

ALIMENTOS

## EFFECTOS DE DIFERENTES FUENTES DE ÁCIDOS GRASOS N-3 (CHÍA, VEGETAL Y MARINA, ANIMAL) SOBRE COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO EN MODELOS EXPERIMENTALES (RATAS/RATONES)

### EFFECTS OF DIFFERENT SOURCES OF N-3 FATTY ACIDS (CHIA, VEGETAL AND MARINE, ANIMAL) ON METABOLIC SYNDROME COMPONENTS IN EXPERIMENTAL MODELS (RATS/MOUSES)

Daiana Gisel Marano<sup>1</sup>, Pamela Rocío Fernández<sup>1</sup>, María Eugenia D'Alessandro<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina

<sup>2</sup> Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET), Santa Fe, Argentina

Correspondencia: Daiana Gisel Marano

E-mail: daianamarano@gmail.com

Presentado: 04/04/19. Aceptado: 20/08/19

Conflictos de interés: las autoras declaran no tener conflictos de interés

#### RESUMEN

**Introducción:** el síndrome metabólico (SM) constituye una constelación de factores interrelacionados que elevan el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. La composición de la dieta es crucial en la modificación de estos factores. Numerosos trabajos focalizaron su atención en fuentes de ácidos grasos n-3 de origen marino (animal) en el manejo de estos trastornos, pero más escasos y contemporáneos son aquellos de fuentes n-3 de origen vegetal.

**Objetivos:** realizar un análisis crítico de la evidencia científica experimental de los efectos de una fuente vegetal (*Salvia hispanica* L. -chía-) y otra animal (marina) de ácidos grasos n-3 sobre alteraciones metabólicas presentes en el SM.

**Materiales y métodos:** estudio descriptivo y observacional aplicado a una muestra de 32 artículos científicos. Se analizaron los efectos de diferentes fuentes de ácidos grasos n-3 (aceite/semilla de chía y aceites marinos) sobre diferentes parámetros relacionados al SM en modelos experimentales inducidos por dietas ricas en azúcares simples y/o grasas.

**Resultados:** ambas fuentes de n-3 mejoran los niveles de triglicéridos, colesterol total y ácidos grasos libres plasmáticos, glucemia, sensibilidad insulínica, peso del tejido adiposo (visceral), presión arterial sistólica, tamaño de adipocitos, triglicéridos hepáticos, marcadores proinflamatorios, tolerancia a la glucosa y actividad de enzimas lipogénicas y antioxidantes.

**Conclusiones:** la fuente vegetal y marina de n-3 mostró efectos beneficiosos sobre algunos factores de riesgo del SM, y se postula a la semilla/aceite de chía como una alternativa novedosa frente a la tradicional fuente marina en el manejo de estos trastornos.

**Palabras clave:** síndrome metabólico experimental; ácidos grasos n-3; aceite/semilla de chía; aceite de pescado.

#### ABSTRACT

**Introduction:** the metabolic syndrome (MS) constitutes a constellation of interrelated factors that increase the risk of suffering cardiovascular disease and diabetes mellitus type 2. The composition of the diet is crucial in the modification of these factors. Numerous works focused attention on sources of n-3 fatty acids of marine (animal) origin in the management of these disorders, but scarce and more contemporary are those of n-3 of plant sources.

**Objectives:** to carry out a critical analysis of the experimental scientific evidence of the effects of a vegetable source (*Salvia hispanica* L. -chia-) and another animal (marine) of n-3 fatty acids on metabolic alterations present in the SM.

**Materials and methods:** descriptive and observational study applied to a sample of 32 scientific articles. The effects of n-3 fatty acids (seed/oil chia and marine oils) on different SM-related parameters were analyzed in experimental models induced by diets rich in simple sugars and/or fats.

**Results:** both sources of n-3 improve triglycerides, total cholesterol and plasma free fatty acids levels, glycemia, insulin sensitivity, glucose tolerance, weight of adipose tissue (visceral), systolic blood pressure, size of adipocytes, hepatic triglycerides, proinflammatory markers and lipogenic and antioxidant enzymes activities.

**Conclusions:** the vegetable and marine source of n-3 showed beneficial effects on some risk factors of MS, becoming to the seed/oil of chia as a novel alternative to the traditional marine source in the management of these disorders.

**Key words:** experimental metabolic syndrome; n-3 fatty acids; seed/oil chia; fish oil.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) constituye una constelación de factores interrelacionados que incluyen insulinoresistencia (IR), obesidad central, dislipemia aterogénica e hipertensión arterial (HTA), y en los últimos años se incorporó un estado proinflamatorio y protrombótico, esteatosis hepática no alcohólica y estrés oxidativo<sup>1-5</sup>. Todos estos factores aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), por lo cual se considera a este síndrome un importante problema de Salud Pública dado que su prevalencia aumentó de forma alarmante a lo largo de los años<sup>6-8</sup>.

El uso de modelos animales resulta sumamente útil para discernir los posibles mecanismos fisiopatológicos involucrados en las alteraciones metabólicas presentes en el SM humano. Experimentalmente (ratas/ratones) es posible inducir un estado metabólico similar al anteriormente descrito por la administración de dietas ricas en azúcares (sacarosa/fructosa) y/o grasas y sedentarismo<sup>9-12</sup>.

La composición de macronutrientes de la dieta juega un rol importante en la modificación de factores claves del SM por lo cual existe un creciente interés en la identificación de nuevos enfoques terapéuticos, particularmente en intervenciones nutricionales y dietéticas, que reviertan y/o mejoren estos desórdenes. Al respecto, los ácidos grasos poliinsaturados n-3 de cadena larga (LC-PUFAs n-3) de origen marino, eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3) y docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3) han sido foco de numerosas investigaciones que pusieron en evidencia sus efectos hipolipemiantes, antihipertensivos, antiinflamatorios, antitrombóticos, antioxidantes y en el mejoramiento de la sensibilidad insulínica<sup>13-15</sup>. Dadas estas acciones beneficiosas, varios organismos a nivel mundial efectuaron recomendaciones de ingesta de los n-3 PUFA para la prevención de las patologías cardiovasculares y también para aquellas personas con enfermedad coronaria e hipertrigliceridemia severa<sup>16</sup>.

Menos estudiados fueron los efectos de otro ácido graso de la familia n-3, el ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA, 18:3 n-3), el cual puede a través de elongaciones y desaturaciones sintetizar EPA y DHA. Sin embargo esta bioconversión es lenta en humanos debido fundamentalmente a la ingesta elevada de ácidos grasos n-6 que caracteriza a la dieta occidental actual. Estos últimos compiten por las mismas enzimas de elongación y desaturación con los n-3. En esta situación, la relación n-6:n-3 recomendada (5:1-10:1) para la

salud cardiovascular se encuentra ampliamente superada<sup>17</sup>. Los aceites/semillas de chía, canola, soja, lino, camelina, perilla y rosa mosqueta constituyen fuentes dietarias de ALA<sup>18</sup>. Particularmente la semilla de chía (*Salvia hispanica L.*) es una de las fuentes botánicas más rica en ALA (aproximadamente 60% del total de ácidos grasos), además de contener fibra, calcio, hierro, potasio, magnesio, vitaminas del complejo B, A y E. También posee un reconocido poder antioxidante dado que presenta compuestos polifenólicos como quercetina y ácido cafeico, entre otros<sup>19,20</sup>. Su cultivo está en expansión hacia diferentes regiones del mundo y Argentina actualmente es uno de los principales productores<sup>21</sup>.

