 17 ago. 2015.

SAVINI, I. et al. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. **International journal of molecular sciences**, v. 14, n. 5, p. 10497–10538, 21 maio 2013.

SBEM; ABESO. **Posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) sobre o uso do óleo de coco para perda de peso**. Disponível em: <http://crn5.org.br/wp-content/uploads/OLEO_DE_COCO_posicionamento_ABESO_SBEM.pdf>.

SCHULZE, P. C. et al. Hyperglycemia promotes oxidative stress through inhibition of thioredoxin function by thioredoxin-interacting protein. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 29, p. 30369–30374, 2004.

SETHI, J. K.; VIDAL-PUIG, A. J. Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. **Journal of lipid research**, v. 48, n. 6, p. 1253–1262, jun. 2007.

SHARMA, P. et al. Reactive Oxygen Species, Oxidative Damage, and Antioxidative

Defense Mechanism in Plants under Stressful Conditions. **Journal of Botany**, v. 2012, p. 1–26, 2012.

SHOELSON, S. E.; HERRERO, L.; NAAZ, A. Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance. **Gastroenterology**, v. 132, n. 6, p. 2169–2180, maio 2007.

SOUZA, C. T. Envolvimento da inflamação subclínica e do estresse oxidativo na resistência à insulina associada a obesidade. **HU Revista**, v. 44, n. 2, p. 211–220, 2019.

SRIVASTAVA, Y.; SEMWAL, A. D.; SWAMY, M. S. L. Hypocholesterimic effects of cold and hot extracted virgin coconut oil (VCO) in comparison to commercial coconut oil: Evidence from a male wistar albino rat model. **Food Science and Biotechnology**, v. 22, n. 6, p. 1501–1508, 2013.

SUGANAMI, T.; TANAKA, M.; OGAWA, Y. Adipose tissue inflammation and ectopic lipid accumulation [Review]. **Endocrine Journal**, v. 59, n. 10, p. 849–857, 2012.

SWINBURN, B. A. et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. **The Lancet**, v. 378, n. 9793, p. 804–814, 2011.

TAGA, M. S.; MILLER, E. E.; PRATT, D. E. Chia seeds as a source of natural lipid antioxidants. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 61, n. 5, p. 928–931, 1984.

TAM, C. S.; LECOULTRE, V.; RAVUSSIN, E. Brown adipose tissue: Mechanisms and potential therapeutic targets. **Circulation**, v. 125, n. 22, p. 2782–2791, 2012.

TRINDADE DE PAULA, M. et al. **High-Fat Diet Induces Oxidative Stress and MPK2 and HSP83 Gene Expression in Drosophila melanogaster**. [s.l: s.n.]. v. 2016

ULLAH, R. et al. Nutritional and therapeutic perspectives of Chia (*Salvia hispanica* L.): a review. **Journal of food science and technology**, v. 53, n. 4, p. 1750–1758, abr. 2016.

VAN GAAL, L. F.; MERTENS, I. L.; DE BLOCK, C. E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 875–880, 2006.

VASCONCELOS, S. M. L. et al. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Química Nova**, v. 30, n. 5, p. 1323–1338, out. 2007.

VILLARINO, B. et al. Descriptive sensory evaluation of virgin coconut oil and refined, bleached and deodorized coconut oil. **Lwt - Food Science and Technology**, v. 40, 1 mar. 2007.