Teniendo en cuenta que en nuestro país existen regiones alejadas de zonas linderas al mar donde el consumo de productos de origen marino no es tan frecuente debido a su disponibilidad, elevado costo y un patrón alimentario caracterizado por la preferencia hacia las carnes rojas, resulta de particular importancia un análisis crítico de la evidencia científica sobre los conocimientos actuales de esta fuente de n-3 dietaria rica en ALA sobre diferentes componentes del SM.

Por lo expuesto, el objetivo del presente trabajo fue analizar la información bibliográfica disponible de los efectos de la fuente terrestre de ácidos grasos n-3 (*Salvia hispanica L.* -chía-) y la tradicional fuente marina (animal) de n-3 sobre las alteraciones metabólicas presentes en el SM.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y observacional cuyas unidades de análisis fueron artículos científicos que evaluaron los efectos de la fuente aceite/semilla de chía publicados en la última década (2009-2018) y de la fuente animal (marina) sobre diferentes componentes del SM en modelos experimentales (ratas/ratones).

La búsqueda bibliográfica se realizó a través de Pub Med y biblioteca electrónica de la SECyT con los términos (*all fields*): *metabolic syndrome, n-3 fatty acids, male rats or male mice*. Se excluyeron *reviews*, artículos repetidos y trabajos de intervención con n-3 para la prevención del SM. Para optimizar la búsqueda se combinaron los términos: *fish oil, chia seed/oil, sucrose/fructose diet and high fat diet*. A continuación se seleccionaron sólo aquellos artículos que utilizaron modelos experimentales de SM inducidos por dietas ricas en grasas (entre 20 y 60% de energía) y/o dietas ricas en hidratos de carbono

simples (sacarosa y/o fructosa, aproximadamente 60% de energía), y que la administración de n-3 haya sido posterior al desarrollo del SM (estudios de mejoramiento/reversión). Finalmente se obtuvieron 20 artículos que estudiaron la fuente marina (animal) y 11 la vegetal (Figura 1).

Se investigaron los efectos de los n-3 sobre parámetros clínicos y metabólicos vinculados a los componentes del SM que incluyeron alteraciones en el metabolismo de los lípidos (triglicéridos [TG] plasmáticos y hepáticos, colesterol total, ácidos grasos libres [AGL], actividad y/o expresión génica de enzimas lipogénicas, tamaño de los adipocitos viscerales y peso del tejido adiposo); alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono (sensibilidad insulínica, tolerancia a la glucosa y glucemia); hipertensión arterial (presión arterial sistólica [PAS]);

estrés oxidativo (enzimas antioxidantes y especies reactivas del oxígeno [ERO]); estado inflamatorio (factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ], interleuquina-6 [IL-6] y proteína C reactiva [PCR]) y protrombótico. También se tuvieron en cuenta la dosis y el tiempo de la intervención dietética con n-3.

### Análisis estadístico

Las variaciones de los parámetros analizados en los modelos experimentales de SM intervenidos con las fuentes dietarias de n-3 respecto de aquellos que no recibieron dicha intervención se evaluaron porcentualmente. Además se analizó la correlación de la variación porcentual para los parámetros estudiados respecto del tiempo de intervención y la dosis de n-3 administrada con el empleo del coeficiente de correlación de Spearman<sup>22</sup>.

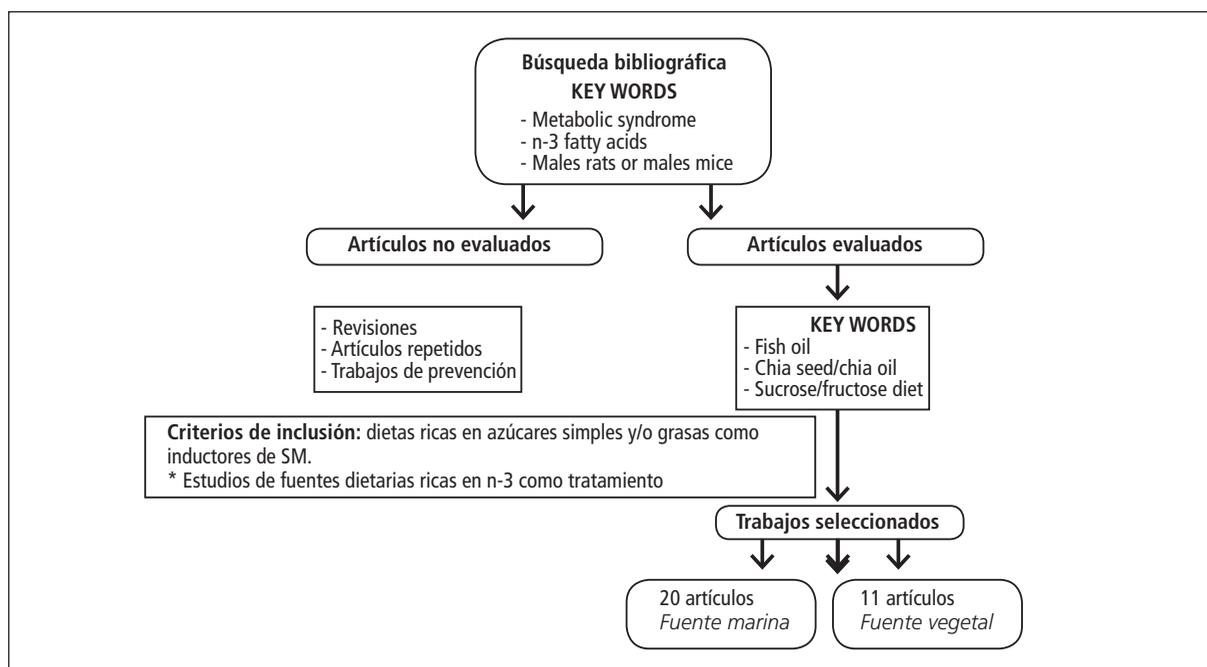


Figura 1: Diagrama de flujo de estudios seleccionados para el análisis.

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizó una revisión bibliográfica de los estudios científicos publicados en la última década que evaluaron los efectos de una fuente alternativa de ácidos grasos n-3 (*Salvia hispanica L.* -chía-) y la tradicional fuente marina de n-3 sobre las alteraciones metabólicas presentes en el SM.

El 94% de los trabajos empleó como animales de experimentación a ratas, mientras el resto (6%) se realizó en ratones de la cepa C57BL/6J. La inducción del SM se efectuó en un 81% de los estudios con

dietas ricas en hidratos de carbono simples (dieta rica en sacarosa [DRS]/dieta rica en fructosa [DRF]), un 3% con dieta alta en grasa saturada y el 16% restante con dieta mixta (alta en grasa y fructosa).

En cuanto al origen de la fuente dietaria de ácidos grasos n-3, el 35% de los trabajos analizó los efectos de la fuente vegetal (aceite y/o semilla de chía), mientras el 65% estudió los efectos de fuentes marinas (aceite de hígado de bacalao [AHB] o aceite de sardina).

En el caso de los estudios con intervención dietaria de aceite/semilla de chía, el 55% proporcionó 1,40 g/día de

ALA, en tanto que en el 45% restante las cantidades fueron menores. En los estudios con aceite marino, la mayor parte (95%) utilizó dosis de n-3 en el rango de 0,20-0,60 g/día de EPA+DHA, mientras en el 5% de los trabajos las dosis fueron menores a 0,20 g/día. El tiempo de intervención con la fuente vegetal fue en el 18% de los estudios menor a ocho semanas, 73% entre ocho y 12 semanas y los restantes comprendieron tiempos mayores a 12 semanas, mientras que el tiempo de intervención con la fuente marina de n-3 fue en un 35% de los trabajos menor a seis semanas y 65% de seis a ocho semanas.

Previamente se evaluaron los efectos de las fuentes de n-3 sobre cada uno de los parámetros clínicos-metabólicos (referenciados en el capítulo: "Materiales y métodos") en función de la dosis y el tiempo de administración de ambas fuentes de n-3, sin hallar diferencias significativas según coeficiente de correlación de Spearman. Esto permitió agrupar los efectos para cada fuente de n-3 independientemente de la dosis y el tiempo de administración empleados en los diferentes artículos analizados.

### Efectos de los n-3 sobre parámetros vinculados al metabolismo lipídico

En la Figura 2 se observa el porcentaje de mejoramiento (reducción) en los niveles de TG, colesterol total y AGL plasmáticos y contenido de TG hepáticos realizado por las fuentes de n-3.

Entre los mecanismos involucrados en la disminución de los niveles de TG plasmáticos efectuada por los n-3 de ambas fuentes dietarias figuran un menor contenido de TG hepáticos, una menor salida de los mismos transportados en las lipoproteínas ricas en TG (VLDL-TG) desde el hígado y/o a una mayor remoción plasmática de los mismos<sup>14,23,24</sup>.

Chicco y col.<sup>24</sup> demostraron en ratas macho Wistar alimentadas durante cinco meses con DRS, en los cuales en los últimos dos meses se sustituyó la fuente grasa de la dieta (aceite de maíz: rico en 18:2 n-6) por semilla de chía (rica en 18:3 n-3), una reducción significativa en el contenido de TG en el hígado (32%) alcanzando valores similares a los del grupo control. Por su parte, Rossi et al.<sup>25</sup> obtuvieron una reducción del 33% del contenido de TG en el hígado junto con una disminución de la actividad de enzimas claves involucradas en la lipogénesis hepática (ácido graso sintetasa [FAS-21%], acetil CoA carboxilasa [55%], glucosa 6-P deshidrogenasa [G-6-P DH-34%]) cuando la semilla de chía reemplazó al aceite de maíz en el modelo experimental de SM inducido por DRS. Es-

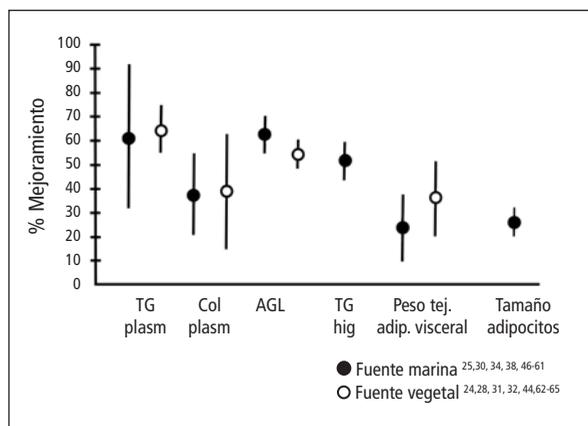
tos hallazgos se acompañaron de una normalización de la masa proteica del receptor nuclear activado por proliferadores peroxisomales- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ).

En cuanto a los efectos de fuentes marinas, Hein et al.<sup>26</sup> demostraron en ratas macho Wistar alimentadas con DRS (ocho meses) en las cuales la fuente grasa (aceite de maíz) se reemplazó por aceite de hígado de bacalao (rico en 20:5 n-3 y 22:6 n-3) durante los últimos dos meses, que la reducción del contenido de TG hepáticos se asoció a una disminución en la actividad de enzimas lipogénicas hepáticas y un aumento de la masa proteica del receptor nuclear PPAR- $\alpha$ . Este receptor nuclear está implicado en la expresión de genes de enzimas involucradas en la oxidación de ácidos grasos mitocondrial y peroxisomal, entre otras, con lo cual el efecto agonista de los n-3 sobre los mismos podría ser otro mecanismo en el efecto hipolipemiante observado. Además, en concordancia con estos autores, Chiu et al.<sup>27</sup> encontraron una disminución de la masa proteica del receptor nuclear hepático LXR- $\alpha$ , el cual regula la expresión de genes lipogénicos, y demostraron un efecto antagónico de los n-3 de origen marino sobre este receptor. Los LXR-s regulan los niveles de colesterol intracelular y están involucrados en mediar el eflujo de colesterol, por lo tanto su regulación por los n-3 también podría contribuir al efecto hipolipemiante<sup>28</sup>.

En cuanto a los mecanismos implicados en la reducción de los niveles de AGL plasmáticos ejercidos por los ácidos grasos n-3 de fuente vegetal así como de la marina en modelos de SM, se incluyen una reducción de la lipólisis basal y estimulada por isoproterenol y un mejoramiento de la actividad antilipolítica de la insulina (adipocitos aislados)<sup>29-31</sup>.

Por otra parte los trabajos científicos analizados muestran el mejoramiento que los n-3 marinos producen sobre la adiposidad visceral, involucrando una reducción del peso del tejido adiposo y del tamaño de los adipocitos. La evaluación de los efectos de la fuente vegetal de n-3 (aceite/semilla de chía) también mostró una disminución del peso del tejido adiposo visceral (Figura 2). Un estudio realizado por Oliva y col.<sup>31</sup> en ratas macho Wistar alimentadas por seis meses con DRS, en el cual a partir de los tres meses de ingesta se sustituyó la fuente grasa de la dieta (aceite de maíz) por semilla de chía (1,40 g/día de ALA), mostró una reducción del 40% del tamaño de los adipocitos epididimales acompañados de una normalización de las enzimas lipogénicas (FAS, G-6-P DH) en dicho tejido. Por su parte, Ferreira et al.<sup>32</sup> demostraron una reducción del tamaño de los adipocitos

epididimales asociada a un mejoramiento de la masa proteica del receptor nuclear PPAR $\gamma$  (inductor de la diferenciación de adipocitos) en ratas dislipémicas e insulinoresistentes alimentadas con chíá.



*% Mejoramiento:* indica el porcentaje de disminución observada en los parámetros vinculados al metabolismo lipídico por acción de las diferentes fuentes de n-3 en modelos experimentales de SM. Cuando una fuente dietaria de n-3 no se encuentra representada en la gráfica para algún parámetro, indica que no hubo la suficiente cantidad de artículos en la última década para realizar el análisis estadístico.

**Figura 2:** Porcentaje de mejoramiento (disminución) producido por las fuentes dietéticas de n-3 sobre parámetros vinculados al metabolismo lipídico.

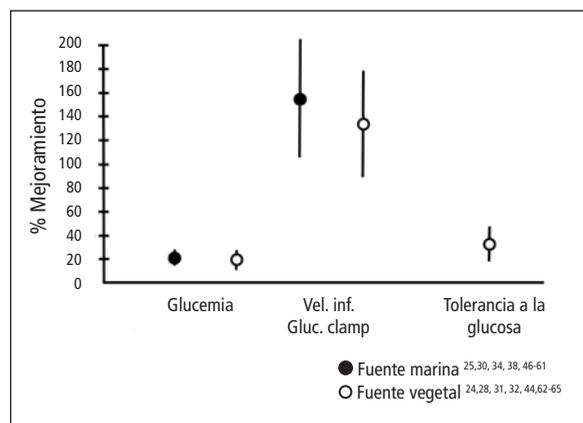
### Efectos de los n-3 sobre parámetros vinculados al metabolismo de los hidratos de carbono

Numerosas investigaciones evidenciaron el mejoramiento de la sensibilidad insulínica que producen EPA y DHA presentes en fuentes dietéticas marinas<sup>33-36</sup>. En este trabajo se investigó el efecto de los n-3 de origen vegetal y marino sobre algunos parámetros asociados al estudio del metabolismo de los hidratos de carbono, como la prueba *gold standard* de medida de la sensibilidad insulínica *clamp* euglucémico-hiperinsulinémico, la prueba de tolerancia a la glucosa (endovenosa y oral) y los niveles de glucemia.