VINCENT, H. K.; MORGAN, J. W.; VINCENT, K. R. Obesity Exacerbates Oxidative

- Stress Levels after Acute Exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 36, n. 5, 2004.
- VINCENT, H. K.; TAYLOR, A. G. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. **International Journal of Obesity**, v. 30, n. 3, p. 400–418, 2006.
- VOSOUGHKIA, M. et al. Lipid composition and oxidative stability of oils in safflower (*Carthamus tinctorius* L.) seed varieties grown in Iran. **Advances in Environmental Biology**, v. 5, n. 5, p. 897–902, 2011.
- VUKSAN, V. et al. Supplementation of Conventional Therapy With the Novel Grain Salba (&em>Salvia hispanica L) Improves Major and Emerging Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 30, n. 11, p. 2804 LP-2810, 1 nov. 2007.
- VUKSAN, V. et al. Reduction in postprandial glucose excursion and prolongation of satiety: possible explanation of the long-term effects of whole grain Salba (*Salvia Hispanica* L.). **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 64, n. 4, p. 436–438, 2010.
- WHEATCROFT, S. B. et al. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. **Diabetic Medicine**, v. 20, n. 4, p. 255–268, 2003.
- WHO. WHO | Obesity: preventing and managing the global epidemic. **WHO**, 2015.
- WHO, W. H. O. **Healthy diet**. Disponível em: <<https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/healthy-diet>>.
- WILLIAMS, L. M. Hypothalamic dysfunction in obesity. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 71, n. 4, p. 521–533, 6 nov. 2012.
- WINARSI, H.; HERNAYANTI; PURWANTO, A. Virgin Coconut Oil (VCO) Enriched with Zn as Immunostimulator for Vaginal Candidiasis Patient. **HAYATI Journal of Biosciences**, v. 15, n. 4, p. 135–139, 2008.
- WOOD, I. S. et al. Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity: Symposium on 'Frontiers in adipose tissue biology'. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 68, n. 4, p. 370–377, 2009.
- WU, J. et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. **Cell**, v. 150, n. 2, p. 366–376, 20 jul. 2012.
- XU, H. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. **The Journal of clinical investigation**, v. 112, n. 12, p. 1821–1830, dez. 2003.
- YARA-VARÓN, E. et al. Vegetable oils as alternative solvents for green oleo-

extraction, purification and formulation of food and natural products. **Molecules**, v. 22, n. 9, p. 1–24, 2017.

YOUNG, I. S.; WOODSIDE, J. V. Antioxidants in health and disease Antioxidants in health and disease. **Journal of Clinical Pathology**, p. 176–186, 2001.

ZAKARIA, Z. A. et al. In vivo antinociceptive and anti-inflammatory activities of dried and fermented processed virgin coconut oil. **Medical Principles and Practice**, v. 20, n. 3, p. 231–236, 2011.

ZHANG, Z. et al. Prevention of diet-induced obesity by safflower oil: insights at the levels of PPAR α , Orexin, and Ghrelin gene expression of adipocytes in mice. **Acta Biochimica et Biophysica Sinica**, v. 42, n. 3, p. 202–208, 1 mar. 2010.

ZHOU, X. et al. Towards a better understanding of medicinal uses of *Carthamus tinctorius* L. in traditional Chinese medicine: A phytochemical and pharmacological review. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 151, n. 1, p. 27–43, 2014.

ZICKER, M. C. et al. Virgin coconut oil is effective to treat metabolic and inflammatory dysfunction induced by high refined carbohydrate-containing diet in mice. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 63, p. 117–128, 1 jan. 2019.

ANEXO 1

Protocolo de aprovação do projeto pela CEUA-UNIPAMPA



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA
(Lei nº 11.640, de 11 de janeiro de 2008)

Pro-Reitoria de Pesquisa

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA

Fone: (55) 3413 4321, E-mail: ceua@unipampa.edu.br

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DE PROTOCOLO PARA USO
DE ANIMAIS EM PESQUISA

Número de protocolo da CEUA: 042/2015

Título: Avaliação do efeito da suplementação com diferentes tipos de óleos sobre parâmetros metabólicos, inflamatórios e na expressão gênica de ratos Wistar submetidos a uma dieta hiperlipídica.

Data da aprovação: 18/01/2016

Período de vigência do projeto: De: 01/2016 Até: 01/2019

Pesquisador: Vanusa Manfredini

Campus: Uruguaiana

Telefone: (55) 3402-0224

E-mail: vanusamanfredini@unipampa.edu.br

Marcela Dal Pozzo
Médica Veterinária
Coordenadora Pro Tempore da CEUA/UNIPAMPA

ANEXO 2

Comprovante de submissão do manuscrito:

n-3 and n-6 PUFA-rich oils-supplementation does not improve metabolic dysfunctions and adipose inflammation induced by high-fat diet in rats



19/11/2019

Email – Deise Ströher – Outlook

Confirming submission to Biomedicine & Pharmacotherapy

Biomedicine & Pharmacotherapy <em@editorialmanager.com>

Ter, 19/11/2019 05:17

Para: Deise Ströher <deisestroher@hotmail.com>

This is an automated message.

n-3 and n-6 PUFA-rich oils-supplementation does not improve metabolic dysfunctions and adipose inflammation induced by high-fat diet in rats

Dear Ms Ströher,

We have received the above referenced manuscript you submitted to Biomedicine & Pharmacotherapy.

To track the status of your manuscript, please log in as an author at <https://www.editorialmanager.com/biopha/> and navigate to the "Submissions Being Processed" folder.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,
Biomedicine & Pharmacotherapy