El análisis de los trabajos mostró que ambas fuentes de n-3 producen un mejoramiento de la glucemia, así como un aumento de la sensibilidad insulínica en la prueba del *clamp* euglucémico-hiperinsulinémico (expresada como velocidad de infusión de la glucosa) en animales dislipémicos insulinoresistentes alimentados con DRS (Figura 3). La fuente vegetal también mejoró el área bajo la curva del test endovenoso de tolerancia a la glucosa en animales donde se utilizó dieta mixta o DRS para inducir el SM experimental (Figura 3).

La composición de los ácidos grasos de los fosfolípidos de las membranas de los tejidos diana a la insulina es un factor crítico que influye en las acciones biológicas de la hormona. Un aumento de ALA y DHA se observó en el tejido adiposo de ratas alimentadas con DRS que recibieron semilla de chíá, lo que demostraría la existencia de bioconversión del ALA en DHA<sup>32</sup>. Asimismo diferentes autores<sup>37-39</sup> observaron que la administración de EPA y DHA (principales ácidos grasos n-3 marinos) produce un enriquecimiento de las membranas biológicas en estos ácidos grasos, lo que aumentaría la fluidez de las mismas asociado a un mejoramiento de la sensibilidad insulínica.

La IR y la alterada homeostasis de la glucosa se relacionan estrechamente con los niveles de lípidos y la adiposidad visceral. Por lo tanto la normalización de la hipertrigliceridemia, los niveles de AGL y la adiposidad visceral observada por acción de la semilla de chíá en la dieta también contribuirían a mejorar la IR y la homeostasis de la glucosa.



*% Mejoramiento:* indica el porcentaje de disminución de la glucemia y de aumento de la sensibilidad insulínica (Vel. inf. gluc.) y tolerancia a la glucosa (endovenosa) por acción de las diferentes fuentes de n-3 en modelos experimentales de SM. Cuando una fuente dietaria de n-3 no se encuentra representada en la gráfica para algún parámetro, indica que no hubo la suficiente cantidad de artículos en la última década para realizar el análisis estadístico.

**Figura 3:** Porcentaje de mejoramiento (disminución o aumento según el caso) producida por las fuentes dietéticas de n-3 sobre parámetros vinculados al metabolismo de los hidratos de carbono.

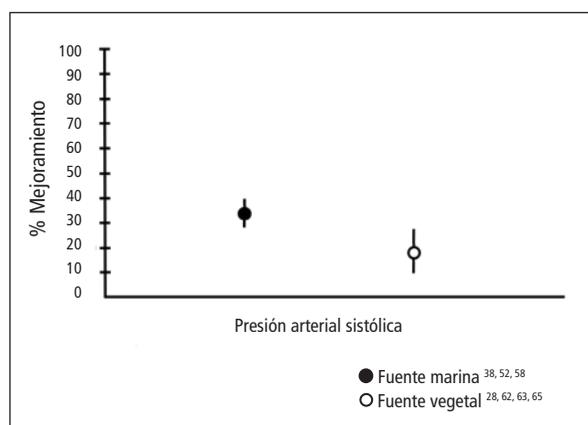
### Efectos de los n-3 sobre la presión arterial sistólica

El análisis bibliográfico de los efectos de la fuente dietaria de n-3 vegetal (*Salvia hispanica L.* -chíá-) en los modelos de SM analizados mostró una disminución de los niveles de la presión arterial sistólica.

La HTA se asocia a un aumento del contenido de colágeno en el ventrículo izquierdo (VI)<sup>40</sup>. Poudyal et al.<sup>41</sup>

mostraron que ratas alimentadas con dieta mixta, en la cual la fuente grasa se reemplazó por semilla de chía o aceite de chía, normalizaron la contractibilidad, el volumen y la rigidez del VI con una reducción de la inflamación y de los depósitos de colágeno. Creus et al.<sup>42</sup> encontraron una normalización de la presión arterial sistólica y una reducción del contenido de colágeno en el ventrículo izquierdo de ratas alimentadas con DRS suplementadas con semilla de chía. Sin embargo diferentes autores no descartan que otros componentes presentes en la semilla de chía (quercetina, antioxidantes, fibras) ejerzan efectos sinérgicos con el ALA y contribuyan también a los hallazgos observados<sup>42,43</sup>.

En cuanto a las fuentes marinas de n-3, desde hace varias décadas, se demostró el efecto antihiper-tensivo que ejercen los LC-PUFAs n-3 (EPA y DHA)<sup>44,45</sup>.



% Mejoramiento: indica el porcentaje de disminución observada en la presión arterial sistólica por acción de las diferentes fuentes de n-3 en modelos experimentales de SM.

**Figura 4:** Porcentaje de mejoramiento (disminución) producido por las fuentes dietéticas de n-3 sobre la presión arterial sistólica.

A los conocidos efectos antioxidantes<sup>48,66</sup>, anti-trombóticos<sup>67,68</sup> y antiinflamatorios<sup>69-72</sup> de fuentes marinas ricas en ácidos grasos EPA y DHA, se suman algunos escasos trabajos que evaluaron estos efectos con la fuente rica en 18:3 n-3 ALA (*Salvia hispanica* L. -chía-) en modelos experimentales de SM, que a continuación se describen.

### Efectos de la semilla de chía sobre parámetros vinculados al estrés oxidativo en modelos experimentales de SM

La adiposidad visceral en presencia de moderada hiperglucemia e incrementados niveles de AGL circulantes se asocia a la generación de ERO, que

incrementa el estrés oxidativo, y afecta la señal de la insulina y la disponibilidad del óxido nítrico contribuyendo a la IR<sup>73</sup>.

La disminuida actividad de diferentes enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa [SOD], catalasa [CAT], glutatión peroxidasa [GPx] y glutatión reductasa [GR]) en plasma y tejidos, así como los niveles aumentados de las ERO observados en los modelos experimentales de SM mejoraron luego de la intervención con la fuente vegetal de n-3. En particular se observó un mejoramiento de la actividad CAT y GPx en plasma<sup>74</sup>, GR en hígado<sup>74</sup>, SOD, GPx y CAT en músculo esquelético<sup>64</sup>, GPx y SOD en adipocitos epididimales<sup>32</sup>, en tanto que los niveles de ERO disminuyeron luego de la administración de semilla de chía (adipocitos epididimales)<sup>32</sup>.

Por otra parte, Ferreira et al.<sup>32</sup> mostraron una reducción de la actividad de la enzima xantino oxidasa (XO) (pro-oxidante) en el tejido adiposo epididimal y normalización de los niveles plasmáticos de ácido úrico acompañando la disminución del peso del tejido adiposo en ratas alimentadas con DRS que recibieron chía. Es interesante destacar que estos hallazgos se acompañaron de un significativo incremento del ARNm de un regulador clave del balance redox (Nrf2) asociado a una mayor expresión génica y actividad enzimática de GPx, una de las enzimas antioxidantes blanco del mismo<sup>32</sup>.

Además la semilla de chía es rica en polifenoles como el ácido cafeico y clorogénico, miricetina y quercetina<sup>75</sup>, con lo cual los mismos también contribuirían con los efectos antioxidantes observados.

### Efectos de la semilla de chía sobre parámetros vinculados a estados proinflamatorios y protrombóticos en modelos experimentales de SM

Ferreira et al.<sup>32</sup> hallaron una disminución de los niveles plasmáticos de TNF- $\alpha$  e IL-6 en ratas macho Wistar luego que la semilla de chía reemplazara al aceite de maíz en los tres últimos meses de administración de una dieta rica en sacarosa DRS (seis meses). Por su parte, Poudyal et al.<sup>62</sup> encontraron en un modelo de SM (ratas) inducido por una dieta alta en grasa y carbohidratos una disminución en los niveles plasmáticos de PCR cuando recibieron semilla de chía durante seis meses.

Qatanani y Lazar<sup>76</sup> demostraron una correlación positiva entre la IL-6 y la masa grasa, los niveles de ácidos grasos libres y la resistencia a la insulina. Al respecto, en el trabajo de Ferreira et al.<sup>32</sup> anterior-

mente mencionado, la reducción de IL-6 en las ratas alimentadas con DRS suplementada con chía se acompañó de una disminución de la adiposidad visceral, normalización de los niveles de ácidos grasos libres en el plasma y sensibilidad insulínica.

Hasta el momento no se han encontrado traba-

jos que evalúen el efecto de la semilla/aceite de chía sobre parámetros protrombóticos en el período de tiempo analizado en el presente trabajo.

En las Tablas 1 y 2 se muestran los principales resultados obtenidos de los artículos analizados en el presente trabajo.

| Referencia                             | Modelo animal                                  | Intervención dietética   | Principales resultados  | n  |
|--|--|--|---|----|
| Chicco et al. <sup>24</sup>            | Ratas Wistar macho alimentadas con DRS         | 1,41 g/día de ALA mediante semilla de chía por ocho semanas          | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, colesterol plasmático, AGL, peso tejido adiposo epididimal y retroperitoneal, TG hígado, glucemia<br><b>Aumento de:</b> velocidad de infusión de glucosa ( <i>clamp</i> euglucémico-hiperinsulinémico)                           | 6  |
| Rossi et al. <sup>25</sup>             | Ratas Wistar macho alimentadas con DRS         | 1,41 g/día de ALA mediante semilla de chía por ocho semanas          | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, AGL, TG hígado, glucemia, actividad de enzimas lipogénicas hepáticas (FAS, ACC, G-6-P DH)  | 6  |
| Oliva et al. <sup>31</sup>             | Ratas Wistar macho alimentadas con DRS         | 1,41 g/día de ALA mediante semilla de chía por 12 semanas            | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, AGL, peso tejido adiposo epididimal y tamaño de adipocitos, glucemia, actividad de enzimas lipogénicas (FAS, ACC, G-6-P DH)<br><b>Aumento de:</b> velocidad de infusión de glucosa ( <i>clamp</i> euglucémico-hiperinsulinémico) | 6  |
| Ferreira et al. <sup>32</sup>          | Ratas Wistar macho alimentadas con DRS         | 1,41 g/día de ALA mediante semilla de chía por 12 semanas            | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, AGL, peso tejido adiposo epididimal, glucemia, TNF- $\alpha$ , IL-6<br><b>Aumento de:</b> velocidad de infusión de glucosa ( <i>clamp</i> euglucémico-hiperinsulinémico) , actividad de enzimas antioxidantes (GPx y SOD), ERO   | 6  |
| Poudyal et al. <sup>41</sup>           | Ratas Wistar macho alimentadas con dieta mixta | 0,41 g/día de ALA mediante aceite de chía por ocho semanas           | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, colesterol plasmático, AGL, peso tejido adiposo epididimal, retroperitoneal y omental, PAS, área bajo la curva del test de tolerancia a la glucosa   | 10 |
| Creus et al. <sup>42</sup>             | Ratas Wistar macho alimentadas con DRS         | 1,41 g/día de ALA mediante semilla de chía por 12 semanas            | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, AGL, glucemia, PAS<br><b>Aumento de:</b> velocidad de infusión de glucosa ( <i>clamp</i> euglucémico-hiperinsulinémico)  | 6  |
| Poudyal et al. <sup>62</sup>           | Ratas Wistar macho alimentadas con dieta mixta | 0,19 g/día de ALA mediante semilla de chía por 24 semanas            | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, colesterol plasmático, AGL, peso tejido adiposo epididimal, retroperitoneal y omental, PAS, área bajo la curva del test de tolerancia a la glucosa, PCR  | 10 |
| Poudyal et al. <sup>63</sup>           | Ratas Wistar macho alimentadas con dieta mixta | 0,19 g/día de ALA mediante semilla de chía por 24 semanas            | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, colesterol plasmático, AGL, peso tejido adiposo epididimal, retroperitoneal y omental, área bajo la curva del test de tolerancia a la glucosa  | 10 |
| Da Silva Marineli et al. <sup>64</sup> | Ratas Wistar macho alimentadas con dieta mixta | 0,51 g/día de ALA mediante semilla o aceite de chía por seis semanas | <b>Disminución de:</b> área bajo la curva del test de tolerancia a la glucosa<br><b>Aumento de:</b> actividad de enzimas antioxidantes (SOD, GPx, CAT)  | 8  |
| Creus et al. <sup>65</sup>             | Ratas Wistar macho alimentadas con DRS         | 1,41 g/día de ALA mediante semilla de chía por 12 semanas            | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, colesterol plasmático, AGL, glucemia, PAS<br><b>Aumento de:</b> velocidad de infusión de glucosa ( <i>clamp</i> euglucémico-hiperinsulinémico)   | 6  |
| Da Silva Marineli et al. <sup>74</sup> | Ratas Wistar macho alimentadas con dieta mixta | 0,51 g/día de ALA mediante semilla o aceite de chía por seis semanas | <b>Aumento de:</b> actividad de enzimas antioxidantes (SOD, GPx, GR, CAT)   | 6  |

n= número de animales con la intervención dietética de n-3.

**Tabla 1:** Características de los estudios analizados con intervención dietética vegetal (aceite/semilla de chía).

| Referencia                              | Modelo animal  | Intervención dietética  | Principales resultados   | n      |
|---|--|---|--|--------|
| Hein et al. <sup>26</sup>               | Ratas Wistar macho alimentadas con DRS                     | 0,27 g/día de EPA + DHA a través de AHB por ocho semanas                              | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, colesterol plasmático, AGL, TG hígado, glucemia<br><b>Disminución de:</b> actividad de enzimas lipogénicas hepáticas (FAS y G-6-P DH)   | 5<br>6 |
| Rossi et al. <sup>30</sup>              | Ratas Wistar macho alimentadas con DRS                     | 0,27 g/día de EPA + DHA a través de AHB por ocho semanas                              | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, AGL, peso tejido adiposo epididimal y retroperitoneal, glucemia, actividad de enzimas lipogénicas en tejido adiposo epididimal (FAS, ACC, G-6-P DH)   | 6      |
| D'Alessandro et al. <sup>34</sup>       | Ratas Wistar macho alimentadas con DRS                     | 0,27 g/día de EPA + DHA a través de AHB por cuatro semanas                            | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, AGL<br><b>Aumento de:</b> velocidad de infusión de glucosa ( <i>clamp</i> euglucémico-hiperinsulinémico)  | 6      |
| Alexander-Aguilera et al. <sup>38</sup> | Ratas Wistar macho alimentadas con DRS                     | 0,54 g/día de EPA + DHA a través de aceite de sardina por seis semanas                | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, colesterol plasmático, AGL, peso tejido adiposo epididimal, glucemia, TNF- $\alpha$ , PAS   | 10     |
| Lombardo et al. <sup>46</sup>           | Ratas Wistar macho alimentadas con DRS                     | 0,27 g/día de EPA + DHA a través de AHB por ocho semanas                              | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, AGL, peso tejido adiposo epididimal y retroperitoneal, tamaño de adipocitos, TG hígado, glucemia, actividad de enzimas lipogénicas en hígado (FAS, G-6-P DH)  | 6      |
| Soria et al. <sup>47</sup>              | Ratas Wistar macho alimentadas con DRS                     | 0,27 g/día de EPA + DHA a través de AHB por cuatro semanas                            | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, AGL, peso tejido adiposo epididimal y tamaño de adipocitos, glucemia, actividad de enzimas lipogénicas en tejido adiposo epididimal (G-6-P DH)<br><b>Aumento de:</b> velocidad de infusión de glucosa ( <i>clamp</i> euglucémico-hiperinsulinémico) | 6      |
| Salim de Castro et al. <sup>48</sup>    | Ratas Wistar macho alimentadas con DRF                     | 0,55 g/día de EPA + DHA a través de AHB por dos semanas                               | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, colesterol plasmático, área bajo la curva del test de tolerancia a la glucosa   | 12     |
| Selenscing et al. <sup>49</sup>         | Ratas Wistar macho alimentadas con DRS                     | 0,27 g/día de EPA + DHA a través de AHB por ocho semanas                              | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, AGL, glucemia   | 6      |
| Salim de Castro et al. <sup>50</sup>    | Ratas Wistar macho alimentadas con DRS                     | 0,31 g/día de EPA + DHA a través de AHB por cuatro semanas                            | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, colesterol plasmático, TG hígado, glucemia  | 8      |
| Flachs et al. <sup>51</sup>             | Ratones C57BL/6J macho alimentados con dieta alta en grasa | 0,57 g/día de EPA + DHA a través de AHB por cinco semanas                             | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, AGL, glucemia   | 10     |
| Alexander-Aguilera et al. <sup>52</sup> | Ratas Wistar macho alimentadas con DRS                     | 0,54 g/día de EPA + DHA a través de aceite de sardina por seis semanas                | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, glucemia, peso tejido adiposo epididimal, PAS   | 10     |
| D'Alessandro et al. <sup>53</sup>       | Ratas Wistar macho alimentadas con DRS                     | 0,27 g/día de EPA + DHA a través de AHB por ocho semanas                              | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, AGL, glucemia   | 6      |
| Hein et al. <sup>54</sup>               | Ratas Wistar macho alimentadas con DRS                     | 0,27 g/día de EPA + DHA a través de AHB por ocho semanas                              | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, colesterol plasmático, AGL, TG hígado, glucemia   | 8      |
| D'Alessandro et al. <sup>55</sup>       | Ratas Wistar macho alimentadas con DRS                     | 0,27 g/día de EPA + DHA a través de AHB por ocho semanas                              | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, AGL, glucemia<br><b>Aumento de:</b> velocidad de infusión de glucosa ( <i>clamp</i> euglucémico-hiperinsulinémico)  | 6      |
| Ferreira et al. <sup>56</sup>           | Ratas Wistar macho alimentadas con DRS                     | 0,27 g/día de EPA + DHA a través de AHB por ocho semanas                              | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, AGL, TG hígado, glucemia  | 6      |
| Rossi et al. <sup>57</sup>              | Ratas Wistar macho alimentadas con DRS                     | 0,27 g/día de EPA + DHA a través de AHB por ocho semanas                              | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, AGL, TG hígado, glucemia, peso tejido adiposo epididimal y retroperitoneal, tamaño de adipocitos<br><b>Aumento de:</b> velocidad de infusión de glucosa ( <i>clamp</i> euglucémico-hiperinsulinémico)   | 6      |
| Alexander-Aguilera et al. <sup>58</sup> | Ratas Wistar macho alimentadas con DRS                     | 0,54 g/día de EPA + DHA a través de aceite de sardina por seis semanas                | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, colesterol plasmático, AGL, glucemia, peso tejido adiposo epididimal, PAS   | 10     |
| Lombardo et al. <sup>59</sup>           | Ratas Wistar macho alimentadas con DRS                     | 0,27 g/día de EPA + DHA a través de AHB por cuatro semanas                            | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, AGL, TG hígado, glucemia  | 6      |
| Pighin et al. <sup>60</sup>             | Ratas Wistar macho alimentadas con DRS                     | 0,27 g/día de EPA + DHA a través de AHB durante las últimas ocho semanas              | <b>Disminución de:</b> TG plasmáticos, AGL, TG hígado, glucemia<br><b>Disminución de:</b> peso tejido adiposo epididimal y retroperitoneal   | 6<br>8 |
| Siddiqui et al. <sup>61</sup>           | Ratones C57BL/6 macho alimentados con DRS o DRF            | 0,045 g/día de EPA + DHA a través de emulsión de lípidos por sonda durante cinco días | <b>Disminución de:</b> TG hígado   | 10     |

n= número de animales con la intervención dietética de n-3.

**Tabla 2:** Características de los estudios analizados con intervención dietética marina (animal).

## CONCLUSIONES

El síndrome metabólico es uno de los principales problemas de Salud Pública del siglo XXI. El empleo de modelos experimentales que reproducen muchas de las alteraciones presentes en el mismo constituye una herramienta de gran utilidad para su estudio, así como también para analizar posibles intervenciones nutricionales que puedan mejorar o revertir los desórdenes que lo caracterizan.

En nuestro país existen regiones alejadas de zonas linderas al mar, por lo cual el consumo de alimentos fuente ricos en EPA y DHA (tradicional fuente de n-3) no es frecuente y además poseen elevado costo. Por lo tanto, otras fuentes ricas en ácidos grasos n-3, como el aceite/semilla de chía, resultan una alternativa novedosa para el manejo de estos trastornos.

## REFERENCIAS

1. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome. A new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23 (5): 469-480.
2. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008; 29 (7): 777-822.
3. Carrier A. Metabolic syndrome and oxidative stress: a complex relationship. *Antioxid Redox Signal* 2017; 26 (9): 429-431.
4. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietiläinen KH, Yki-Järvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (9): 3490-3497.
5. Vykoukal D, Davies MG. Vascular biology of metabolic syndrome. *J Vasc Surg* 2011; 54 (3): 819-831.
6. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28 (4): 629-636.
7. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the united states, national health and nutrition examination survey, 1988-2012. *Prev chronic dis* 2017; 14: E24; doi: 10.5888/pcd14.160287.
8. Díaz A, Espeche W, March C, y col. Prevalencia del síndrome metabólico en Argentina en los últimos 25 años: revisión sistemática de estudios observacionales poblacionales. *Hipertens Riesgo Vasc* 2018; 23 (2): 64-69.
9. Reaven GM, Risser TR, Chen YD, Reaven EP. Characterization of a model of dietary-induced hypertriglyceridemia in young, nonobese rats. *J Lipid Res* 1979; 20 (3): 371-378.
10. Lombardo YB, Chicco A, Mocchiutti N, De Rodi MA, Nusimovich B, Gutman R. Effect of sucrose diet on insulin secretion in vivo and in vitro and on triglyceride storage and mobilisation of the heart of rats. *Horm Metab Res* 1983; 15 (2): 69-76.
11. Storlien LH, James DE, Burleigh KM, Chisholm DJ, Kraegen EW. Fat feeding causes widespread in vivo insulin resistance, decreased energy expenditure, and obesity in rats. *Am J Physiol* 1986; 251 (5 Pt 1): E576-583.
12. Pagliassotti MJ, Prach PA, Koppenhafer TA, Pan DA. Changes in insulin action, triglycerides, and lipid composition during sucrose feeding in rats. *Am J Physiol* 1996; 271 (5 Pt 2): R1319-1326.
13. Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (1 Suppl): 171S-175S.
14. Lombardo YB, Chicco AG. Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. *J Nutr Biochem* 2006; 17 (1): 1-13.
15. Goel A, Pothineni NV, Singhal M, Paydak H, Saldeen T, Mehta JL. Fish, fish oils and cardioprotection: promise or fish tale? *Int J Mol Sci* 2018; 19 (12): E3703; doi: 10.3390/ijms19123703.
16. American Heart Association Nutrition Committee. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114 (1): 82-96.
17. Barceló-Coblijn G, Murphy EJ. Alpha-linolenic acid and its conversion to longer chain n-3 fatty acids: benefits for human health and a role in maintaining tissue n-3 fatty acid levels. *Prog Lipid Res* 2009; 48 (6): 355-374.
18. Morales JP, Valenzuela RB, González MD, et al. Nuevas fuentes dietarias de ácido alfa-linolénico: una visión crítica. *Rev Chil Nutr* 2012; 39 (3): 79-87.
19. Ullah R, Nadeem M, Khalique A, et al. Nutritional and therapeutic perspectives of Chia (*Salvia hispanica L.*): a review. *J Food Sci Technol* 2015; 53 (4): 1750-1758.
20. Marcinek K, Krejpcio Z. Chia seeds (*Salvia hispanica L.*): health promoting properties and therapeutic applications. A review. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2017; 68 (2): 123-129.
21. Busilacchi H, Qüesta T, Zuliani S. La chía como una nueva alternativa productiva para la región pampeana. *Agromensajes* 2015. 41: 37-46.
22. Zar JH. *Biostatistical Analysis*. 3° Edition, New York; 1996.
23. Neschen S, Moore I, Regittign W, et al. Contrasting effects of fish oil and safflower oil on hepatic peroxisomal and tissue lipid content. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282 (2): E395-401.
24. Chicco A, D'Alessandro ME, Hein G, Oliva ME, Lombardo YB. Dietary chia seed (*Salvia hispanica L.*) rich in  $\alpha$ -linolenic acid improves adiposity and normalises hypertriglycerolaemia and insulin resistance in dyslipaemic rats. *Br J Nutr* 2009; 101: 41-50.
25. Rossi AS, Oliva ME, Ferreira MR, Chicco AG, Lombardo YB. Dietary chia seed induced changes in hepatic transcription factors and their target lipogenic and oxidative enzyme activities in dyslipidaemic insulin-resistant rats. *J Nutr Biochem* 2013; 24 (6): 1041-1052.
26. Hein G, Bernasconi A, Montanaro M, et al. Nuclear receptors and hepatic lipogenic enzyme response to a dyslipidemic sucrose-rich diet and its reversal by fish oil n-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298: 429-439.
27. Chiu CY, Chang TC, Liu SH, Chiang MT. The regulatory effects of fish oil and chitosan on hepatic lipogenic signals in high-fat diet-induced obese rats. *J Food Drug Anal* 2017; 25 (4): 919-930.
28. Sampath H, Ntambi JM. Regulation of gene expression by polyunsaturated fatty acids. *Heart Metab* 2006; 32: 32-35.
29. Rustan A, Hustvedt B, Drevo C. Postprandial decrease in plasma unesterified fatty acids during n-3 fatty acid feeding is not caused by accumulation of fatty acids in adipose tissue. *BBA* 1998; 1390 (3): 245-257.
30. Rossi AS, Lombardo YB, Chicco AG. Lipogenic enzyme activities and glucose uptake in fat tissue of dyslipemic, insulin-resistant rats: Effects of fish oil. *Nutrition* 2010; 26: 209-217.

31. Oliva ME, Ferreira ME, Chicco AG, Lombardo YB. Dietary Salba (*Salvia hispanica L.*) seed rich in  $\alpha$ -linolenic acid improves adipose tissue dysfunction and the altered skeletal muscle glucose and lipid metabolism in dyslipidemic insulin-resistant rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013; 89: 279-289.
32. Ferreira MR, Álvarez SM, Illesca P, Giménez MS, Lombardo YB. Dietary Salba (*Salvia hispanica L.*) ameliorates the adipose tissue dysfunction of dyslipidemic insulin-resistant rats through mechanisms involving oxidative stress, inflammatory cytokines and peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ . *Eur J Nutr* 2018; 57 (1): 83-94.
33. Storlien LH, Kraegen EW, Chisholm DJ, Ford GL, Bruce DG, Pascoe WS. Fish oil prevents insulin resistance induced by high-fat feeding in rats. *Science* 1987; 237 (4817): 885-888.
34. D'Alessandro ME, Chicco AG, Karabatas L, Lombardo YB. Role of skeletal muscle on impaired insulin sensitivity in rats fed a sucrose-rich diet: effect of moderate levels of dietary fish oil. *J Nutr Biochem* 2000; 11 (5): 273-280.
35. Lalia AZ, Lanza IR. Insulin-sensitizing effects of omega-3 fatty acids: lost in translation? *Nutrients* 2016; 8 (6): E329; doi: 10.3390/nu8060329.
36. Martín de Santa Olalla L, Sánchez-Muniz FJ, Vaquero MP. N-3 fatty acids in glucose metabolism and insulin sensitivity. *Nutr Hosp* 2009; 24 (2): 113-127.
37. Luo J, Rizkalla SW, Boillot J, et al. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids improve adipocyte insulin action and glucose metabolism in insulin-resistant rats: relation to membrane fatty acids. *J Nutr* 1996; 126 (8): 1951-1958.
38. Alexander-Aguilera A, Berruezo S, Hernández-Díaz G, Angulo O, Oliart-Ros R. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids modify fatty acid composition in hepatic and abdominal adipose tissue of sucrose-induced obese rats. *J Physiol Biochem* 2011; 67: 595-604.
39. Ghafoorunissa, Ibrahim A, Rajkumar L, Acharya V. Dietary (n-3) long chain polyunsaturated fatty acids prevent sucrose-induced insulin resistance in rats. *J Nutr* 2005; 135 (11): 2634-8.
40. Weber KT. Fibrosis and hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15 (4): 264-272.
41. Poudyal H, Panchal SK, Ward LC, Brown L. Effects of ALA, EPA and DHA in high-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome in rats. *J Nutr Biochem* 2013; 24 (6): 1041-1052.
42. Creus A, Benmelej A, Villafañe N, Lombardo YB. Dietary Salba (*Salvia hispanica L.*) improves the altered metabolic fate of glucose and reduces increased collagen deposition in the heart of insulin-resistant rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2017; 121: 30-39.
43. Yan L, Zhang JD, Wang B, et al. Quercetin inhibits left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats and inhibits angiotensin II-induced H9C2 cells hypertrophy by enhancing PPAR- $\gamma$  expression and suppressing AP-1 activity. *PLoS One* 2013; 8 (9): E72548; doi: 10.1371/journal.pone.0072548.
44. Karanja N, Phanouvong T, McCarron DA. Blood pressure in spontaneously hypertensive rats fed butterfat, corn oil, or fish oil. *Hypertension* 1989; 14 (6): 674-679.
45. Miller PE, Van Elswyk M, Alexander DD. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 2014; 27 (7): 885-896.
46. Lombardo YB, Hein G, Chicco AG. Metabolic syndrome: effects of n-3 PUFAs on a model of dyslipidemia, insulin resistance and adiposity. *Lipids* 2007; 42: 427-437.
47. Soria A, Chicco AG, D'Alessandro ME, Rossi A, Lombardo YB. Dietary fish oil reverse epididimal tissue adiposity, cell hypertrophy and insulin resistance in dyslipidemic sucrose fed rat model. *J of Nutr Biochem* 2002; 13: 209-218.
48. Salim Ferreira de Castro G, Alves dos Santos R, Vannucchi Portari G, Jordão AA, Vannucchi H. Omega-3 improves glucose tolerance but increases lipid peroxidation and DNA damage in hepatocytes of fructose-fed rats. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012; 37 (2): 233-240.
49. Selenscig D, Rossi A, Chicco AG, Lombardo YB. Increased leptin storage with altered leptin secretion from adipocytes of rats with sucrose-induced dyslipidemia and insulin resistance: effect of dietary fish oil. *Metabolism* 2010; 59: 787-795.
50. Salim de Castro G, Deminice R, Simões-Ambrosio L, Calder PC, Jordão AA, Vannucchi H. Dietary Docosahexaenoic Acid and eicosapentaenoic acid influence liver triacylglycerol and insulin resistance in rats fed a high-fructose diet. *Mar Drugs* 2015; 13: 1864-1881.
51. Flachs P, Mohamed-Ali V, Horakova O, et al. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia* 2006; 49: 394-397.
52. Alexander-Aguilera A, Angulo-Guerrero O, Quintana-Castro R, Soto-Rodríguez I, Sánchez-Otero G, Oliart-Ros RM. CD36 gene expression induced by fish oil in abdominal adipose tissue of rats with Metabolic Syndrome. *J Food Nutr Disor* 2017; 6: 2.
53. D'Alessandro ME, Chicco A, Lombardo YB. Dietary fish oil reverses lipotoxicity, altered glucose metabolism, and nPKC $\epsilon$  translocation in the heart of dyslipidemic insulin-resistant rats. *Metabolism* 2008; 57 (7): 911-9.
54. Hein G, Chicco A, Lombardo Y. Fish oil normalizes plasma glucose levels and improves liver carbohydrate metabolism in rats fed a sucrose-rich diet. *Lipids* 2011; 47: 141-150.
55. D'Alessandro ME, Chicco A, Lombardo Y. Fish oil reverses the altered glucose transporter, phosphorylation, insulin receptor substrate-1 protein level and lipid contents in the skeletal muscle of sucrose-rich diet fed rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013; 88: 171-177.
56. Ferreira MR, Chicco A, Lombardo YB. Dietary fish oil normalized glucose-stimulated insulin secretion in isolated pancreatic islets of dyslipidemic rats through mechanisms involving glucose phosphorylation, peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  and uncoupling protein 2. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013; 89 (1): 31-38.
57. Rossi A, Lombardo YB, Lacorte JM, et al. Dietary fish oil positively regulates plasma leptin and adiponectin levels in sucrose-fed, insulin-resistant rats. *Am J Physiol. Integr Comp Physiol* 2005; 289: 486-494.
58. Aguilera AA, Hernández Díaz G, Barcelata ML, Angulo Guerrero O, Oliart Ros RM. Effects of fish oil on hypertension, plasma lipids, and tumor necrosis factor-alpha in rats with sucrose-induced metabolic syndrome. *J Nutr Biochem* 2004; 15 (6): 350-357.
59. Lombardo YB, Drago S, Chicco A, et al. Long-term administration of sucrose-rich diet to normal rats: relationship between metabolic and hormonal profiles and morphological changes in the endocrine pancreas. *Metabolism* 1996; 45: 1527-1532.
60. Pighin D, Karabatas L, Rossi A, Chicco A, Basabe JC, Lombardo YB. Fish oil affects pancreatic fat storage, pyruvate dehydrogenase complex activity and insulin secretion in rats fed a sucrose-rich diet. *J Nutr* 2003; 133 (12): 4095-4101.

61. Siddiqui RA, Xu Z, Harvey KA, Pavlina TM, Becker MJ, Zalogu GP. Comparative study of the modulation of fructose/sucrose-induced hepatic steatosis by mixed lipid formulations varying in unsaturated fatty acid content. *Nutrition & Metabolism* 2015; 12, 41. Doi: 10.1186/s12986-015-0038-x.
62. Poudyal H, Panchal SK, Waanders J, Ward LC, Brown L. Lipid redistribution by  $\alpha$ -linolenic acid-rich chia seed inhibits stearoyl-CoA desaturase-1 and induces cardiac and hepatic protection in diet-induced obese rats. *J Nutr Biochem* 2012; 23 (2): 153-162.
63. Poudyal H, Panchal SK, Ward LC, Waanders J, Brown L. Chronic high-carbohydrate, high-fat feeding in rats induces reversible metabolic, cardiovascular, and liver changes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 302 (12): E1472-1482.
64. Da Silva Marineli R, Soares Moura C, Aguiar-Moraes E, et al. Chia (*Salvia hispanica L.*) enhances HSP, PGC-1 $\alpha$  expressions and improves glucose tolerance in diet-induced obese rats. *Nutrition* 2015; 31(5):740-748.
65. Creus A, Ferreira MR, Oliva ME, Lombardo YB. Mechanisms involved in the improvement of lipotoxicity and impaired lipid metabolism by dietary  $\alpha$ -linolenic acid rich *Salvia hispanica L.* (Salba) seed in the heart of dyslipemic insulin-resistant rats. *J Clin Med* 2016; 5, 18. Doi: 10.3390/jcm5020018.
66. Selenscing D, Ferreira MR, Chicco A, Lombardo YB. Dietary fish oil ameliorates adipose tissue dysfunction in insulin-resistant rats fed a sucrose-rich diet improving oxidative stress, peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  and uncoupling protein 2. *Food Funct* 2018; 9: 2496-2507.
67. Kimura S, Tamayama M, Minami M, Hata N, Saito H. Docosahexaenoic acid inhibits blood viscosity in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1998; 100 (3): 351-361.
68. Kalupahana NS, Claycombe K, Newman SJ, et al. Eicosapentaenoic acid prevents and reverses insulin resistance in high-fat diet-induced obese mice via modulation of adipose tissue inflammation. *J Nutr* 2010; 140 (11): 1915-1922.
69. Sundaram S, Bukowski MR, Lie WR, Picklo MJ, Yan L. High-fat diets containing different amounts of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids modulate inflammatory cytokine production in mice. *Lipids* 2016; 51 (5): 571-582.
70. Muurling M, Mensink R, Pijl H, Romijn JA, Havekes ML, Voshol PJ. A Fish oil diet does not reverse insulin resistance despite decreased adipose tissue TNF- $\alpha$  protein concentration in apoE-3\*Leiden Mice. *J Nutr* 2013; 133 (11): 3350-3355.
71. Da Cunha de Sà R, Crisma A, Cru M, et al. Fish oil prevents changes induced by a high-fat diet on metabolism and adipokine secretion in mice subcutaneous and visceral adipocytes. *J Physiol* 2016; 594 (21): 6301-6317.
72. Sekhon-Loodu S, Catalli A, Kulka M, Wang Y, Shahidi F, Rupasinghe HP. Apple flavonols and n-3 polyunsaturated fatty acid-rich fish oil lowers blood C-reactive protein in rats with hypercholesterolemia and acute inflammation. *Nutr Res* 2014; 34 (6): 535-543.
73. Lay SL, Simard G, Martínez MC, Andriantsitohaina R. Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. *Oxid Med Cell Longev* 2014: doi: 10.1155/2014/908539.
74. Da Silva Marineli R, Alves-Lenquiste S, Aguiar-Moraes E, Maróstica MR. Antioxidant potential of dietary chia seed and oil (*Salvia hispanica L.*) in diet-induced obese rats. *Food Res Int.* 2015; 76 (3): 666-674.
75. Taga MSE, Miller EE, Pratt DE. Chia seeds as a source of natural lipid antioxidants. *JAOCS* 1984; 61 (5): 928-931.
76. Qatanani M, Lazar MA. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes Dev* 2007; 21 (12): 1443-1455.